202340212

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202340212 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111144483 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D513/04 (2006.01)* *C07D263/56 (2006.01)*
C07D307/79 (2006.01) *C07D413/04 (2006.01)*
C07D491/052(2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C07D239/74 (2006.01) *C07D215/14 (2006.01)*
C07D215/26 (2006.01) *C07D215/48 (2006.01)*
C07D405/04 (2006.01) *C07D235/06 (2006.01)*
C07D241/42 (2006.01) *A61K31/47 (2006.01)*
A61K31/4184(2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/4985(2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/423 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/11/24 美國 63/283,119
2022/05/19 美國 63/344,027

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：賽比格 傑生 羅伯特 ZBIEG, JASON ROBERT (US)；博羅扎 保羅 鮑威爾 BEROZA, PAUL POWELL (US)；維瑪 維莎 安尼爾 VERMA, VISHAL ANIL (US)；朱 炳炎 ZHU, BING-YAN (US)；比佛利吉 拉姆齊 BEVERIDGE, RAMSAY (CA)；趙 良 ZHAO, LIANG (CA)；萊柏蘭克 梅莉莎 LEBLANC, MELISSA (CA)；巴頓 麗莎 瑪莉 BARTON, LISA MARIE (US)；陳 布萊恩 卡伊 CHAN, BRYAN KA IP (CA)；布阿亞得 傑維斯 薩米爾 BOUAYAD-GERVAIS, SAMIR (CA)；迪 安威沙 DEY, ANWESHA (SG)；伊凡杰利斯塔 瑪麗 安 EVANGELISTA, MARIE ANNE (CA)；史密斯 羅素 泰勒 SMITH, RUSSELL TYLER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：48 共 819 頁

(54)名稱

治療性化合物及其使用方法

(57)摘要

本揭露涉及化合物與使用該等化合物之方法，以及包含此等化合物之醫藥組成物，用於治療由 TEAD 介導之疾病及病症，例如癌症。

This disclosure relates to compounds and methods of using said compounds, as well as pharmaceutical compositions containing such compounds, for treating diseases and conditions mediated by TEAD, such as cancer.

指定代表圖：

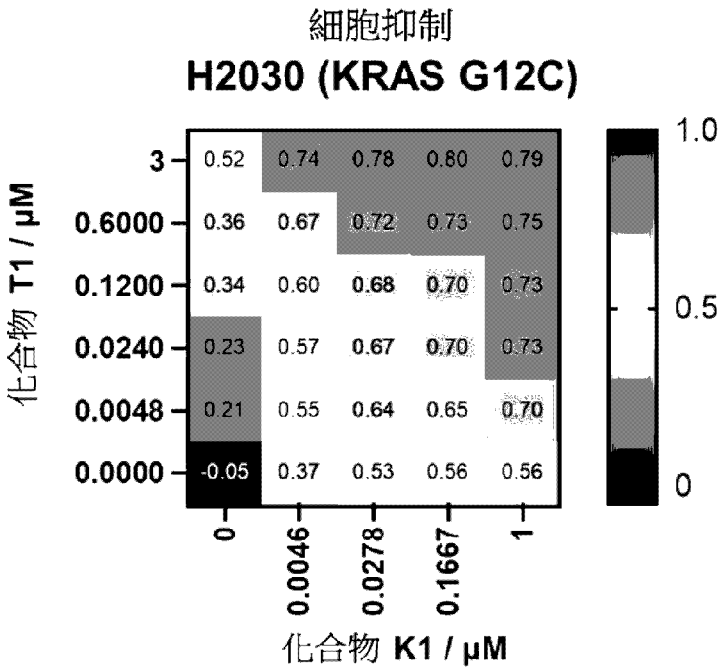
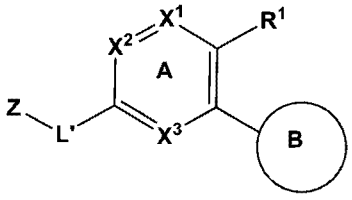


圖 1

特徵化學式：



(II-AB')

【發明摘要】

【中文發明名稱】　治療性化合物及其使用方法

【英文發明名稱】　THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【中文】本揭露涉及化合物與使用該等化合物之方法，以及包含此等化合物之醫藥組成物，用於治療由 TEAD 介導之疾病及病症，例如癌症。

【英文】This disclosure relates to compounds and methods of using said compounds, as well as pharmaceutical compositions containing such compounds, for treating diseases and conditions mediated by TEAD, such as cancer.

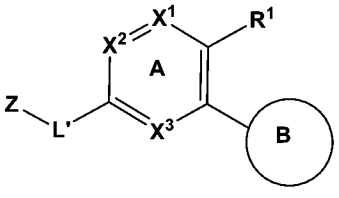
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(II-AB')

【發明說明書】

【中文發明名稱】　治療性化合物及其使用方法

【英文發明名稱】　THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本揭示內容涉及可用於在哺乳動物中治療及/或預防的化合物，特別是用為可用於治療癌症之 TEAD 抑制劑的化合物。

【先前技術】

【0002】 Hippo 途徑為調節細胞增殖及細胞死亡並決定器官大小的訊號傳遞途徑。據信該途徑在哺乳動物中發揮腫瘤抑制因子的作用，並且經常在人類癌症中檢測到該途徑失調。該途徑參與及/或可能調節幹細胞及先驅細胞之自我更新及分化。此外，Hippo 途徑可參與傷口癒合及組織再生。此外，據信由於 Hippo 途徑與 Wnt、Notch、Hedgehog 及 MAPK/ERK 等其他傳訊途徑串擾，可能影響多種生物事件，並且其功能障礙可能涉及除癌症以外的許多人類疾病。有關綜述，參見例如：Halder 等人，2011，Development 138:9-22；Zhao 等人，2011，Nature Cell Biology 13:877-883；Bao 等人，2011，J. Biochem. 149:361-379；Zhao 等人，2010，J. Cell Sci. 123:4001-4006。

【0003】 Hippo 傳訊途徑從果蠅到哺乳動物皆為保守的（Vassilev 等人，Genes and Development，2001，15，1229-1241；Zeng 及 Hong，Cancer Cell，2008，13，188-192）。該途徑之核心由一系列激酶組成（Hippo-MST1-2 位於

Lats 1-2 及 NDRI-2 之上游），導致兩種轉錄輔活化物 YAP（Yes 相關蛋白質）及 TAZ（具有 PDZ 結合基序或 Tafazzin 的轉錄輔活化物；Zhao 等人，Cancer Res.，2009，69，1089-1098；Lei 等人，Mol. Cell. Biol.，2008，28，2426-2436）之磷酸化。

【0004】 由於 Hippo 傳訊途徑為動物發育、器官大小控制及乾細胞調節的調節物，因此它與癌症發生有關（綜述於：Harvey 等人，Nat. Rev. Cancer，2013，13，246-257；Zhao 等人，Genes Dev.2010，24，862-874）。在活體外，YAP 或 TAZ 在乳腺上皮細胞中之過表現透過兩種蛋白質與轉錄因子 TEAD 家族之交互作用來誘導細胞轉化。增加之 YAP/TAZ 轉錄活性誘導致癌特性，例如上皮間質轉化，並且亦證明其可賦予乳癌細胞以幹細胞特性。在活體內，在小鼠肝臟中，YAP 之過表現或其上游調節物 MST1-2 之基因敲除觸發肝細胞癌之發生。此外，當腫瘤抑制因子 NF2 在小鼠肝臟中失活時，YAP 之共同去活化可完全阻止肝細胞癌之發生。

【0005】 據信，Hippo 腫瘤抑制途徑之失調是多種惡性腫瘤發生中的主要事件，該等惡性腫瘤包括但不限於肺癌（NSCLC；Zhou 等人，Oncogene，2011，30，2181-2186；Wang 等人，Cancer Sci.，2010，101，1279-1285）、乳腺癌（Chan 等人，Cancer Res.，2008，68，2592-2598；Lamar 等人，Proc. Natl. Acad. Sci，USA，2012；109，E2441-E2250；Wang 等人，Eur. J. Cancer，2012，48，1227-1234）、頭頸癌（Gasparotto 等人，Oncotarget.，2011，2，1165-1175；Steinmann 等人，Oncol.Rep.，2009，22，1519-1526）、大腸癌（Angela 等人，Hum. Pathol.，2008，39，1582-1589；Yuen 等人，PLoS

One，2013，8，e54211；Avruch 等人，Cell Cycle，2012，11，1090-1096）、卵巢癌（Angela 等人，Hum. Pathol.，2008，39，1582-1589；Chad 等人，Cancer Res.，2010，70，8517-8525；Hall 等人，Cancer Res.，2010，70，8517-8525）、肝癌（Jie 等人，Gastroenterol. Res. Pract.，2013，2013，187070；Ahn 等人，Mol. Cancer. Res.，2013，11，748-758；Liu 等人，Expert.Opin. Ther. Targets，2012，16，243-247）、腦癌（Orr 等人，J Neuropathol. Exp. Neurol. 2011，70，568-577；Baia 等人，Mol. Cancer Res.，2012，10，904-913；Striedinger 等人，Neoplasia，2008，10，1204-1212）及前列腺癌（Zhao 等人，Genes Dev.，2012，26，54-68；Zhao 等人，Genes Dev.，2007，21，2747-2761）、間皮瘤（Fujii 等人，J. Exp. Med.，2012，209，479-494；Mizuno 等人，Oncogene，2012，31，5117-5122；Sekido Y.，Pathol. Int.，2011，61，331-344）、肉瘤（Seidel 等人，Mol. Carcinog.，2007，46，865-871）及白血病（Jimenez-Velasco 等人，Leukemia，2005，19，2347-2350）。

【0006】哺乳動物 Hippo 途徑的兩個核心成分是 Lats1 及 Lats2，它們是與果蠅疣 (Wts) 同源的核 Dbf2 相關 (NDR) 家族蛋白激酶。Lats1/2 蛋白質藉由與支架蛋白質 Mob1A/B（Mps，一種結合劑激酶活化因子樣 1A 及 1B）結合而被活化，它們與果蠅 Mats 同源。Lats1/2 蛋白亦藉由 STE20 家族蛋白激酶 Mst1 和 Mst2 磷酸化而活化，它們與果蠅 Hippo 同源。Lats1/2 激酶使下游效應子 YAP（Yes 相關蛋白質）及 TAZ（帶有 PDZ 結合基序的轉錄輔活化物；WWTR1）磷酸化，它們與果蠅 Yorkie 同源。Lats1/2 對 YAP 和 TAZ 的磷酸化是 Hippo 傳訊途徑中的關鍵事件。Lats1/2 使多個位點的 YAP 磷酸化，但

Ser127 之磷酸化對 YAP 抑制至關重要。YAP 之磷酸化產生 14-3-3 蛋白質家族之蛋白質結合基序，其在結合 14-3-3 蛋白質後，導致 YAP 保留及/或隔離在細胞質中。同樣，Lats1/2 使多個位點的 TAZ 磷酸化，但 Ser89 之磷酸化對 TAZ 抑制至關重要。TAZ 之磷酸化導致 TAZ 保留及/或隔離在細胞質中。此外，據信 YAP 及 TAZ 之磷酸化藉由活化由 YAP 或 TAZ 泛蛋白化催化之磷酸化依賴性降解而使這些蛋白質不穩定。因此，當 Hippo 途徑「開啟」時，YAP 及/或 TAZ 發生磷酸化、去活化並通常隔離在細胞質中；相比之下，當 Hippo 途徑「關閉」時，YAP 及/或 TAZ 未經磷酸化、活化且通常存在於細胞核中。

【0007】 非磷酸化、活化的 YAP 轉移至細胞核中，其主要的標靶轉錄因子為含有 TEAD 域的家族中的四種蛋白質 (TEAD1-TEAD4，統稱為「TEAD」)。已證明，YAP 連同 TEAD (或其他轉錄因子，例如 Smad1、RUNX、ErbB4 及 p73) 誘導多種基因之表現，該等基因包括結締組織生長因子 (CTGF)、Gli2、Birc5、Birc2、纖維母細胞生長因子1 (FGF1) 及雙調蛋白 (AREG)。與 YAP 一樣，非磷酸化 TAZ 轉移至細胞核中，其中與多種 DNA 結合轉錄因子交互作用，該等轉錄因子例如過氧化體增殖物活化受體 γ (PPARγ)、甲狀腺轉錄因子-1 (TTF-1)、Pax3、TBX5、RUNX、TEAD1 及 Smad2/3/4。由 YAP/TAZ 轉錄因子複合物活化的許多基因介導細胞存活及增殖。因此，在一些情況下，YAP 及/或 TAZ 充當致癌基因，且 Hippo 途徑充當腫瘤抑制因子。因此，透過抑制 TEAD 對 Hippo 級聯的藥理學靶向將是治療該途徑功能發生改變的癌症的一種有價值的方法。

【0008】 Ras 是一種小 GTP 結合蛋白，可用作中心生長訊號傳遞途徑之核苷酸依賴性開關。響應於細胞外訊號，Ras 在鳥嘌呤核苷酸交換因子 (GEF)、特別是 SOS1 蛋白質之催化下由 GDP 結合態 (Ras^{GDP}) 轉化為 GTP 結合態 (Ras^{GTP})。活性 Ras^{GTP} 透過與效應子 (包括 Raf、PI3K 及 Ral 鳥嘌呤核苷酸解離刺激物) 之直接交互作用媒介其多樣化之生長刺激功能。然後，Ras 之內在 GTPase 活性將 GTP 水解為 GDP 以終止 Ras 訊號傳遞。Ras GTPase 活性可藉由其與 GTPase 活化蛋白 (GAP) (包括神經纖維瘤蛋白 1 腫瘤抑制因子) 之交互作用而進一步加速。

【0009】 突變體 Ras 具有降低之 GTPase 活性，由此延長其活化構型，從而促進 Ras 依賴性訊號傳遞及癌細胞存活或生長。Ras 中之影響其與 GAP 之交互作用或將 GTP 轉化回 GDP 的能力的突變將導致蛋白質之延長時間的活化，從而向細胞傳送延長訊號，使其繼續生長及分裂。由於這些訊號導致細胞生長和分裂，因此過度活化之 RAS 訊號傳遞可能最終導致癌症。RAS 基因之三種主要同功型 (H-Ras、N-Ras 或 K-Ras) 中任一者之突變為人類腫瘤形成中的常見事件。在三種 Ras 同功型 (K、N 及 H) 中，K-Ras 最常發生突變。

【0010】 最常見之 K-Ras (或KRAS) 突變位於 P 環中之殘基 G12 及 G13 處以及殘基 Q61 處。G12C 為 K-Ras 基因之常見突變 (甘胺酸-12 到半胱胺酸)。G12C 為單點突變，在密碼子 12 處具有甘胺酸到半胱胺酸之取代。此種取代有利於 KRAS 之活化狀態，放大導致腫瘤發生之訊號傳遞途徑 (參見，例如，Hallin 等人 (Cancer Discov, 2020, 10(1): 54-71)，Skoulidis 等人 (N. Engl. J. Med., 2021, 384(25): 2371-2381) 及 Hong 等人 (N. Engl. J. Med., 2020, 383(13): 1207-

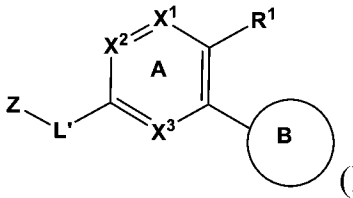
1217))。G12D、G12V 及 G13D 為其他常見突變。癌症中之 Ras 突變與不良預後有關。

【0011】 小鼠中致癌 Ras 之去活化導致腫瘤縮小。因此，Ras 被廣泛視為非常重要之腫瘤學標靶。然而，用 Ras 抑制劑 (例如，KRAS) 治療可藉由繞過 KRAS/MAPK 途徑依賴性及活化 Hippo 途徑而導致抗性。

【0012】 因此，需要提高 Ras 抑制劑 (例如 KRAS) 以及 YAP、TAZ、TEAD 及/或 YAP:TEAD 蛋白質-蛋白質交互作用抑制劑治療一系列疾病、病況及病症 (包括癌症) 之能力的療法。

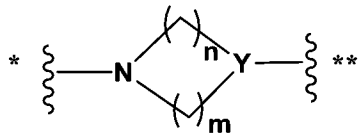
【發明內容】

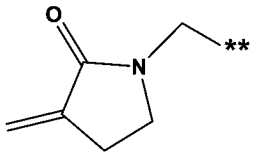
【0013】 在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物：



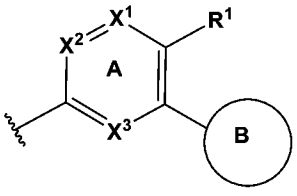
(II-AB')，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 為 *-N(R^3)-L-** 或 

，或 Z-L' 為 

，

其中 * 表示與 Z 的接附點且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為

i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；或

ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2，X^1 為 C，X^2 為 CR^s，且 X^3 為 CH；或

iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；或

iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2，且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或

v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、-NR^dR^e、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)R^a 或 -S(O)$_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基(bicyclobutanyl)；

L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代；

Y 為 CH 或 C(CN)，且

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2；

條件是：

i) 當 i-1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 i-2) X^2 或 X^3 為 N 時，式 (II-AB') 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；且

ii) 當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且

iii) 該式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：

N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

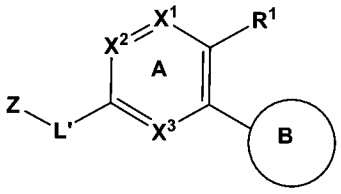
6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；以及

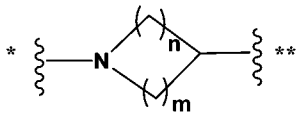
N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

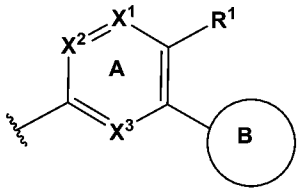
【0014】 在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物：



(II-AB)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 係選自由 *-N(R^3)-L-** 及 

所組成之群組，其中 * 表示與 Z 的接附點，且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

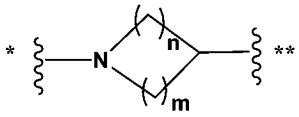
Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

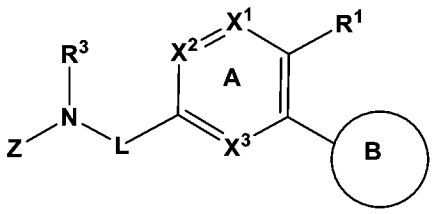
R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

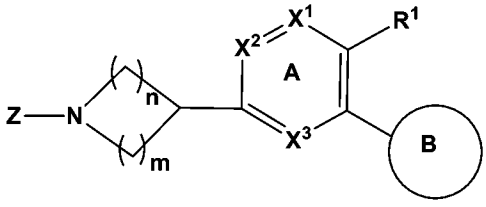
n 及 m 為 1；或 n 及 m 為 2；

條件是 當 1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，2) X^2 或 X^3 為 N，且 3) L' 為  時，式 (II-AB) 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基。

【0015】 在一些態樣中，本文提供式 (II-A) 或 (II-B) 化合物：



(II-A)，



(II-B)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；以及

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN 或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。

【0016】在一些態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0017】在一些態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0018】在一些態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0019】在一些態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0020】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0021】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0022】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0023】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防癌症。

【0024】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防癌症。

【0025】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防癌症。

【0026】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備用於治療或預防癌症的藥物。

【0027】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備用於治療或預防癌症的藥物。

【0028】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備用於治療或預防癌症的藥物。

【0029】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0030】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物投予式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0031】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物投予式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0032】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物組合投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽與第二治療劑。

【0033】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物組合投予式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽與第二治療劑。

【0034】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，該方法包含向哺乳動物組合投予式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽與第二治療劑。

【0035】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

【0036】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

【0037】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

【0038】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【0039】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【0040】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【0041】在一些態樣中，提供一種式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。

【0042】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備藥物，該藥物用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【0043】在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。

【0044】在一些態樣中，提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與治療有效量之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

【0045】在一些態樣中，提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與治療有效量之式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

【0046】在一些態樣中，提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與治療有效量之式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

【0047】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症的方法，該方法包含向哺乳動物投予治療有效量之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0048】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症的方法，該方法包含向哺乳動物投予治療有效量之式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0049】在一些態樣中，提供一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症的方法，該方法包含向哺乳動物投予治療有效量之式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0050】在一個態樣中，本揭露涉及一種組合，其包含：(i) 一種或多種 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽。在一些態樣中，一種或多種 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑與一種或多種 KRAS 抑制劑向個體共同投予。在一些態樣中，該組合在相同組成物中向個體投予。在一些態樣中，該組合在不同組成物中向個體投予。因此，應理解一種或多種 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑與一種或多種 KRAS 抑制劑可以同時或依次向個體投予。在一些態樣中，本文提供包含一種或多種 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑及一種或多種 KRAS 抑制劑的組成物。在另一態樣中，本文涉及調節或抑制細胞中之 KRAS 活性之方法，該等方法包含向該細胞投予有效量之此類組合。在另一態樣中，本揭露涉及在治療需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予有效量之此類組合。在另一態樣中，本揭露

涉及降低個體對包含 KRAS 抑制劑之治療的抗性之方法，其中該方法包含向該個體投予治療有效量之 TEAD 抑制劑。

【0051】 在一個態樣中，本揭露涉及製備本文所述的一種或多種 TEAD 抑制劑之方法。

【圖式簡單說明】

【0052】 以下實施例代表本揭露之一些態樣。

圖 1 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 2 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 3 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 4 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 5 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 6 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 7 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 8 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 9 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 10 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 11 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 12 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 13 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 14 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 15 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 16 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 17 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 18 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 19 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 20 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 21 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 22 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 23 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 24 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 25 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 26 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 27 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 28 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 29 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 30 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 31 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 32 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 33 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 34 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K1 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 35 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K2 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 36 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K3 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 37 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 38 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 39 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 40 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H2030 細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 41 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 42 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 43 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 44 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 親代細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 45 描繪在投予包含化合物 T1 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 46 描繪在投予包含化合物 T2 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 47 描繪在投予包含化合物 T3 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

圖 48 描繪在投予包含化合物 T4 (YAP/TAZ-TEAD 抑制劑) 及化合物 K4 (KRAS 抑制劑) 之組合後對 H358 抗性細胞 (KRAS G12C) 之抑制 %。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0053】本申請案主張 2021 年 11 月 24 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/283,119 號及 2022 年 5 月 19 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/344,027 號之優先權及權益，該等申請案之完整揭示內容藉由引用併入本文。

定義

【0054】 除非另有說明，否則在說明書及申請專利範圍中使用的以下具體術語及短語定義如下。

【0055】 術語「部分」(moiety) 是指藉由一個或多個化學鍵連接至另一原子或分子從而形成分子的一部分的原子或化學鍵結原子組。

【0056】 術語「經取代」是指該部分之至少一個氫原子被另一取代基或部分取代的事實。

【0057】 術語「烷基」是指具有 1 至 20 個碳原子（例如 1 至 12 個碳原子或 1 至 6 個碳原子）的脂肪族直鏈或支鏈飽和烴部分。烷基可視情況經取代。

【0058】 在一些實施例中，烷基係未經取代。

【0059】 在一些實施例中，「羥基烷基」為經一個或多個 -OH 取代之烷基。

【0060】 在一些實施例中，「烷氧基」為 -O-烷基。

【0061】 術語「環烷基」是指具有單環或雙環（包括橋聯雙環）且環中含有 3 至 10 個碳原子的飽和或部分不飽和碳環部分。在特定態樣中，環烷基可含有 3 至 8 個碳原子（亦即，$(C_3\text{-}C_8)$環烷基）。在其他特定態樣中，環烷基可含有 3 至 6 個碳原子（亦即，$(C_3\text{-}C_6)$環烷基）。環烷基部分之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其部分不飽和（環烯基）衍生物（例如環戊烯基、環己烯基及環庚烯基）。環烷基部分可以螺環方式接附，例如螺環丙基：  。

【0062】 術語「鹵代烷基」是指其中烷基之一個或多個氫原子已被相同或不同鹵素原子（例如氟原子）取代的烷基。鹵代烷基之實例包括單氟-、二氟

-或三氟-甲基、-乙基或 -丙基，例如 3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。鹵代烷基可視情況經取代。

【0063】 在一些實施例中，鹵烷基係未經取代。

【0064】 術語「烯基」是指具有至少一個碳-碳雙鍵的如本文其他地方所定義之直鏈或支鏈烷基或經取代之烷基。烯基可視情況經取代。

【0065】 在一些實施例中，烯基係未經取代。

【0066】 術語「炔基」是指具有至少一個碳-碳三鍵的如本文其他地方所定義之直鏈或支鏈烷基或經取代之烷基。炔基可視情況經取代。

【0067】 在一些實施例中，炔基係未經取代。在一些實施例中，羥基炔基為經一個或多個 -OH 取代之炔基。

【0068】 「雜環基」、「雜環」是指飽和或部分不飽和之 4、5、6 及 7 員單環或 7、8、9 及 10 員雙環（包括橋聯雙環）雜環部分，其環中具有一個或多個（例如，1、2、3 或 4 個）選自氧、氮及硫的雜原子，其餘環原子為碳。當用於指雜環之環原子時，氮或硫亦可為氧化形式，且氮可以經取代。雜環可在產生穩定結構的任何雜原子或碳原子處接附至其側基，且任何環原子皆可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環之實例包括但不限於環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗯唑啶基、哌啡基、二嗯烷基、二氧戊環基、二氮呯基、氧氮呯基、噻唑基、硫氮呯基、嗎啉基和口昆啶基。術語「雜環」亦包括其中雜環與一個或多個芳基、雜芳基或環烷基環稠合的基團，例如苯并噻唑基、苯并呋喃基、呋喃吡啶基、吲哚啉基、3*H*-吲哚基、啶基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、八氫吲哚基或四氫喹啉基。雜環基可視情況經取代。

【0069】在一些實施例中，雜環基係未經取代。

【0070】術語「芳基」是指具有 5 至 20 個碳環原子的單環、雙環或三環芳環的環狀芳烴部分。芳基部分之實例包括但不限於苯基、萘基、苄基等。術語「芳基」亦包括環芳烴部分之部分氫化衍生物，前提條件是，環芳烴部分之至少一個環為芳環，每個環視情況經取代。在一些態樣中，單環芳基環可具有 5 或 6 個碳環原子。芳基可視情況經取代。

【0071】在一些實施例中，芳基係未經取代。

【0072】術語「雜芳基」是指 1 至 20 個環原子的芳香雜環單環或雙環系統，包含 1、2、3 或 4 個選自 N、O 和 S 的雜原子，其餘環原子為碳。雜芳基部分之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡啡基、吡唑基、嗒啡基、嘧啶基、三啡基、異噁唑基、苯并呋喃基、異噻唑基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基或喹噁啉基。雜芳基可視情況經取代。

【0073】在一些實施例中，雜芳基係未經取代。

【0074】術語「鹵基」及「鹵素」是指氟、氯、溴及碘。在一些態樣中，鹵基為氟或氯。

【0075】術語「側氧基」是指 =O 部分。

【0076】術語「氰基」是指 -C≡N 部分。

【0077】術語「螺環」及「螺環基」是指由 5 至 13 個碳原子組成的碳雙環系統，其包含通過單個原子連接的兩個環。環之大小及性質可不同，其大小及性質亦可相同。實例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸

烷。螺環中之一個或多個碳原子可經雜原子（例如，O、N、S 或 P）取代。螺環基團可視情況經取代。

【0078】在一些實施例中，螺環係未經取代。

【0079】術語「藥學上可接受之鹽」意指保有生物效應及自由鹼或自由酸特性，且並非在生物上或在其他方面有不利之處的鹽。鹽可由無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，較佳的是鹽酸）及有機酸（例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、水楊酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、*N*-乙醯半胱胺酸等）形成。另外，鹽可藉由將無機鹼或有機鹼加入至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽等。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、三級胺、取代胺（包括天然存在之取代胺）、環胺及鹼性離子交換樹脂（例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、*N*-乙哌啶、哌啶、聚胺樹脂等）的鹽。

【0080】術語「前驅藥」是指在生理條件下容易發生化學變化以提供本揭示內容之化合物的那些化合物。此外，前驅藥可在離體環境中藉由化學或生化方法轉化為本揭示內容之化合物。例如，將前驅藥放入包含合適的酶或化學試劑的透皮貼劑儲器中時，其可以緩慢轉化為本揭示內容之化合物。

【0081】在一些前驅藥態樣中，前驅藥包括其中胺基酸殘基或兩個或更多個（例如，兩個、三個或四個）胺基酸殘基之多肽鏈通過醯胺鍵或酯鍵共價連接至本揭示內容之化合物的游離胺基、羥基或羧酸基團的化合物。胺基酸殘基包括但不限於通常由三個字母符號表示的 20 種天然存在的胺基酸，亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥脯胺酸、羥離胺酸、鎖鏈素

(demosine)、異鎖鏈素 (isodemosine)、γ-羧基麩胺酸鹽、馬尿酸、八氫吲哚-2-甲酸、Statine、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸碸及三級丁基甘胺酸。

【0082】在一些其他前驅藥態樣中，本揭示內容之化合物之游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。在又一些其他前驅藥態樣中，包含游離羥基的前驅藥可藉由將羥基轉化為以下基團而衍生為前驅藥，該基團例如但不限於磷酸酯基團、半琥珀酸酯基團、二甲胺基乙酸酯基團或磷醯氧基甲氧基羰基，如以下文獻中所述：Fleisher, D . 等人，(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs，Advanced Drug Delivery Reviews，19:115。亦包括羥基及胺基之胺甲酸酯前驅藥，以及羥基之碳酸酯前驅藥、磺酸酯及硫酸酯。亦包括衍生為 (醯氧基)甲基及 (醯氧基)乙基醚的羥基，其中醯基可為烷基酯，其視情況經包括但不限於醚、胺和羧酸官能團在內的基團取代，或其中醯基為如上所述之胺基酸酯。此類前驅藥描述於 J. Med. Chem. (1996), 39:10 中。更具體的實例包括用以下基團取代醇基團之氫原子，該基團例如 (C_{1-6})烷醯基氧甲基、1-((C_{1-6})烷醯基氧)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷醯基氧)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C_{1-6})烷醯基、α-胺基(C_{1-4})烷醯基、芳基醯基及 α-胺基醯基或 α-胺基醯基-胺基醯基，其中各 α-胺基醯基獨立地選自天然存在的 L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、-$P(O)(O(C_{1-6})$烷基$)_2$ 或醣苷基（由半縮醛形式的碳水化合物之羥基去除所產生的自由基）。

【0083】有關前驅藥衍生物之其他實例，參見例如：a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, 等人 (Academic Press, 1985)；b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs,” by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)；c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)；d) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988)；及 e) N. Kakeya, 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)，該等文獻各自藉由引用明確地併入本文。

【0084】此外，本揭示內容提供了本揭示內容之化合物的代謝物。如本文所用，「代謝物」是指指定化合物或其鹽在體內代謝產生的產物。該等產物可例如由所投予之化合物的氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、脫酯、酵素裂解等產生。

【0085】代謝產物通常藉由以下方法來鑑定：製備本揭示內容之化合物的放射性標記（例如，^{14}C 或 ^{3}H）同位素，以可檢出之劑量（例如，大於約 0.5 mg/kg）腸胃外投予動物（例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴）或人類，等待足夠長的時間以使代謝發生（通常約 30 秒至 30 小時），然後從尿液、血液或其他生物樣品中分離其轉化產物。這些產物易於分離，因為它們帶有標記（其他產物藉由使用能夠結合代謝物中尚存的抗原決定基的抗體來分離）。代謝物結構以常規方式測定，例如藉由 MS、LC/MS 或 NMR 分析來確定。一般而言，代謝物分析按照與本領域技術人員所熟知的常規藥物代謝研究相同的方式進行。代謝產物（只要它們在活體內未以其他方式發現）可用於診斷測定本揭示內容之化合物之治療劑量。

【0086】本揭露之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，包括水合形式。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化形式等效，並旨在涵蓋於本揭露之範圍內。本揭露之某些化合物可以多種結晶或無定形形式存在。一般而言，所有物理形式對於本揭示內容所預期之用途等效，並旨在涵蓋於本揭示內容之範圍內。

【0087】具有相同分子式但性質或其原子的鍵結順序或其原子在空間中的排列不同的化合物稱為「異構物」。其原子在空間中的排列不同的異構物稱為「立體異構物」。非鏡像異構物是在一個或多個手性中心具有相反構型但並非鏡像異構物的立體異構物。帶有一個或多個不對稱中心且為互不重疊的鏡像的立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心時，例如，如果一個碳原子鍵結至四個不同的基團，則可能存在一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵在於其一個或多個不對稱中心的絕對構型，並由 Cahn、Ingold 及 Prelog 的 R 及 S 順序規則描述，或藉由分子旋轉偏振光平面並指定為右旋或左旋的方式來描述（即，分別稱為 (+) 異構物或 (-) 異構物）。手性化合物可作為單獨的鏡像異構物存在或作為其混合物存在。含有等比例鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。在某些態樣中，化合物富含至少約 90 重量% 的單一非鏡像異構物或鏡像異構物。在其他態樣中，化合物富含至少約 95 重量%、98 重量% 或 99 重量% 的單一非鏡像異構物或鏡像異構物。

【0088】本揭示內容之某些化合物具有不對稱碳原子（光學中心）或雙鍵；外消旋物、非鏡像異構物、幾何異構物、位置異構物及個別異構物（例如，單獨的鏡像異構物）皆旨在涵蓋於本揭示內容之範圍內。

【0089】本揭示內容之化合物亦可以不同的互變異構形式存在，且所有該等形式皆包含於本揭示內容之範圍內。術語「互變異構物」或「互變異構形

式」是指可經由低能障壁互變之具有不同能量之結構異構物。例如，質子互變異構物(亦稱為質子異變的互變異構物)包括經由質子遷移發生之相互轉化，諸如酮基-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構物包括藉由一些鍵結電子之重組實現之互變。

【0090】 除非另有說明，術語「該式之化合物」或「式之化合物」或「式之多種化合物」或「該式之多種化合物」是指選自如該式所定義之化合物屬的任何化合物。在一些實施例或態樣中，該術語亦包括任何該等化合物之醫藥上可接受之鹽或酯、該等化合物之立體異構物或互變異構物。術語化合物之「治療有效量」意指有效預防、減輕或改善被治療之受試者之疾病症狀或延長其生存期的化合物的量。治療有效量之確定在本領域技術範圍內。如本揭示內容之化合物之治療有效量或劑量可在寬範圍內變化，並且可通過本領域已知的方式確定。該等劑量將根據每個特定情況下的個體需要進行調整，包括投予的一種或多種具體化合物、投予途徑、所治療的病症以及所治療的患者。一般而言，在對體重約 70 kg 的成年人口服或腸胃外投予的情況下，約 0.1 mg 至約 5,000 mg、1 mg 至約 1,000 mg 或 1 mg 至 100 mg 的日劑量可能是合適的，但是在指示時可能超出下限及上限。日劑量可單次給藥或分次給藥，或者在腸胃外投予時，可藉由連續輸注給藥。

【0091】 在一些實施例中，術語化合物之「治療有效量」意指有效減輕或改善被治療之個體的疾病症狀或延長其存活期的化合物之量。治療有效量之確定在本領域技術範圍內。如本揭示內容之化合物之治療有效量或劑量可在寬範圍內變化，並且可通過本領域已知的方式確定。該等劑量將根據每個特定情況下的個體需要進行調整，包括投予的一種或多種具體化合物、投予途徑、所治療的病症以及所治療的患者。一般而言，在對體重約 70 kg 的成年人口服或

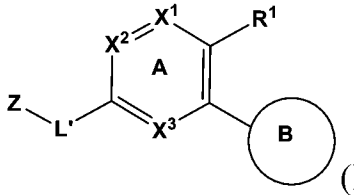
腸胃外投予的情況下，約 0.1 mg 至約 5,000 mg、1 mg 至約 1,000 mg 或 1 mg 至 100 mg 的日劑量可能是合適的，但是在指示時可能超出下限及上限。日劑量可單次給藥或分次給藥，或者在腸胃外投予時，可藉由連續輸注給藥。

【0092】 在本文之實施例中，化合物之治療有效量可以為有效減輕或改善被治療之個體的病症或疾病或其症狀或延長其存活期的化合物之量。

【0093】 術語「醫藥上可接受之載劑」旨在包括任何及所有與藥物投予相容的材料，包括溶劑、分散介質、包衣、抗菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑以及其他與藥物投予相容的材料及化合物。除非任何常規介質或藥劑與本揭示內容之化合物不相容，否則預期其可用於本揭示內容之組成物中。補充活性化合物亦可加入組成物中。

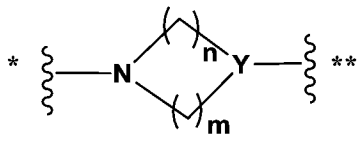
化合物

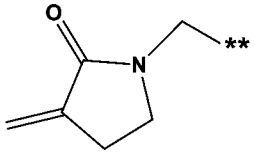
【0094】 在一些態樣中，提供一種式 (II-AB') 化合物：



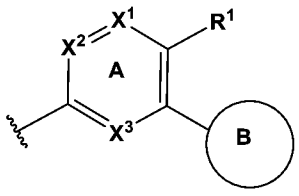
(II-AB')，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 為 *-N(R^3)-L-** 或 

，或 Z-L' 為 

，

其中 * 表示與 Z 的接附點且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為

i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2，X^1 為 C，X^2 為 CR^s 且 X^3 為 CH；或

iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；或

iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2 且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或

v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、-NR^dR^e、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)R^a 或 -S(O)$_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基；

L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代；

Y 為 CH 或 C(CN)，且

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2；

條件是：

i) 當 i-1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 i-2) X^2 或 X^3 為 N 時，式 (II-AB') 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；且

ii) 當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且

iii) 該式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：

N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

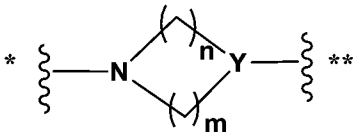
6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

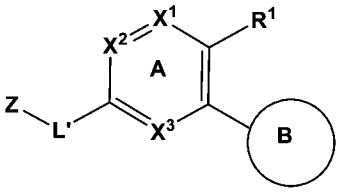
4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；以及

N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

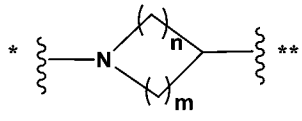
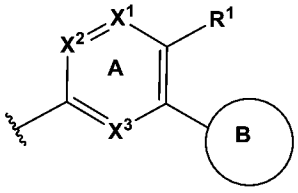
【0095】本文中關於一個式描述的任何實施例、態樣、變型，在適用之情況下，可應用於本文所列的任何其他式。例如，本文中關於式 (II-AB)、(II-A) 及 (II-B) 中之任一者或多者描述的任何實施例、態樣、變型適用於式 (II-AB')，就好像各自及每個實施例、態樣及變型係關於式 (II-AB') 具體且單獨列出的一樣。應當理解，此類實施例適用於化合物之結構特徵，以及製備及使用此類化合物之方法。例如，應當理解，在適用之情況下，使用式 (II-AB)、(II-A) 及 (II-B) 中之任一者或多者之方法適用於使用式 (II-AB') 化合物之方法，就好像各自及每個實施例、態樣及變型係關於式 (II-AB') 具體且單獨列出的一樣。

【0096】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (II-AB') 之 L' 為 *-N(R^3)-L-**。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (II-AB') 之 L' 為  ，

【0097】在實施例中，提供一種式 (II-AB) 化合物：


(II-AB)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 係選自由 *-N(R^3)-L-** 及  所組成之群組，其中 * 表示與  Z 的接附點，且 ** 表示與 的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

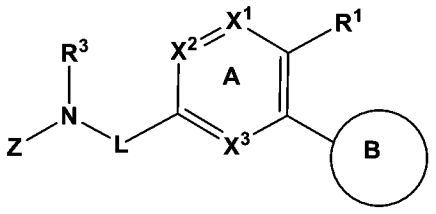
L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 為 1；或 n 及 m 為 2；

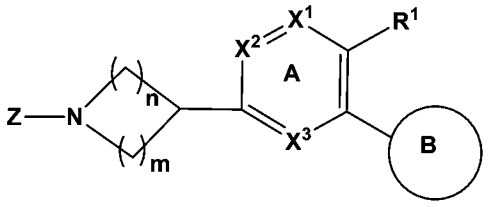
條件是 當 1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 2) X^2 或 X^3 為 N 時，

式 (II-AB) 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基。

【0098】 在一些態樣中，提供一種具有下式 (II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A)，



(II-B)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、-OH、側氧基、C_{1-3} 烷氧基及 $-NR^dR^e$；以及

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN 或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或五個 R^2 取代；

R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$，

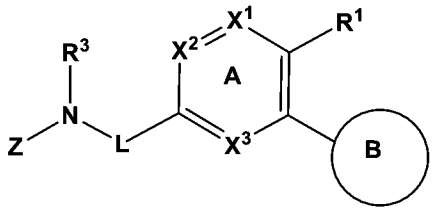
其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

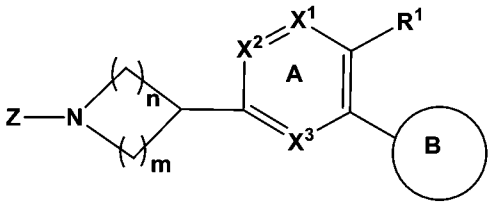
L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。

【0099】 在一些實施例中，提供式 (II-A) 或 (II-B) 化合物：



(II-A)，



(II-B)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

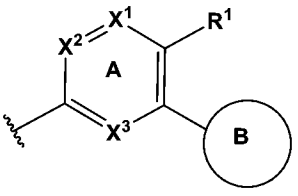
R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

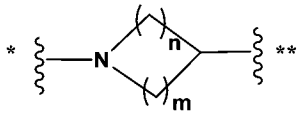
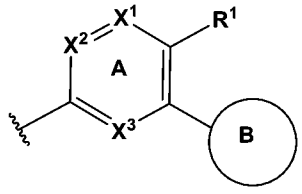
n 及 m 為 1；或 n 及 m 為 2；

條件是 當 1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 2) X^2 或 X^3 為 N 時，

式 (II-B) 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基。

【0100】 在一些實施例中，本文提供式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 L' 為 *-N(R^3)-L-**，其中 * 表示與 Z 的接附點，且 ** 表示與 

的接附點。

【0101】在一些實施例中，本文提供式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 L' 為  ，其中 * 表示與 Z 的接附點，且 ** 表示與  的接附點。

【0102】於一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合之 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為 H。在一些實施例中，R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H。在一些實施例中，R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0103】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧

基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一

些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該

5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0104】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1

及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起

形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。 在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0105】 在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、

C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，

其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。 在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。

【0106】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及

其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷

基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0107】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 或 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 N。在一些實施例中，X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 或 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷氧

基。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dCOR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-CONR^dR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-SO_2R^d$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-SO_2NR^dR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0108】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2

為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0109】在一些實施例中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0110】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地

為 H 或 C_{1-6} 烷基，且 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 或 R^e 獨立地為 C_{1-6} 烷基，R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經

一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -CN 取代。

【0111】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基或 3 員至 15 員雜環基，其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在以下實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15}

烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0112】在一些實施例中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0113】在一些實施例中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之 C_{6-20} 環烷基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0114】在一些實施例中，提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經

R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0115】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 為 N 或 CH。在一些實施例中，X^3 為 N。在一些實施例中，X^3 為 CH。

【0116】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個至五個 R^2 取代。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的苯基。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基。

【0117】在一些實施例中，本文提供式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為 $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0118】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^3 為 H。在一些實施例中，R^3 為 C_{1-6} 烷基。

【0119】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -OH、-NR^dR^e、C_{1-6} 烷氧基、-$C(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$。在一些實施例中，Z 為 OH。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為鹵基 C_{1-6} 烷基。

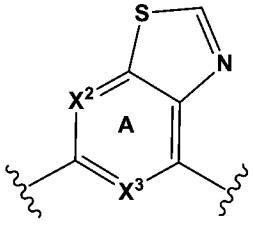
【0120】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2

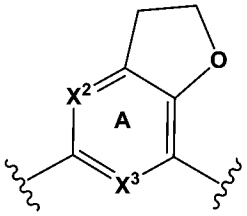
取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

【0121】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_5 環烷基；X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自視情況經 -OH 取代之 C_{1-15} 烷基、5 員雜環基及 -CN；X^3 為 N 或 CH；B 為苯基或 5 員雜芳基，其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中 R^2 在每次出現時獨立地為 $S(R^y)_5$，其中各 R^y 獨立地為鹵基或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；L 為視情況經 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；且 Z 為 -C(O)R^a、-$S(O)_2R^b$，其中 R^a 為視情況經氘取代的 C_{2-6} 烯基、或經鹵基取代的 C_{1-6} 烷基，且 R^b 為經鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^s 為甲基或乙基。在一些實施例中，各 R^y 為氟。在一些實施例中，R^2 為三氟甲氧基。在一些實施例中，R^a 為乙烯基。在一些實施例中，R^a 為氯甲基。在一些實施例中，R^b 為氯甲基。

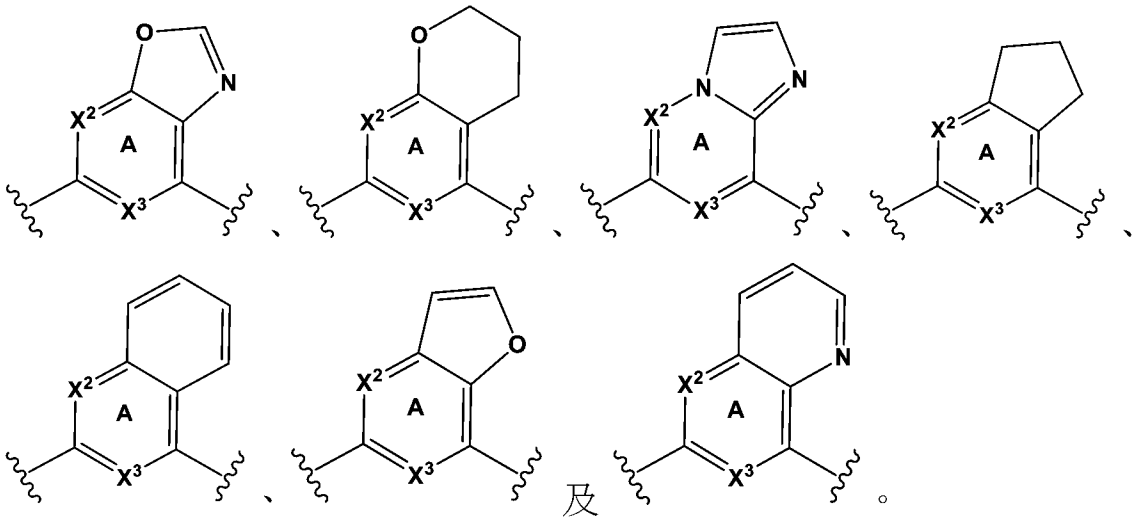
【0122】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 或 N。在一些實施例中，X^1 為 C。在一些實施例中，X^1 為 N。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或

C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的苯基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基或 5 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。

【0123】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組： 

、 

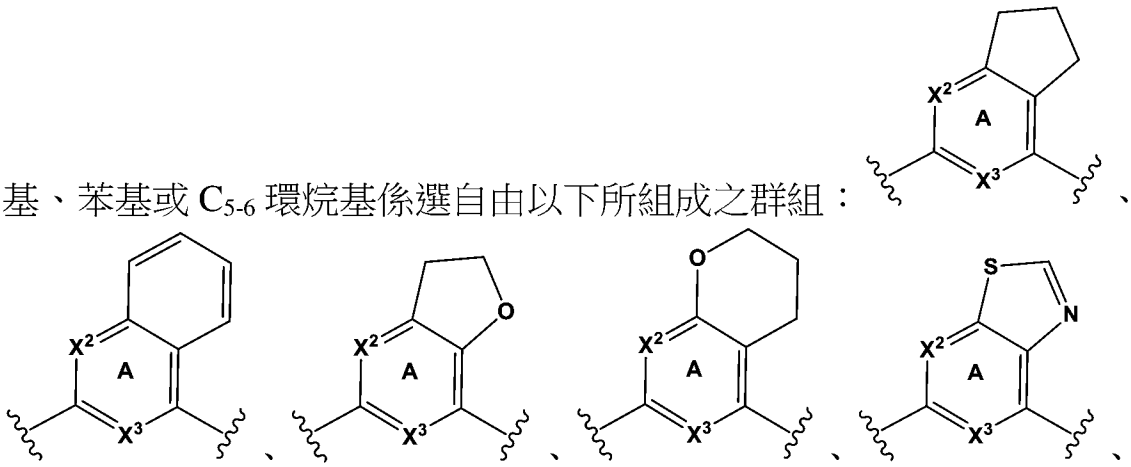
、

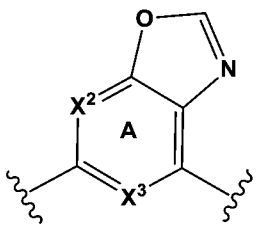
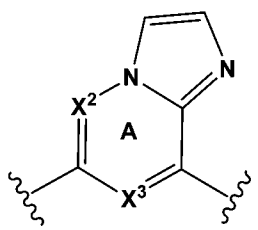
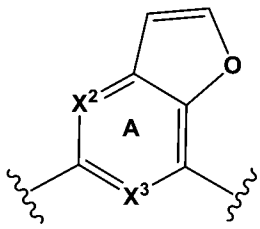
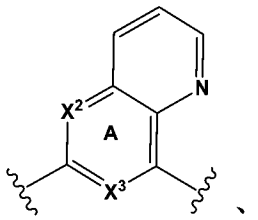
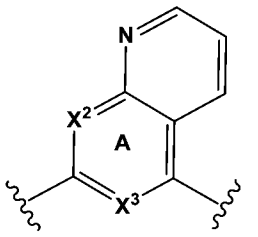
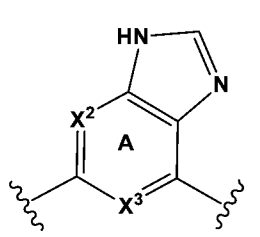
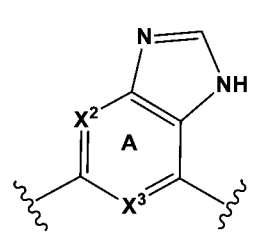
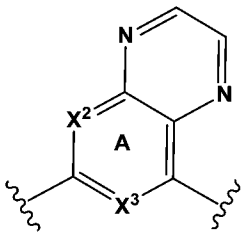


【0124】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

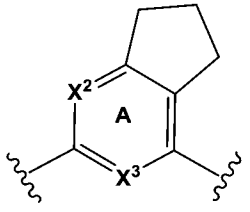
【0125】應當理解，本文中關於式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 中之任一者描述的實施例適用於式 (II-AB')，如同各自及每個實施例係關於式 (II-AB') 具體且單獨列出的一樣。

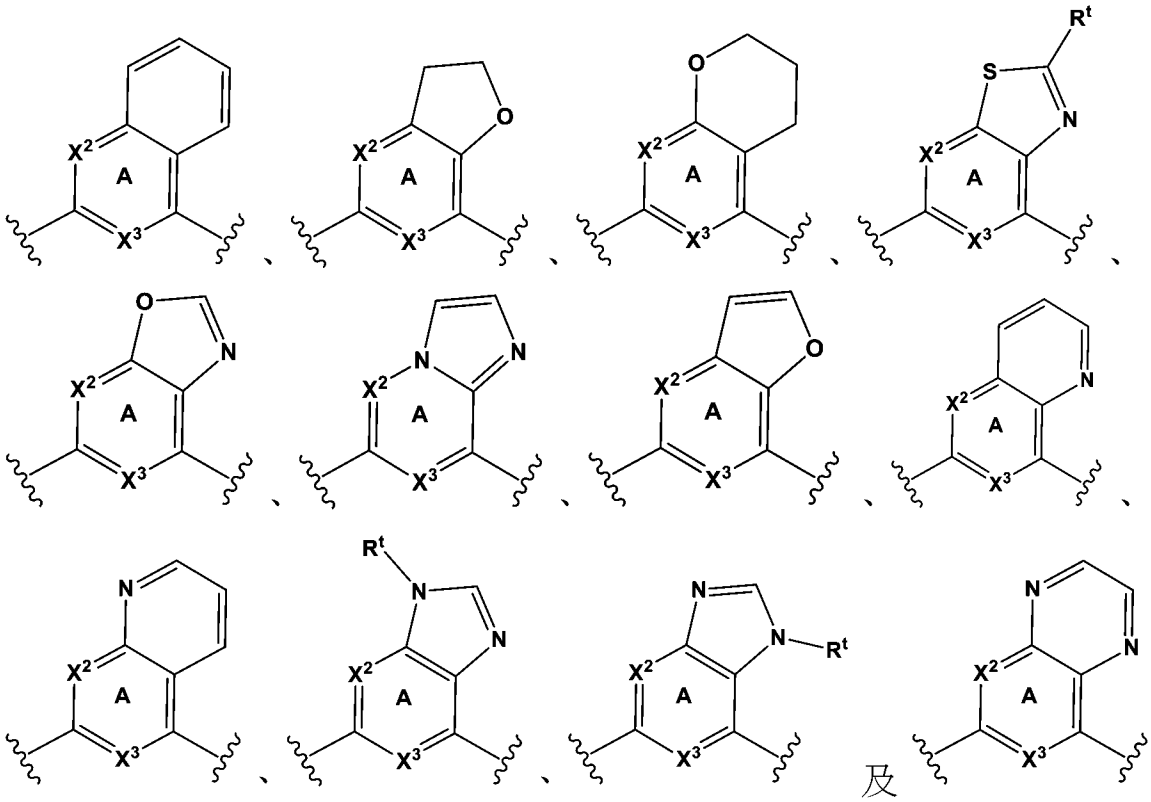
【0126】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組：




、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
；其中之各者視情況經一個或多個 R^t 取代。在一些實施例中，各 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 –CN 之取代基取代。在一些實施例中，R^t 係選自由以下所組成之群組：甲基及 $–CHF_2$。

【0127】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

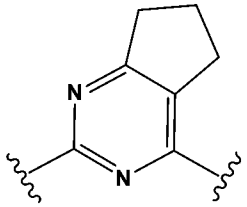
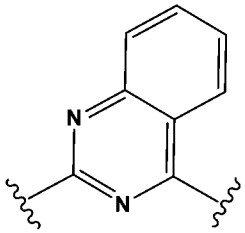
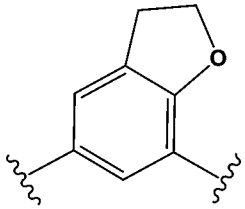
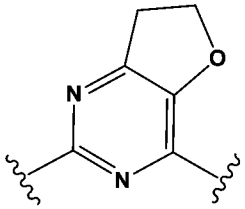
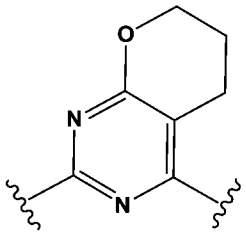
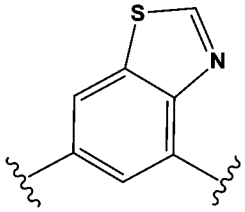
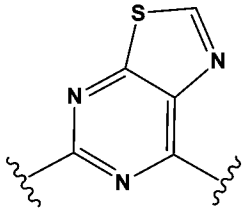
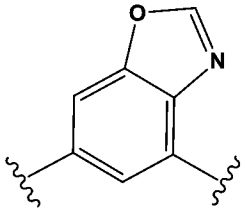
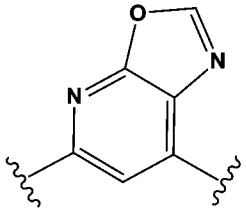
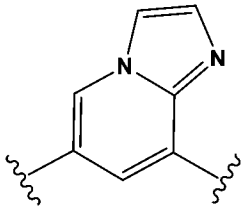
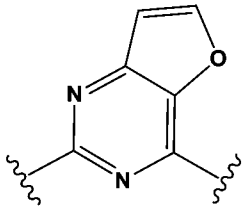
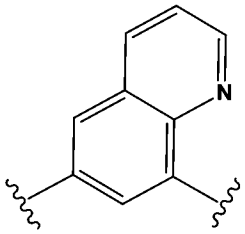
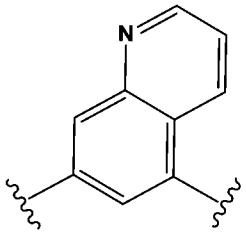
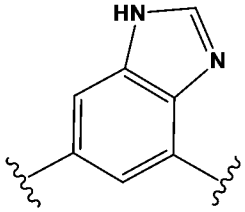
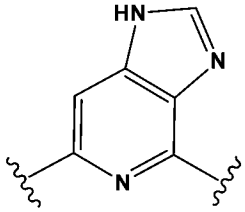
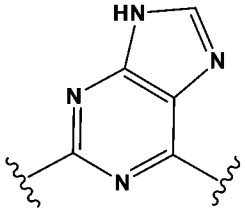
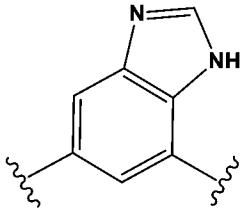
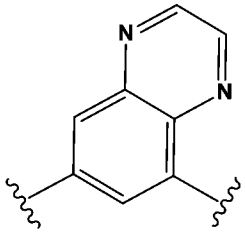
【0128】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組： 
、



及 。在一些實施例中，各 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 –CN 之取代基取代。在一些實施例中，R^t 係選自由以下所組成之群組：甲基及 $–CHF_2$。

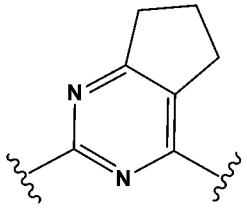
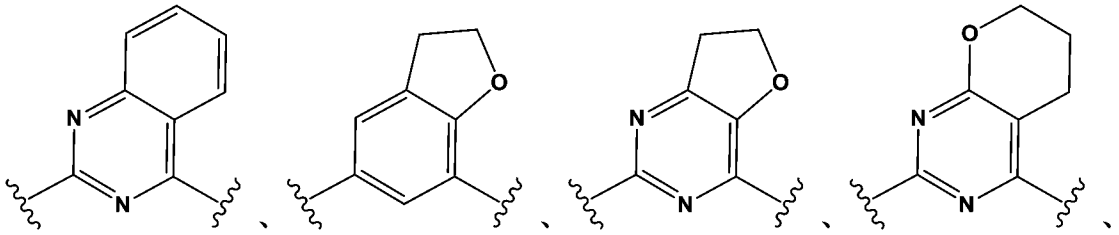
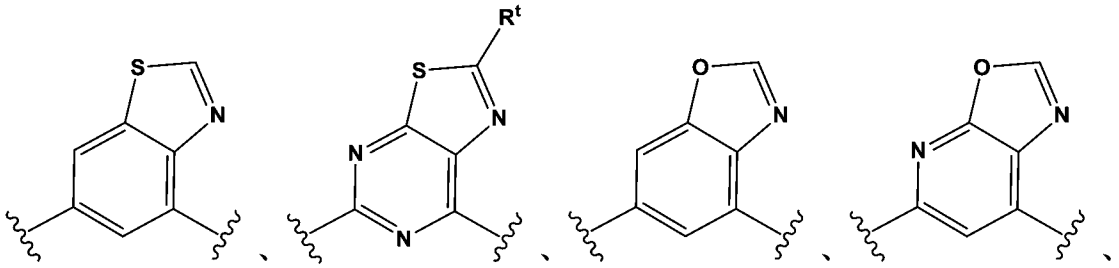
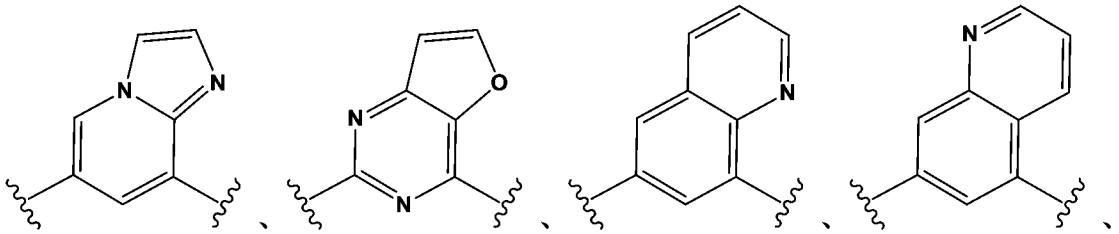
【0129】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

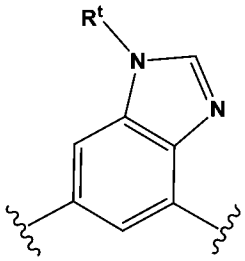
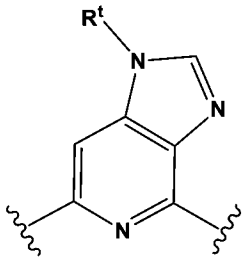
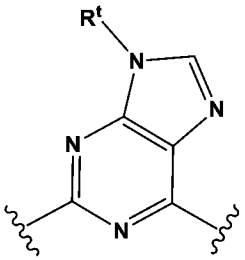
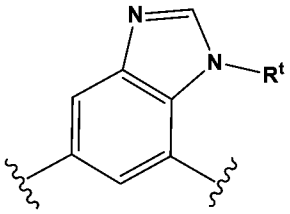
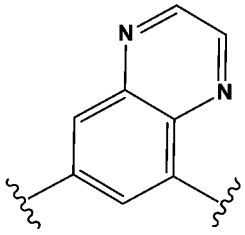
【0130】 在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯

基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；其中之各者視情況經一個或多個 R^t 取代。在一些實施例中，各 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-

OH 及 –CN 之取代基取代。在一些實施例中，R^t 係選自由以下所組成之群組：甲基及 $–CHF_2$。

【0131】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

【0132】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組：  、  、  、  、

 、  、  、  及  。在一些實施例中，各 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；且其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 –CN 之取代基取代。在一些實施例中，R^t 係選自由以下所組成之群組：甲基及 $–CHF_2$。

【0133】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

【0134】於一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合之 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 或 -NR^dR^e，其中 R^d

及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為 H。在一些實施例中，R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H。在一些實施例中，R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0135】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個

R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -

$CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0136】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基不經一個或多個 R^t 取代。

【0137】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形

成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5

員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。 在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，

X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為-NR^dR^e，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -NR^dR^e，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -NR^dR^e，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為-NR^dR^e，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0138】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基不經一個或多個 R^t 取代。

【0139】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中

該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。 在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯

基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0140】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基不經一個或多個 R^t 取代。

【0141】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧

基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與

R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其

中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為-NR^dR^e，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -NR^dR^e，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0142】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基不經一個或多個 R^t 取代。

【0143】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 或 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 N。在一些實施例中，X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 或 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷氧基。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -NR^dCOR^e。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -$CONR^dR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -SO_2R^d。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -$SO_2NR^dR^e$。在其他實施例

中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0144】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況

經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0145】在一些實施例中，提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0146】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例

中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 或 R^e 獨立地為 C_{1-6} 烷基，R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧

基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -CN 取代。

【0147】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基或 3 員至 15 員雜環基，其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在以下實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，

R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0148】在一些實施例中，提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0149】在一些實施例中，提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之 C_{6-20} 環烷基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選

自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0150】在一些實施例中，提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環

基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0151】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 為 N 或 CH。在一些實施例中，X^3 為 N。在一些實施例中，X^3 為 CH。

【0152】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個至五個 R^2 取代。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的苯基。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基。

【0153】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，B 為獨立地經一個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基。

【0154】在一些實施例中，本文提供式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為 $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0155】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^3 為 H。在一些實施例中，R^3 為 C_{1-6} 烷基。

【0156】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$。在一些實施例中，Z 為 OH。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為鹵基 C_{1-6} 烷基。

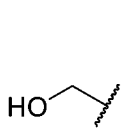
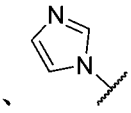
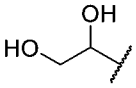
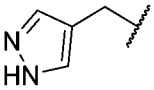
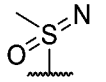
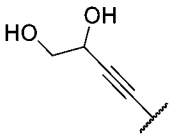
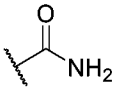
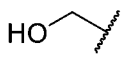
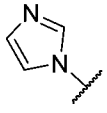
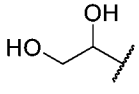
【0157】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6}烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取

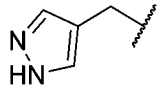
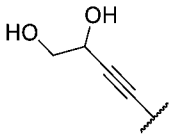
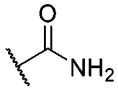
代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

【0158】 在一些實施例中，本文提供一種式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_5 環烷基；X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自視情況經 -OH 取代之 C_{1-15} 烷基、5 員雜環基及 -CN；X^3 為 N 或 CH；B 為苯基或 5 員雜芳基，其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中 R^2 在每次出現時獨立地為 $S(R^y)_5$，其中各 R^y 獨立地為鹵基或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；L 為視情況經 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；且 Z 為 -C(O)R^a、-$S(O)_2R^b$，其中 R^a 為視情況經氘取代的 C_{2-6} 烯基、或經鹵基取代的 C_{1-6} 烷基，且 R^b 為經鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^s 為甲基或乙基。在一些實施例中，各 R^y 為氟。在一些實施例中，R^2 為三氟甲氧基。在一些實施例中，R^a 為乙烯基。在一些實施例中，R^a 為氯甲基。在一些實施例中，R^b 為氯甲基。

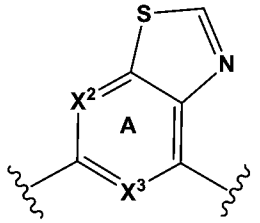
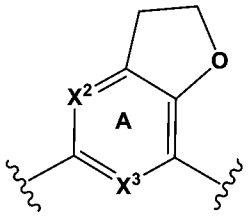
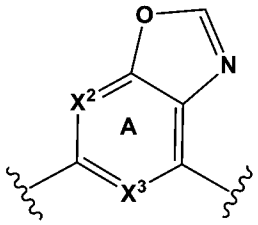
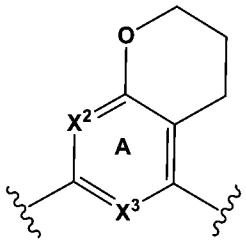
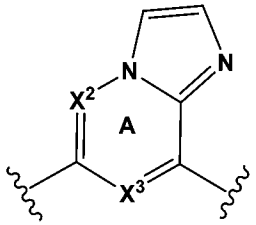
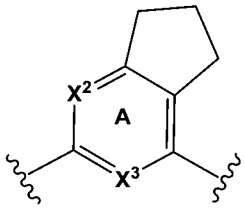
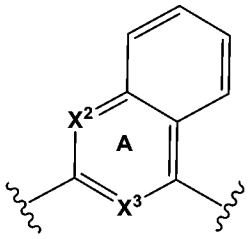
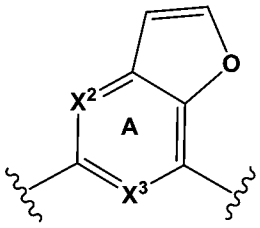
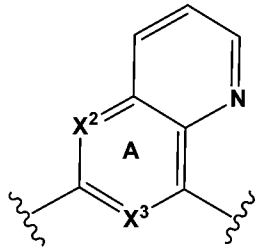
【0159】 在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為羥基 C_{1-6} 炔基。

【0160】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為 $-S(O)NHR^d$，其中 R^d 係選自由以下所組成之群組：H 及視情況經一個或多個選自由鹵基、側氧基、-OH 及 –CN 所組成之群組之取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為經一個或多個側氧基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，R^s 為 $-S(O)NHR^d$，且 R^d 為經一個或多個 -CN 取代的 C_{1-6} 烷基。

【0161】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 係選自由以下所組成之群組：-CN、$-CH_3$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為 –CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為 $–CH_3$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。

在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。在一些實施例中，X^2 為 CR^s 且 R^s 為  。

【0162】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 或 N。在一些實施例中，X^1 為 C。在一些實施例中，X^1 為 N。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的苯基。在一些實施例中，X^1 為 C 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 C_{5-6} 環烷基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基或 5 員至 6 員雜環基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 為 N 且與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。

【0163】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基係選自由以下所組成之群組：  、  、  、  、  、  、  、  及  。

【0164】於一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合之 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^d 為

H。在一些實施例中，R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H。在一些實施例中，R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0165】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個

R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜芳基，其中該 5 員至 6 員雜芳基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0166】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜

環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施

例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其

所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 5 員至 6 員雜環基，其中該 5 員至 6 員雜環基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0167】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個

R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $C_{1\text{-}15}$ 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為

C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，其中該苯基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0168】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為鹵基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基

經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -OH。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 -CN。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為側氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dCOR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-CONR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2R^d$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-SO_2NR^dR^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$。在

一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為$-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成 C_{5-6} 環烷基，其中該 C_{5-6} 環烷基經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0169】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 或 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 N。在一些實施例中，X^2 為 CR^s。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-

OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基或 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{3-20} 環烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 3 員至 15 員雜環基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷氧基。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dCOR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-CONR^dR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-SO_2R^d$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-SO_2NR^dR^e$。在其他實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dSO_2R^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。

【0170】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個

R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0171】在一些實施例中，提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，

其中 R^{t1} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$。

【0172】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 或 R^e 獨立地為 C_{1-6} 烷基，R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情

況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基，R^d 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基、側氧基、-OH 或 -CN 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個鹵基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個側氧基取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -OH 取代。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為視情況經一個或多個 R^{t1} 取代的 C_{1-15} 烷氧基，其中 R^{t1} 為 $-NR^dR^e$，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基，R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個 -CN 取代。

【0173】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物或立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基或 3 員至 15 員雜環基，其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5

員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在以下實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 芳基，R^s 之該 C_{6-20} 芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0174】在一些實施例中，提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15

員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜芳基，R^s 之該 5 員至 15 員雜芳基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0175】在一些實施例中，提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之 C_{6-20} 環烷基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{6-20} 環烷基，R^s 之該 C_{6-20} 環烷基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0176】在一些實施例中，提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為鹵基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為側氧基。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -OH。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 -CN。在一些實施例中，X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 5 員至 15 員雜環基，R^s 之該 5 員至 15 員雜環基視情況經 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 為 C_{1-6} 烷基。

【0177】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 為 N 或 CH。在一些實施例中，X^3 為 N。在一些實施例中，X^3 為 CH。

【0178】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個至五個 R^2 取代。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的苯基。在一些實施例中，B 為獨立地經一個至五個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基。

【0179】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，B 為獨立地經一個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基。

【0180】在一些實施例中，本文提供式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為 $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基。在一些實施例中，R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0181】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$。在一些實施例中，Z 為 OH。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^d 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 H。在一些實施例中，Z 為 NR^dR^e，其中 R^e 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 $-C(O)R^a$，其中 R^a 為鹵基 C_{1-6} 烷基。

【0182】在一些實施例中，本文提供一種式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘、C_{1-6}烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個氘取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；且 B 為視情況經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

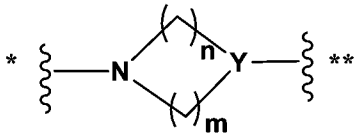
【0183】在一個實施例中，本文提供了式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，m 為 2。在一些實施例中，n 為 1 且 m 為 1。在一些實施例中，n 為 1 且 m 為 2。在一些實施例中，n 為 2 且 m 為 1。在一些實施例中，n 為 2 且 m 為 2。

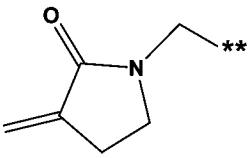
【0184】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 B 為 i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立

地經一個或多個 R^2 取代，其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；或 ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，X^1 為 C，X^2 為 CR^s，且 X^3 為 CH；或 iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$；或 iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或 v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$。在一些實施例中，B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些實施例中，B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，X^1 為 C，X^2 為 CR^s，且 X^3 為 CH。在一些實施例中，B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$。在一些實施例中，B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中，B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$。

【0185】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式(II-AB')化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 –OH、-NR^dR^e、C_{1-6} 烷氧基、-$C(O)R^a$ 或 -$S(O)_2R^b$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$ 或 -$S(O)_2R^b$，其中 R^a 及 R^b 各自獨立地為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$ 或 -$S(O)_2R^b$，其中 R^a 及 R^b 各自獨立地為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，Z 為 -$C(O)R^a$ 或 -$S(O)_2R^b$，其中 R^a 及 R^b 各自獨立地為環丁烯基或雙環丁基。

【0186】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式(II-AB')化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代。在一些實施例中，L 為視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基。在一些實施例中，L 為伸乙基。

【0187】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式(II-AB')化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 L' 為  且 Y 為 CH 或 C(CN)。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構

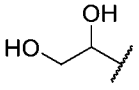
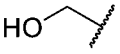
物或醫藥上可接受之鹽，其中 Z-L' 為  。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。

【0188】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，本文提供一種式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中當 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 X^2 或 X^3 為 N，B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；其中當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且其中式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；及 N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

【0189】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，提及「一個或多個」可以為 1 個至 5 個、1 個至 4 個、1 個至 3 個、1 個至 2 個、5 個、4 個、3 個、2 個或 1 個。

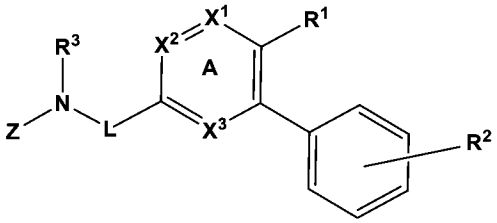
【0190】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，提及「一個或多個取代基」，例如「一個或多個 C_{1-6} 烷基的取代基」，可以為 1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、2 個取代基或 1 個取代基。

【0191】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當 B 視情況經一個或多個 R^t 取代時，R^t 視情況經 1 個至 3 個鹵基取代的 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，R^t 為經 1 個至 3 個鹵基取代的 C_{1-15} 烷氧基。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，R^t 為 OCF_3。

【0192】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當 X^1 為 CR^s 時，R^s 為  或其立體異構物。在一些實施例中，R^s 為  。

【0193】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，n 及 m 各自為 1。

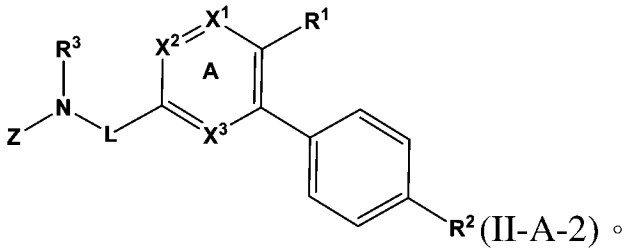
【0194】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-1) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-1)。

在一個態樣中，式 (II-A-1) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-1) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-1) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-1)。

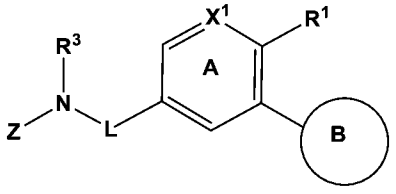
【0195】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-2) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-2)。

在一個態樣中，式 (II-A-2) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-2) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-2) 之 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、L、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-2)。

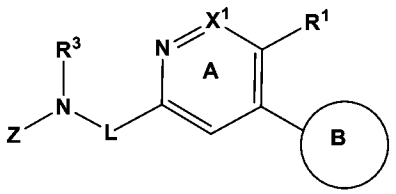
【0196】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-3) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-3)。

在一個態樣中，式 (II-A-3) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-3) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-3) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-3)。

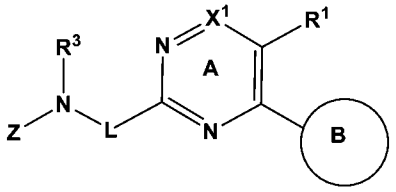
【0197】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-4) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-4)。

在一個態樣中，式 (II-A-4) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-4) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-4) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-4)。

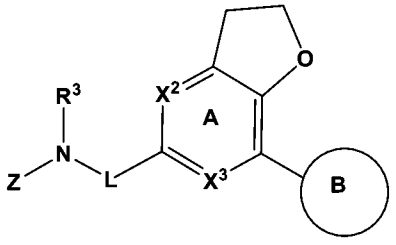
【0198】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-5) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-5)。

在一個態樣中，式 (II-A-5) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-5) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-5) 之 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^1、R^1、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-5)。

【0199】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-6) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：

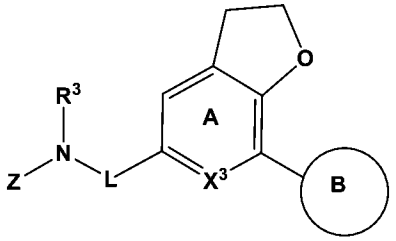


(II-A-6)。

在一個態樣中，式 (II-A-6) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-6) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-6) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A)

中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-6)。

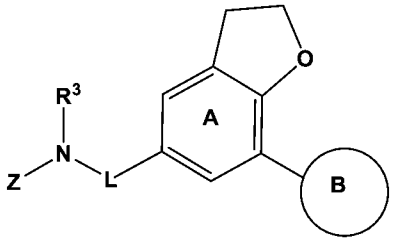
【0200】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-7) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-7)。

在一個態樣中，式 (II-A-7) 之 X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-7) 之 X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-7) 之 X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^3、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-7)。

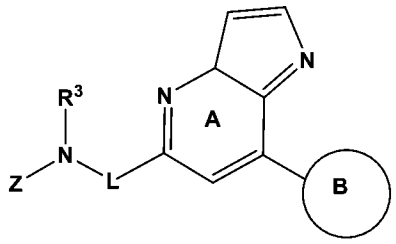
【0201】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-8) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-8)。

在一個態樣中，式 (II-A-8) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-8) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-8) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-8)。

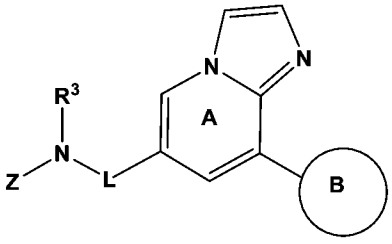
【0202】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-9) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-9)。

在一個態樣中，式 (II-A-9) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-9) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-9) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-9)。

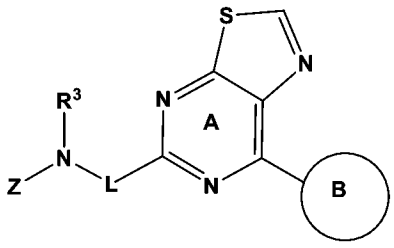
【0203】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-10) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-10)。

在一個態樣中，式 (II-A-10) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-10) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-10) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-10)。

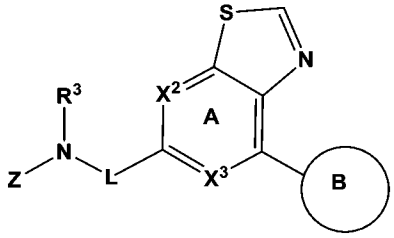
【0204】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-11) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-11)。

在一個態樣中，式 (II-A-11) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-11) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-11) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-11)。

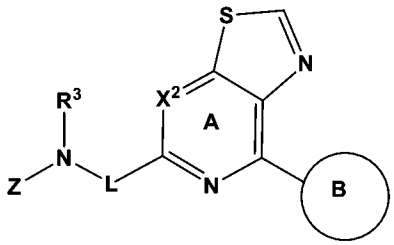
【0205】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-12) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-12)。

在一個態樣中，式 (II-A-12) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-12) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-12) 之 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^2、X^3、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-12)。

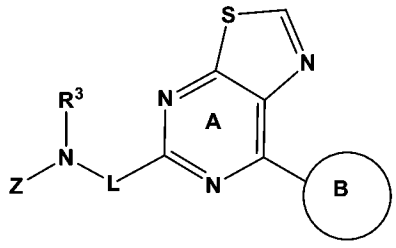
【0206】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-13) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-13)。

在一個態樣中，式 (II-A-13) 之 X^2、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-13) 之 X^2、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-13) 之 X^2、R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 X^2、R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-13)。

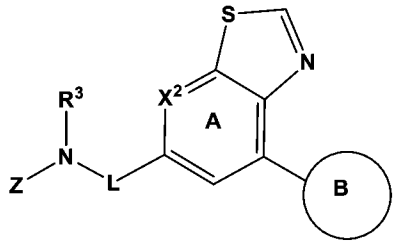
【0207】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-14) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-14)。

在一個態樣中，式 (II-A-14) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-14) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-14) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-14)。

【0208】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-15) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：

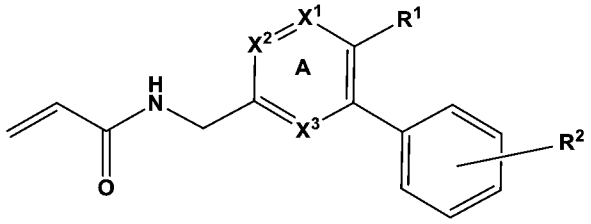


(II-A-15)。

在一個態樣中，式 (II-A-15) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-15) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-15) 之 R^3、L、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針

對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、L、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-15)。

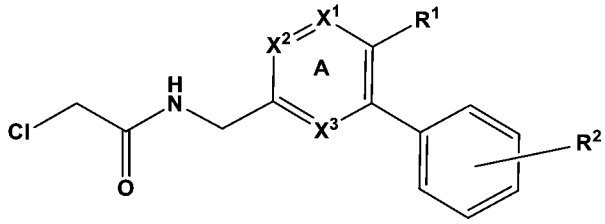
【0209】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-16) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-16)。

在一個態樣中，式 (II-A-16) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-16) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-16) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-16)。

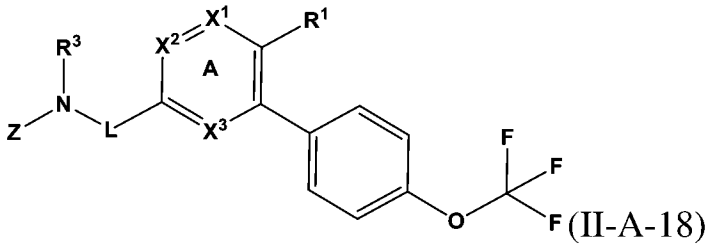
【0210】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-17) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-17)。

在一個態樣中，式 (II-A-17) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-17) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-17) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3 及 A 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-17)。

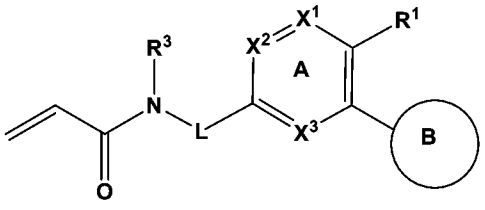
【0211】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-18) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-18)

在一個態樣中，式 (II-A-18) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-18) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、L、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-18) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、L、A 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、L、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-18)。

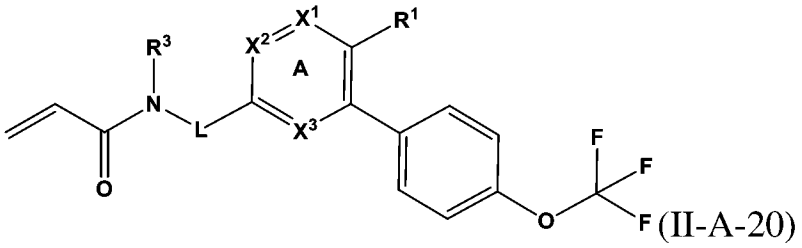
【0212】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-19) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-19)

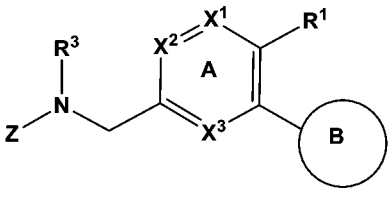
在一個態樣中，式 (II-A-19) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 L 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-19) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 L 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-19) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 L 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 L 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-19)。

【0213】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-20) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：


(II-A-20)

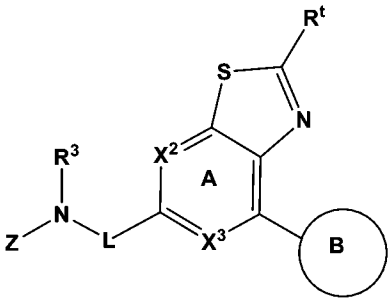
在一個態樣中，式 (II-A-20) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A 及 L 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-20) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A 及 L 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-20) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A 及 L 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A 及 L 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-20)。

【0214】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-21) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：


(II-A-21)

在一個態樣中，式 (II-A-21) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-21) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-21) 之 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^1、R^3、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-21)。

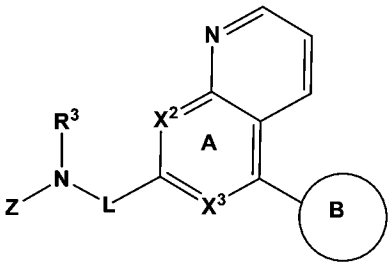
【0215】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-22) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-22)

在一個態樣中，式 (II-A-22) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-22) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-22) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-22)。

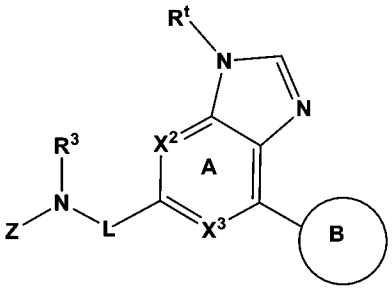
【0216】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-23) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-23)

在一個態樣中，式 (II-A-23) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-23) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-23) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-23)。

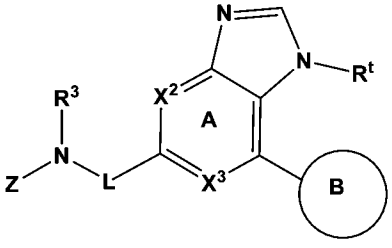
【0217】在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-24) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-24)

在一個態樣中，式 (II-A-24) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-24) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-24) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-24)。

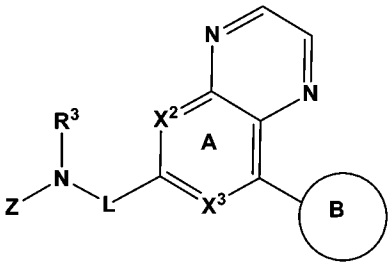
【0218】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-25) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-25)

在一個態樣中，式 (II-A-25) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-25) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-25) 之 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^t、R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-25)。

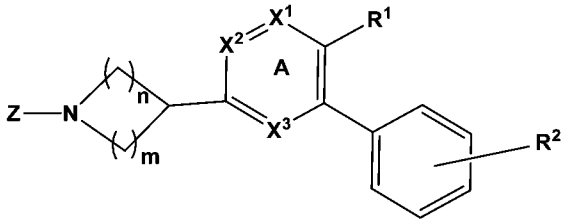
【0219】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-A-26) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A-26)

在一個態樣中，式 (II-A-26) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-26) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-A-26) 之 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 如式 (II-A) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-A) 描述的 R^3、X^2、X^3、A、B、L 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-A-26)。

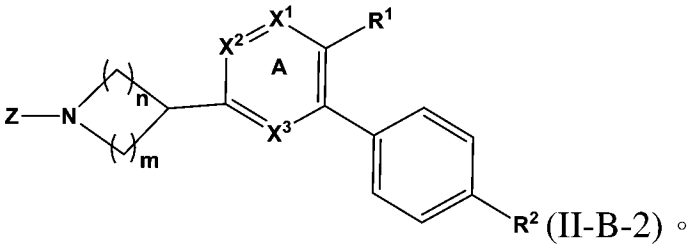
【0220】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-1) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-1)。

在一個態樣中，式 (II-B-1) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-1) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-1) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-1)。

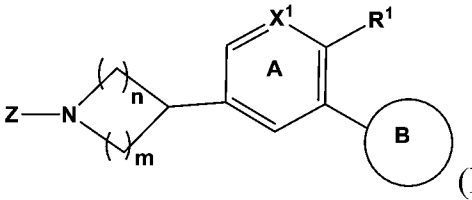
【0221】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-2) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-2)。

在一個態樣中，式 (II-B-2) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-2) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-2) 之 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、R^2、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-2)。

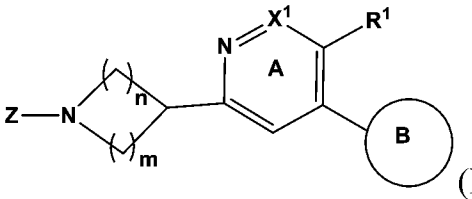
【0222】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-3) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-3)。

在一個態樣中，式 (II-B-3) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-3) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-3) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-3)。

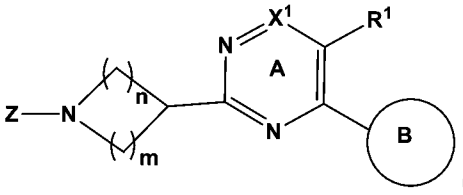
【0223】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-4) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-4)。

在一個態樣中，式 (II-B-4) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-4) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-4) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-4)。

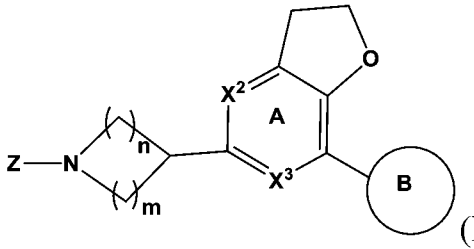
【0224】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-5) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-5)。

在一個態樣中，式 (II-B-5) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-5) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-5) 之 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-5)。

【0225】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-6) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：

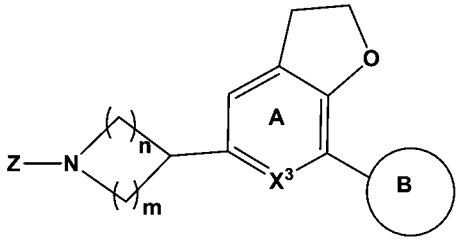


(II-B-6)。

在一個態樣中，式 (II-B-6) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-6) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-6) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B)

中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-6)。

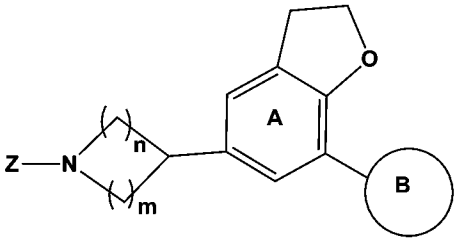
【0226】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-7) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-7)。

在一個態樣中，式 (II-B-7) 之 X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-7) 之 X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-7) 之 X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-7)。

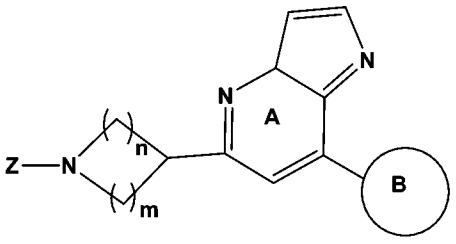
【0227】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-8) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-8)。

在一個態樣中，式 (II-B-8) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-8) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-8) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-8)。

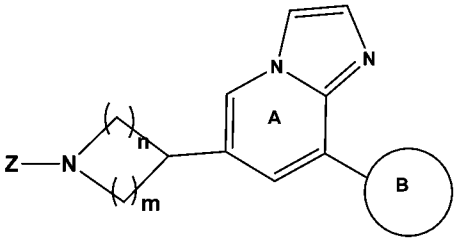
【0228】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-9) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-9)。

在一個態樣中，式 (II-B-9) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-9) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-9) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-9)。

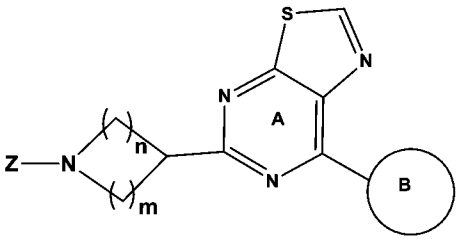
【0229】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-10) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-10)。

在一個態樣中，式 (II-B-10) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-10) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-10) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-10)。

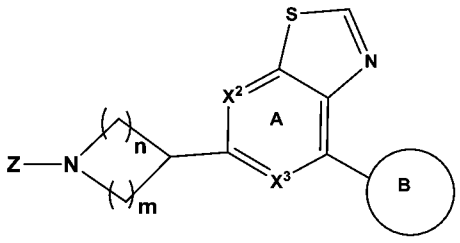
【0230】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-11) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-11)。

在一個態樣中，式 (II-B-11) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-11) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-11) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-11)。

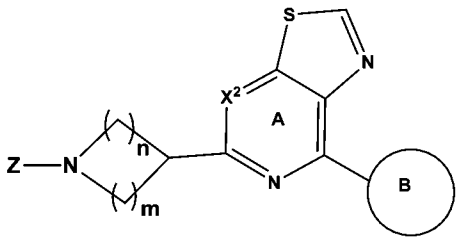
【0231】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-12) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-12)。

在一個態樣中，式 (II-B-12) 之 X^1、X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-12) 之 X^1、X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-12) 之 X^1、X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^1、X^2、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-12)。

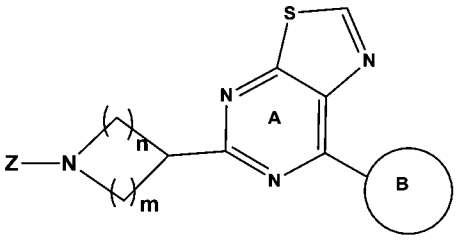
【0232】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-13) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-13)。

在一個態樣中，式 (II-B-13) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-13) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-13) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^2、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-13)。

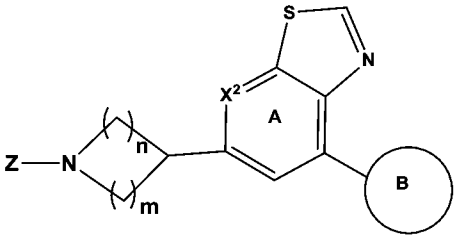
【0233】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-14) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B-14)。

在一個態樣中，式 (II-B-14) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-14) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-14) 之 n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-14)。

【0234】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-15) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：

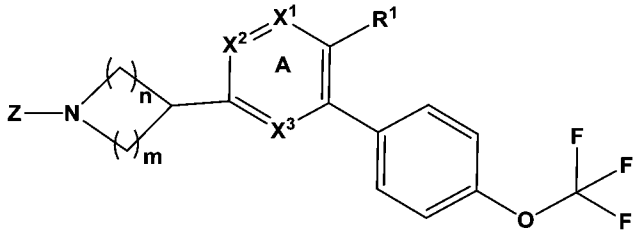


(II-B-15)。

在一個態樣中，式 (II-B-15) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-15) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-15) 之 X^2、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應

理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^2、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-15)。

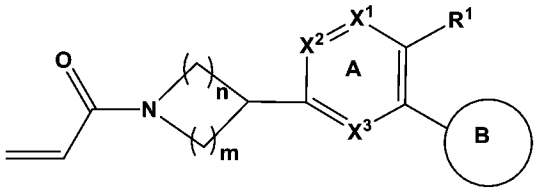
【0235】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-16) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-16)

在一個態樣中，式 (II-B-16) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-16) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-16) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-16)。

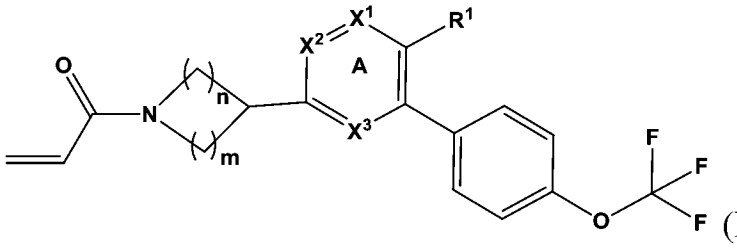
【0236】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-17) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-17)

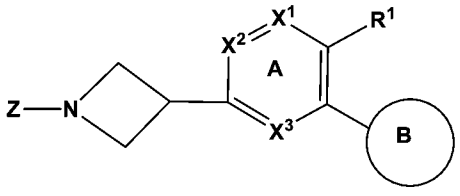
在一個態樣中，式 (II-B-17) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 B 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-17) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 B 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-17) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 B 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m、A 及 B 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-17)。

【0237】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-18) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽


(II-B-18)

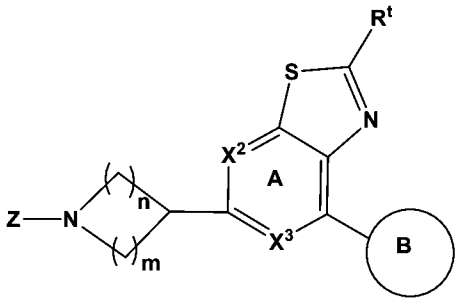
在一個態樣中，式 (II-B-18) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m 及 A 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-18) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m 及 A 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-18) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m 及 A 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、X^2、X^3、n、m 及 A 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-18)。

【0238】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-19) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽


(II-B-19)

在一個態樣中，式 (II-B-19) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-19) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-19) 之 R^1、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^1、X^1、X^2、X^3、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-19)。

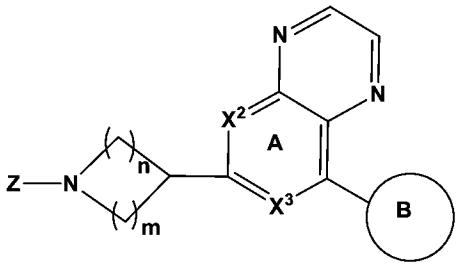
【0239】在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-20) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-20)

在一個態樣中，式 (II-B-20) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-20) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-20) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-20)。

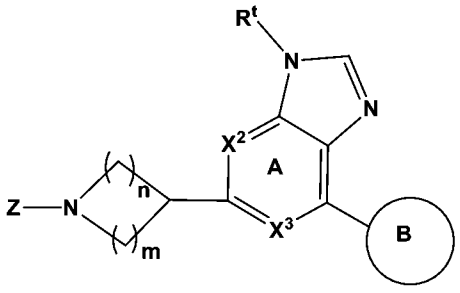
【0240】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-21) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-21)

在一個態樣中，式 (II-B-21) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-21) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-21) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-21)。

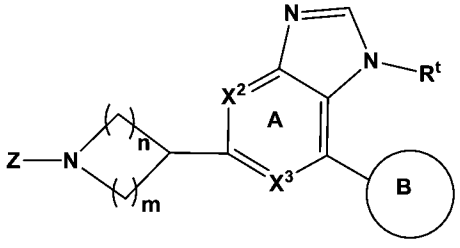
【0241】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-22) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-22)

在一個態樣中，式 (II-B-22) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-22) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-22) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-22)。

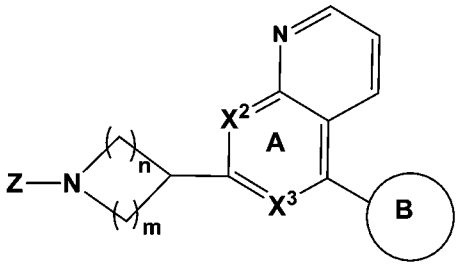
【0242】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-23) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-23)

在一個態樣中，式 (II-B-23) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-23) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-23) 之 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 R^t、X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-23)。

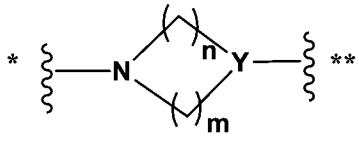
【0243】 在一些態樣中，提供一種下式 (II-B-24) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽



(II-B-24)

在一個態樣中，式 (II-B-24) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB') 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-24) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-AB) 中所定義。在一個態樣中，式 (II-B-24) 之 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 如式 (II-B) 中所定義。應理解，針對式 (II-AB')、(II-AB) 或 (II-B) 描述的 X^2、X^3、n、m、A、B 及 Z 之實施例，若適用，可在一些實施例中應用於式 (II-B-24)。

【0244】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基時，R^2 不可為鹵基。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (II-AB') 或 (II-AB) 之 L' 為 *-N(R^3)-L-**。

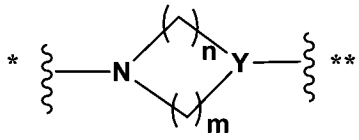
【0245】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當式 (II-AB') 或 (II-AB) 之 L' 為 

且 B 為經一個或多個烷氧基取代的苯基時，該一個或多個烷氧基經一個或多個鹵基 (例如，F、Cl 或 Br) 取代。

【0246】一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基，且其中當由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地經一個或多個 R^t 取代，R^t 不可為側氧基。

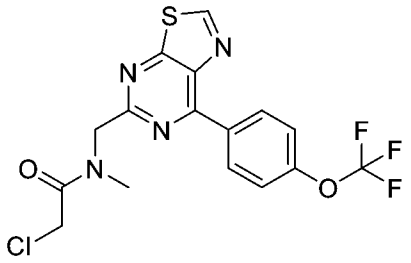
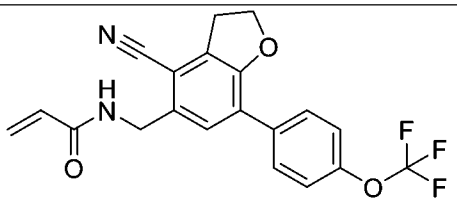
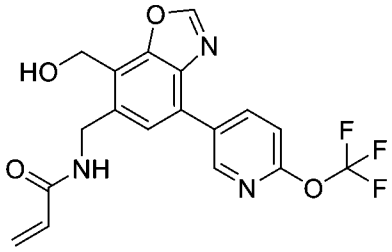
【0247】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當式 (II-AB') 或 (II-AB) 之 L' 為 *-N(R^3)-L-** 時，Z 為 -C(O)R^a 或 -S(O)$_2R^b$，其中 R^a 及 R^b 為

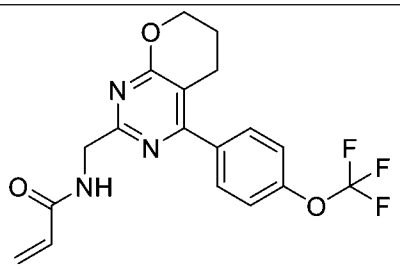
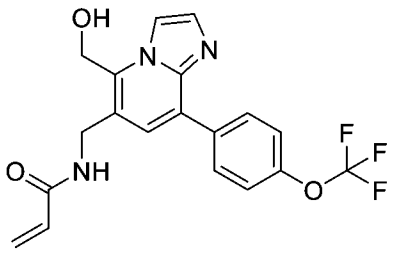
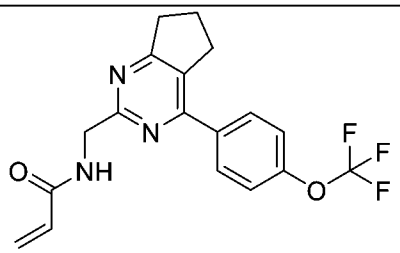
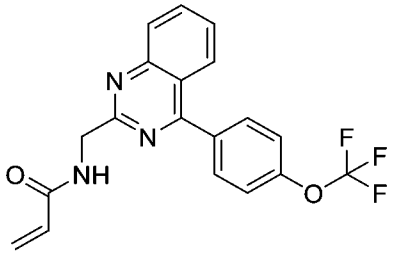
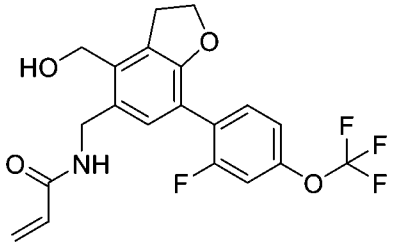
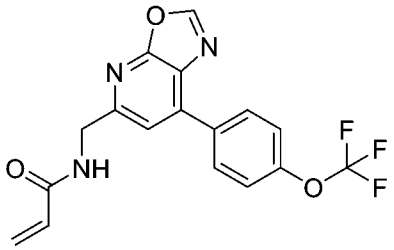
視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。

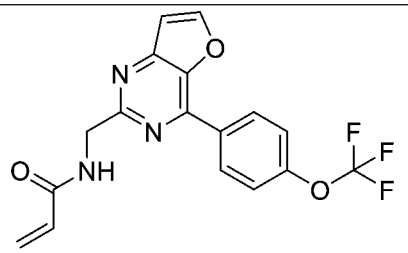
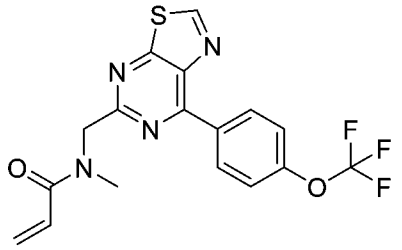
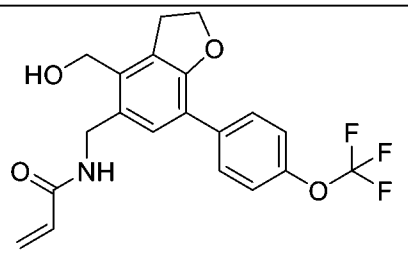
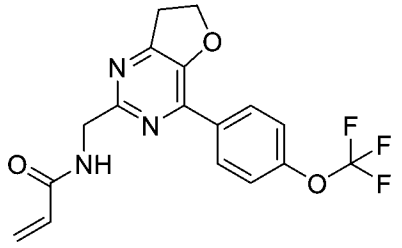
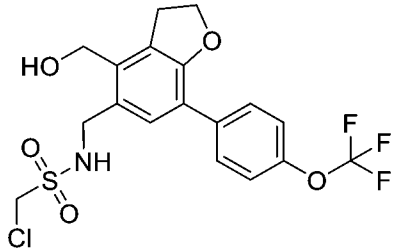
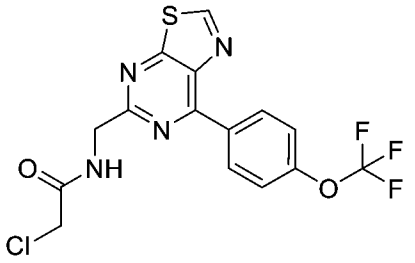
【0248】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，其中當式 (II-AB') 或 (II-AB) 之 L' 為  時，Z 為 -C(O)R^a，其中 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。

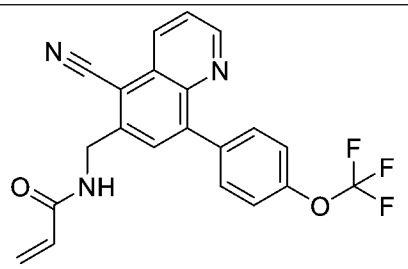
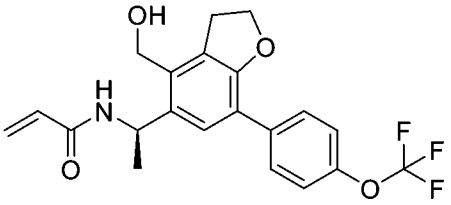
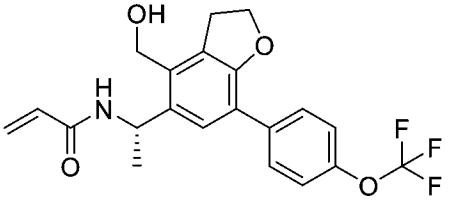
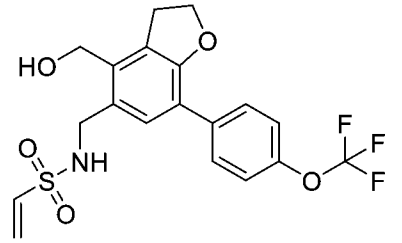
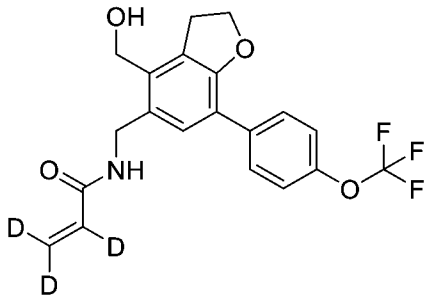
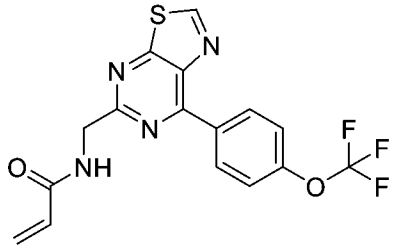
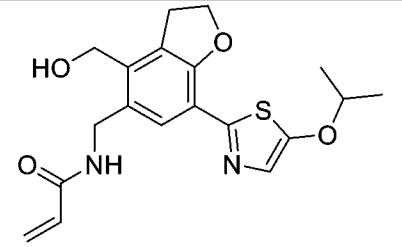
【0249】在一些態樣中，式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物或其任何變型或實施例，若適用，係選自下表 1 中所列之化合物，包括外消旋混合物及經拆分之異構物：

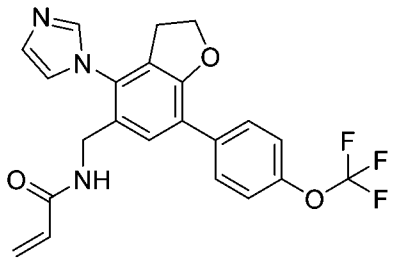
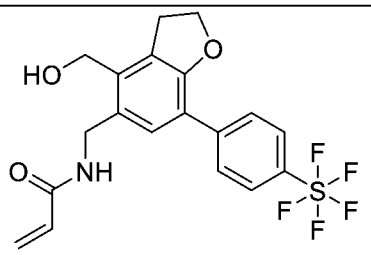
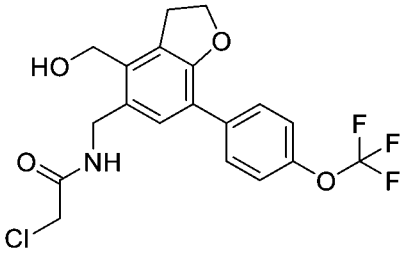
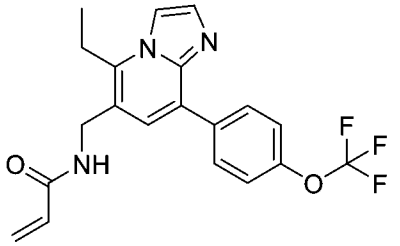
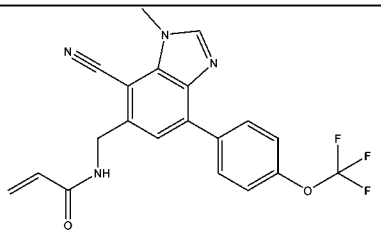
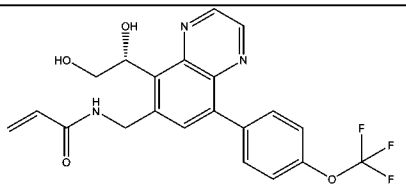
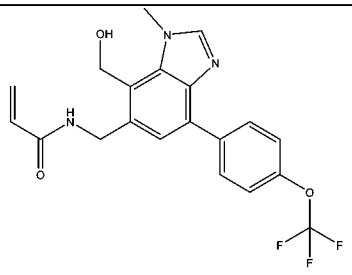
表 1

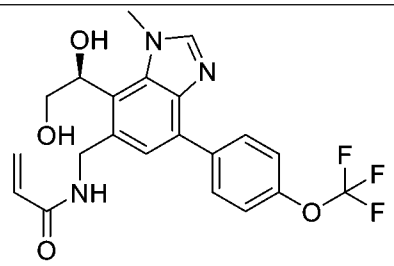
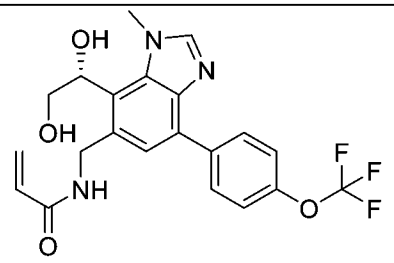
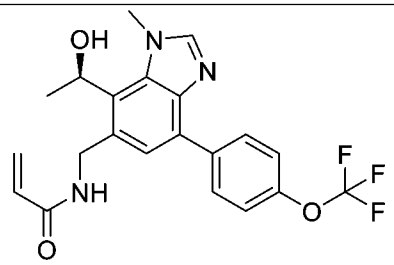
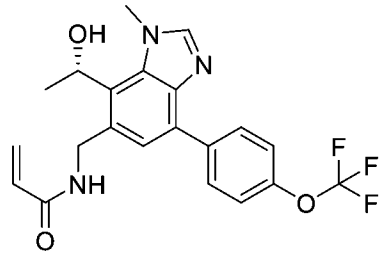
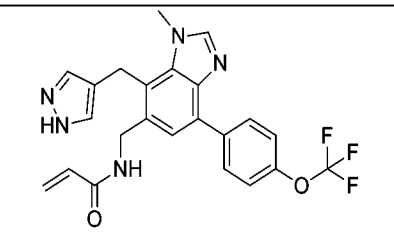
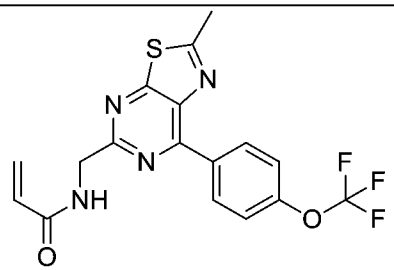
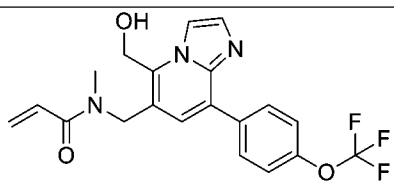
化合物編號	結構	化合物名稱
1		2-氯-N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺
2		N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
3		N-[[7-(羥基甲基)-4-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

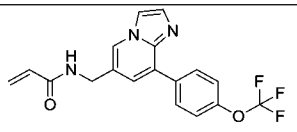
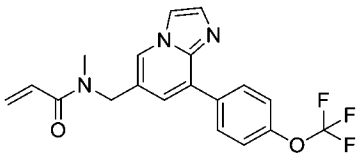
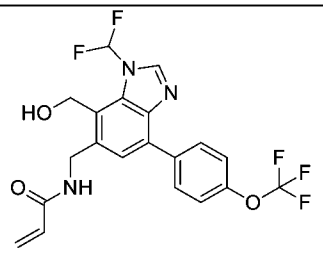
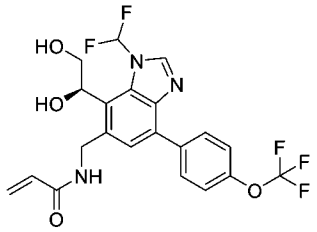
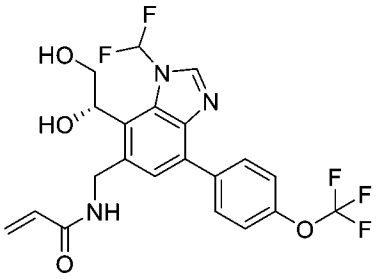
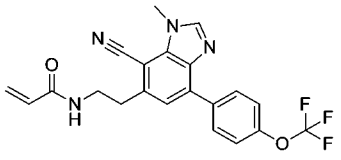
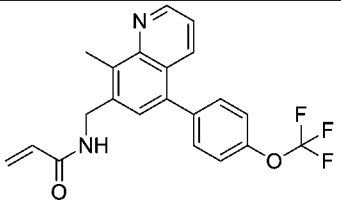
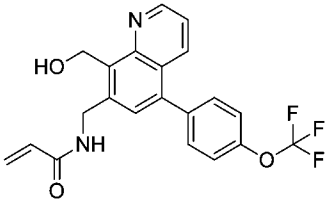
4		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
5		N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
6		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
7		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
8		N-[[7-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
9		N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

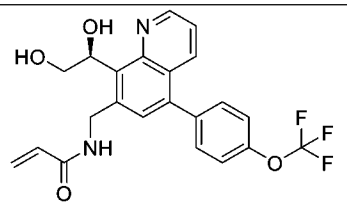
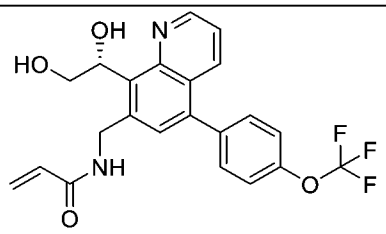
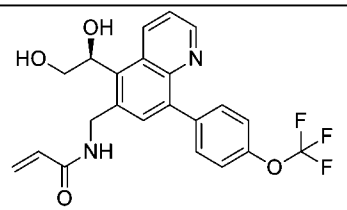
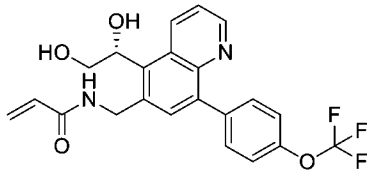
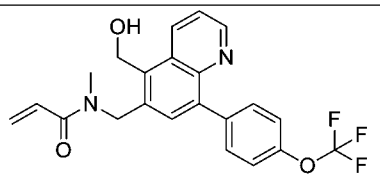
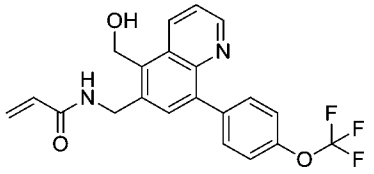
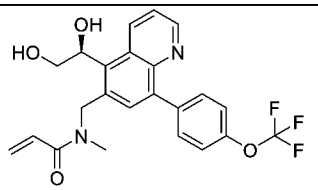
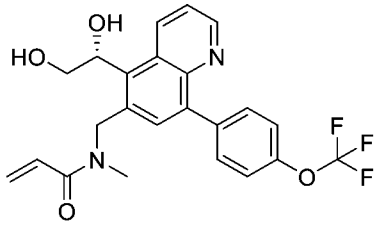
10		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
11		N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
12		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
13		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
14		1-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]甲烷磺醯胺
15		2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺

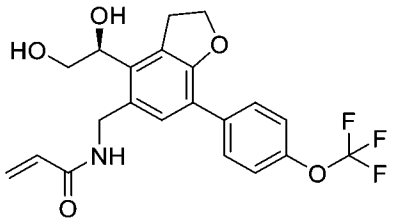
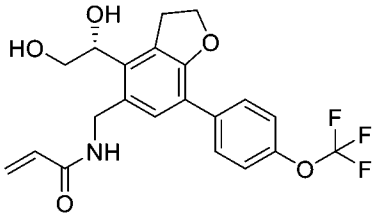
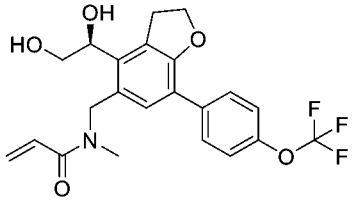
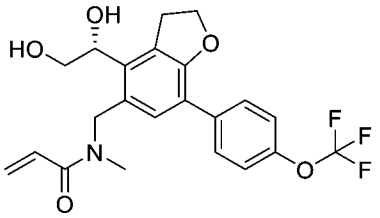
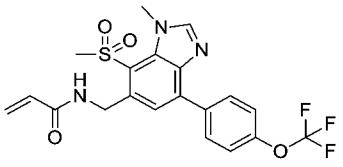
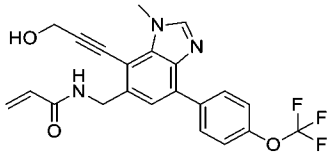
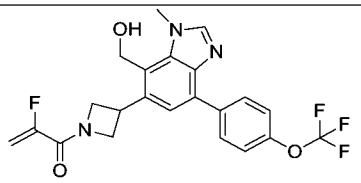
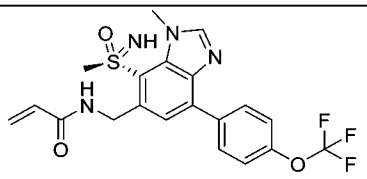
16		N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
17		N-[(1R)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
18		N-[(1S)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
19		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙烯磺醯胺
20		2,3,3-三氘-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
21		N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
22		N-[[4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

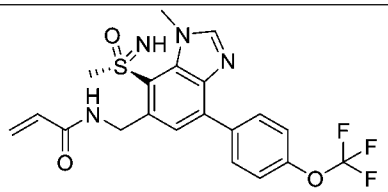
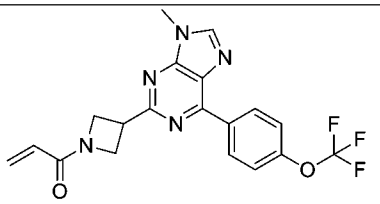
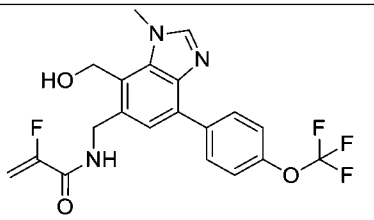
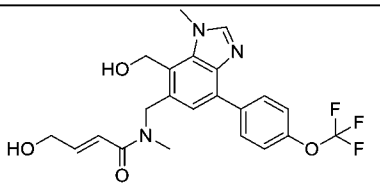
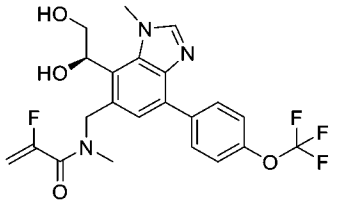
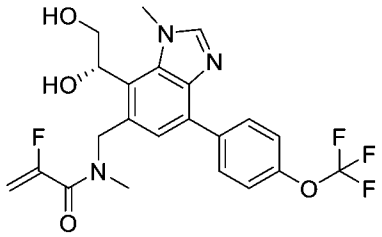
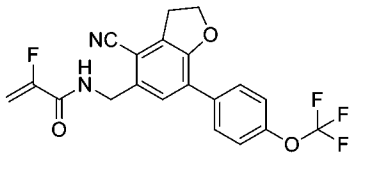
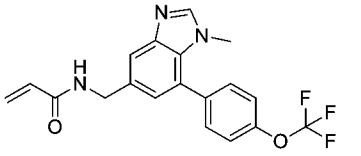
23		N-[[4-咪唑-1-基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
24		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(五氟-λ6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
25		2-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙醯胺
26		N-[[5-乙基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
27		N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
28		N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹喔啉-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
29		N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

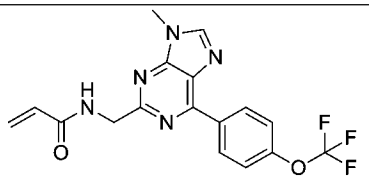
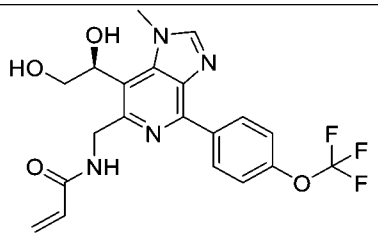
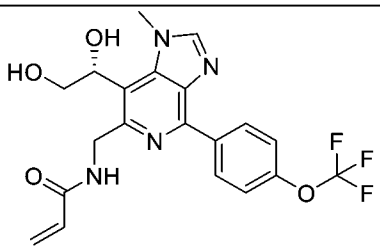
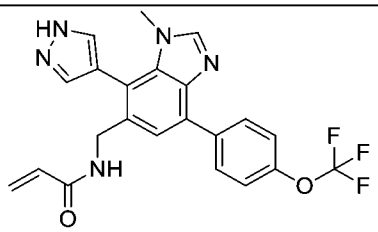
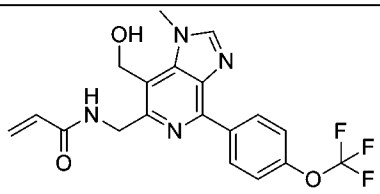
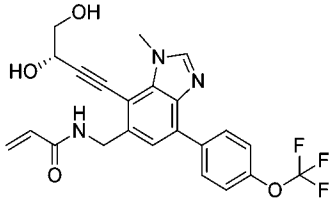
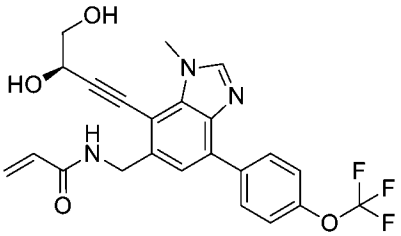
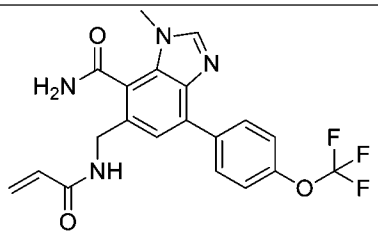
30		*N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
31		*N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
32		*N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
33		*N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
34		*N*-[[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
35		*N*-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
36		*N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺

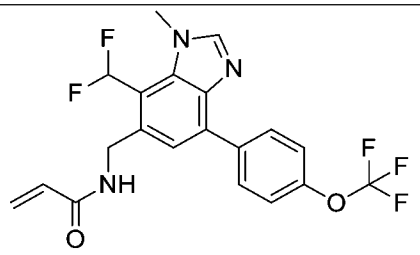
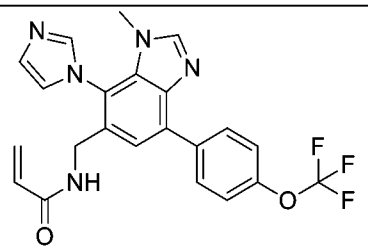
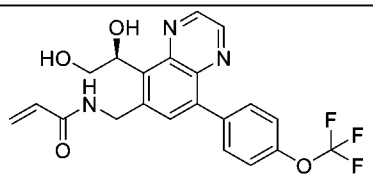
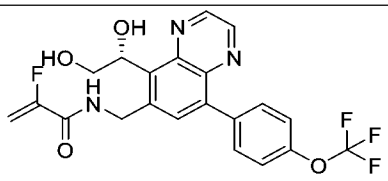
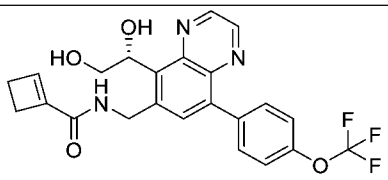
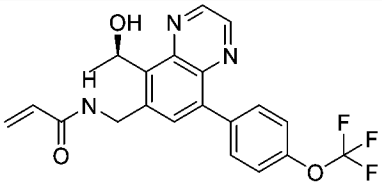
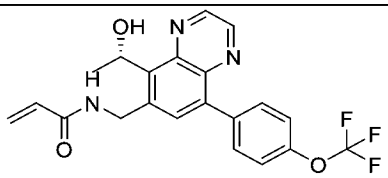
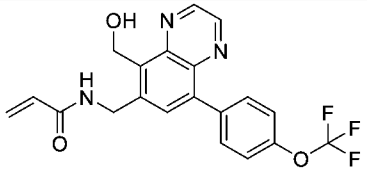
37		*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺)
38		*N*-甲基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
39		N-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
40		(*R*)-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
41		(*S*)-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
42		N-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
43		*N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
44		*N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

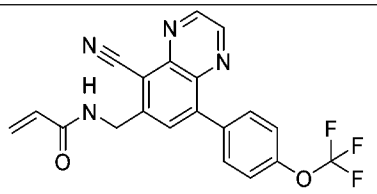
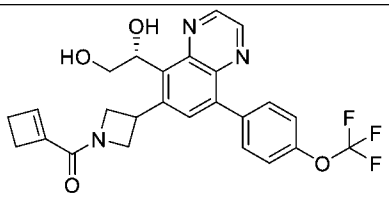
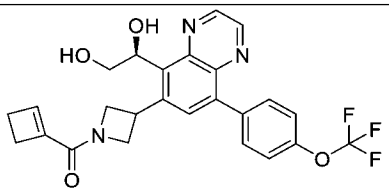
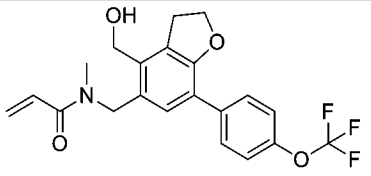
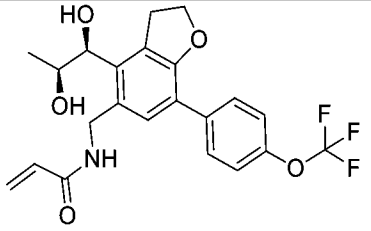
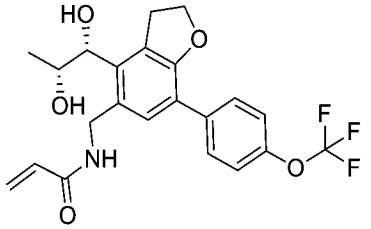
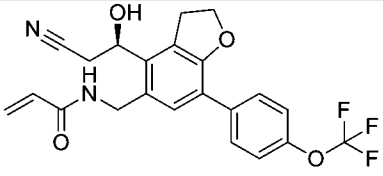
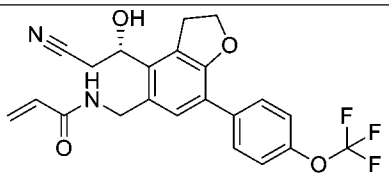
45		(*S*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺
46		(*R*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺
47		(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
48		(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
49		*N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺
50		*N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
51		*N*-[[5-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺
52		*N*-[[5-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺

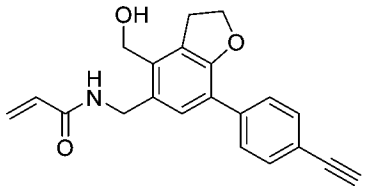
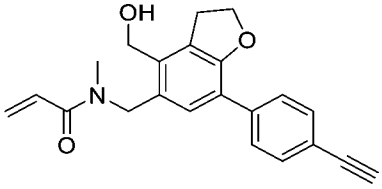
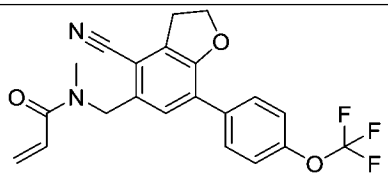
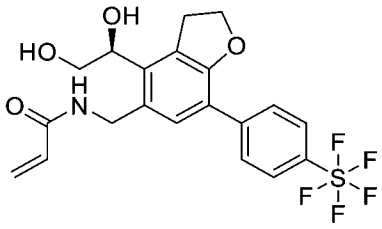
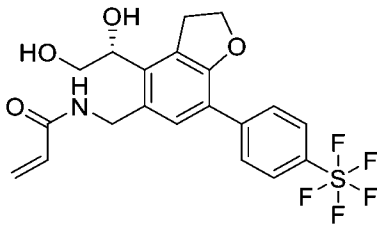
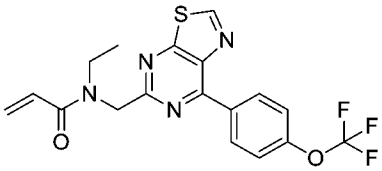
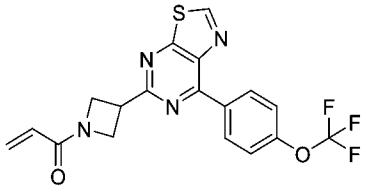
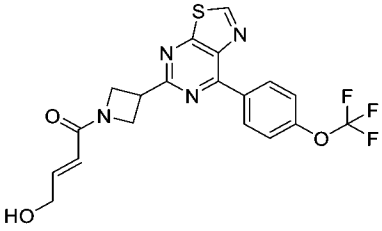
53		(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
54		(*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
55		(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
56		(*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
57		*N*-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
58		*N*-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
59		2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮
60		(*S*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

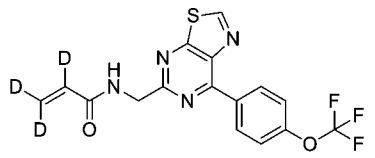
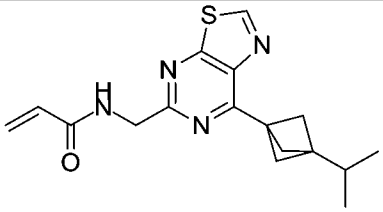
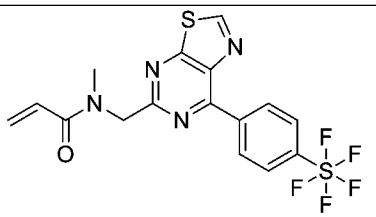
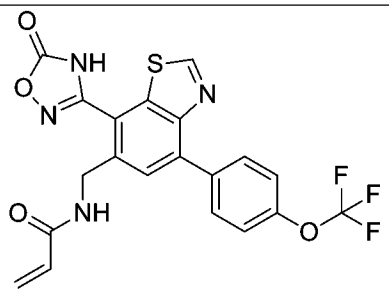
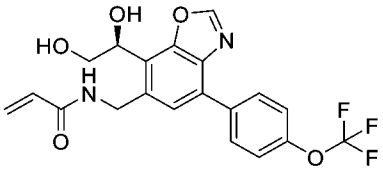
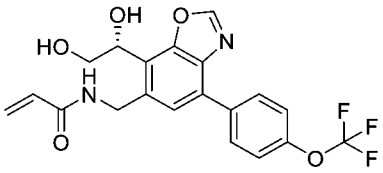
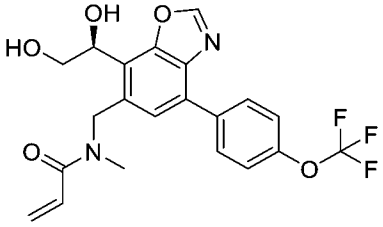
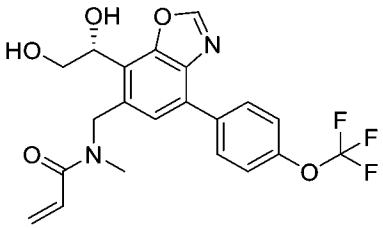
61		(*R*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
62		1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
63		2-氟-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
64		(*E*)-4-羥基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-丁-2-烯醯胺
65		(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺
66		(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺
67		*N*-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-2-氟-丙-2-烯醯胺
68		*N*-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

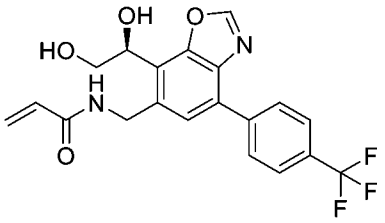
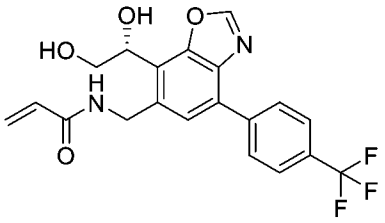
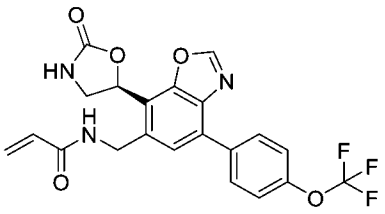
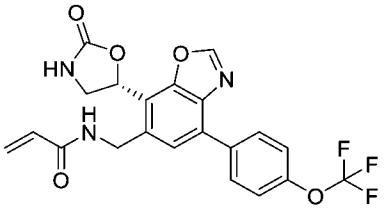
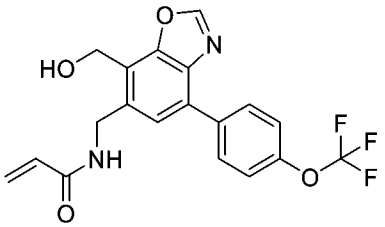
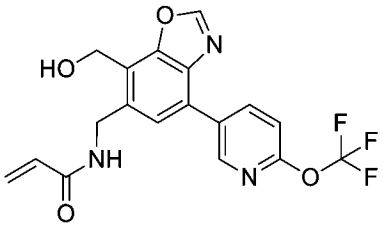
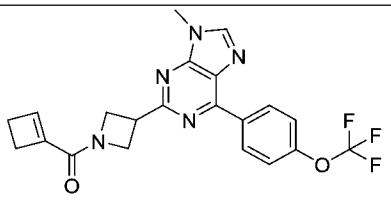
69		*N*-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
70		*N*-[[7-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
71		*N*-[[7-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
72		*N*-[[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
73		N-((7-(羥基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺
74		(*S*)-*N*-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
75		(*R*)-*N*-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
76		3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺

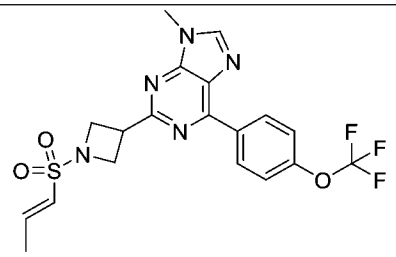
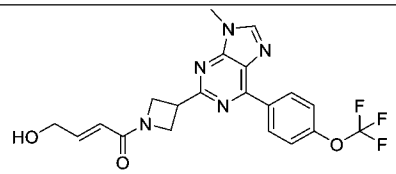
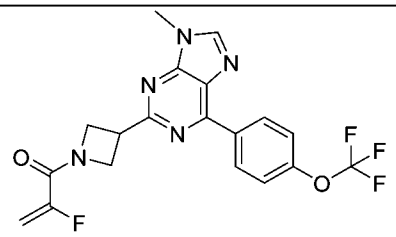
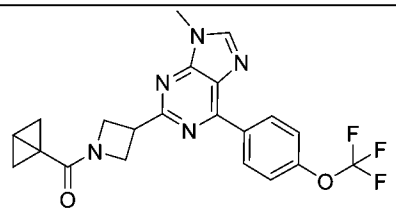
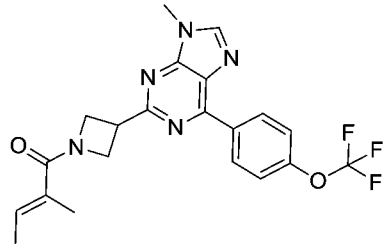
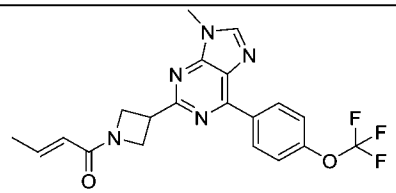
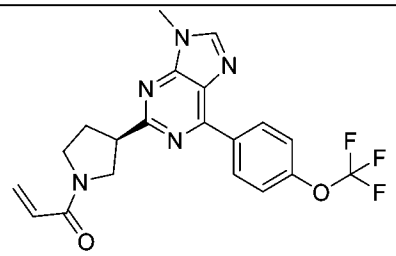
77		*N*-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
78		*N*-((7-(1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
79		(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
80		(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺
81		(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)環丁-1-烯-1-甲醯胺
82		(*R*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
83		(*S*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
84		*N*-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

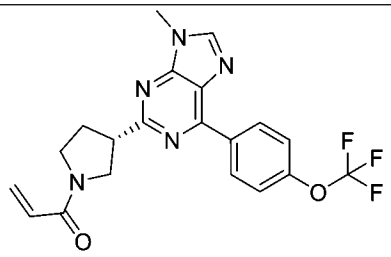
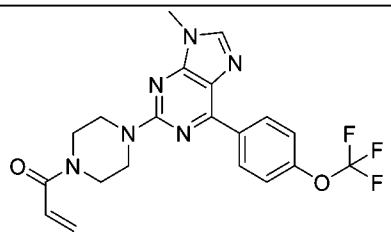
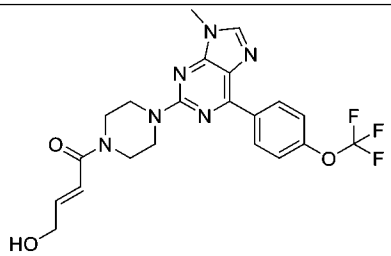
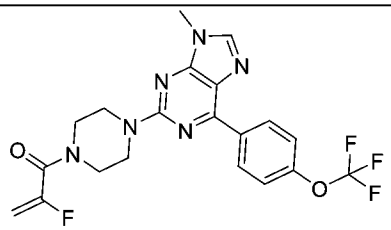
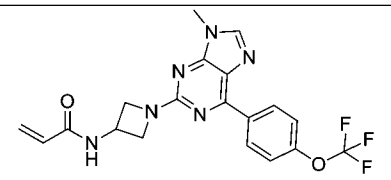
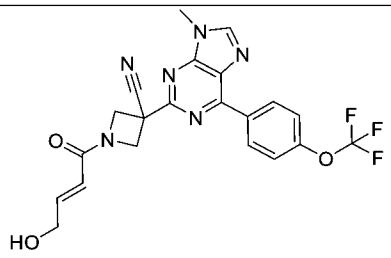
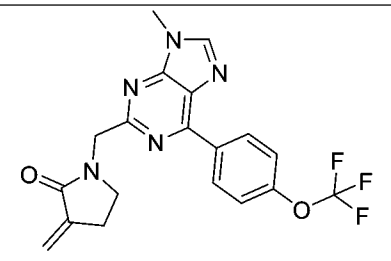
85		*N*-((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
86		(*R*)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
87		(*S*)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
88		*N*-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
89		*N*-((4-((1*S*,2*S*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
90		*N*-((4-((1*R*,2*R*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
91		(*R*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
92		(*S*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺

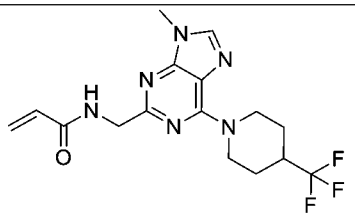
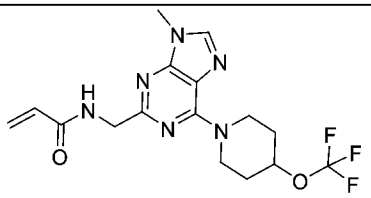
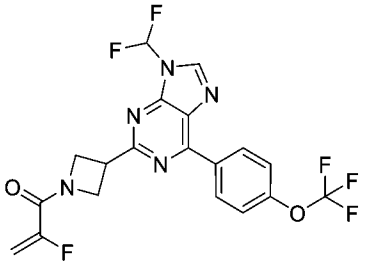
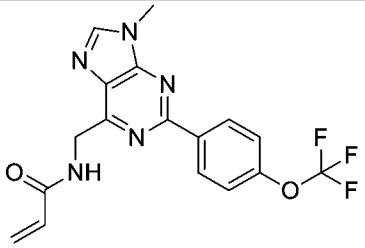
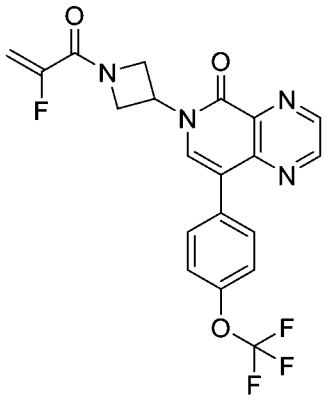
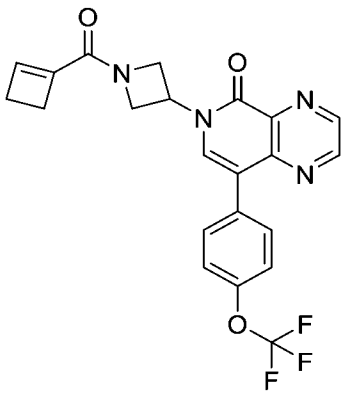
93		*N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
94		*N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
95		*N*-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
96		*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
97		*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
98		*N*-乙基-*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺
99		1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
100		(*E*)-4-羥基-1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮

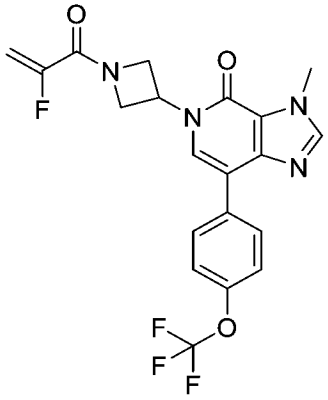
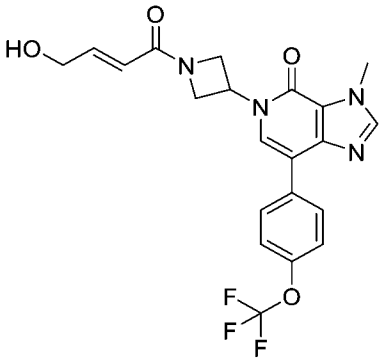
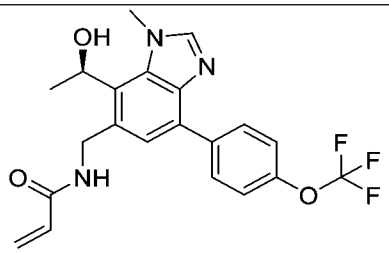
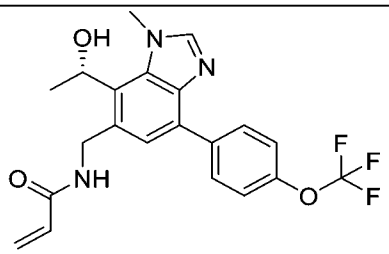
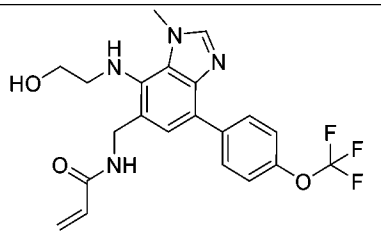
101		*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺-2,3,3-d_3
102		*N*-((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺
103		*N*-甲基-*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
104		*N*-((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
105		(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
106		(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
107		(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺
108		(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺

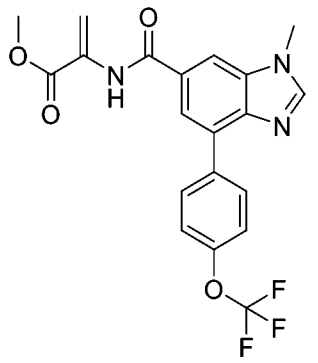
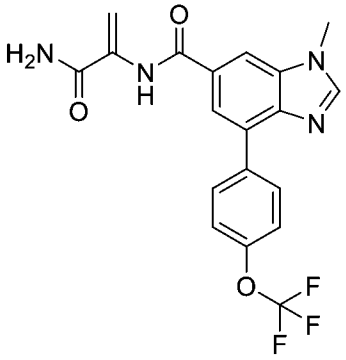
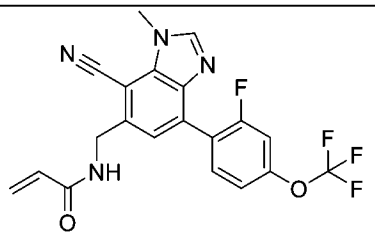
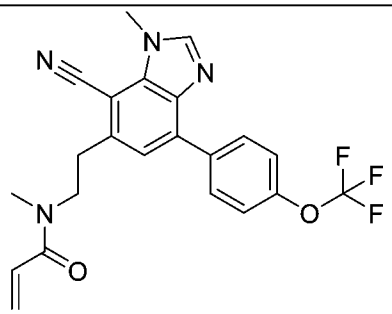
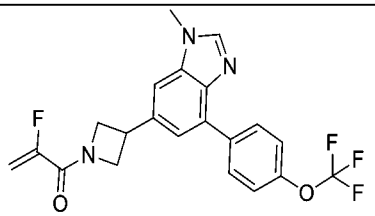
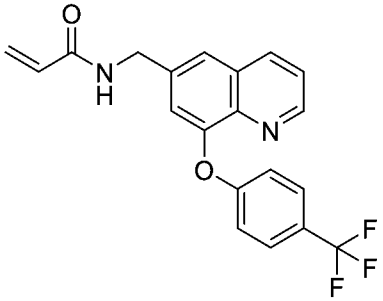
109		(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
110		(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
111		(*S*)-*N*-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
112		(*R*)-*N*-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
113		*N*-((7-(羥基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
114		*N*-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
115		環丁-1-烯-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮

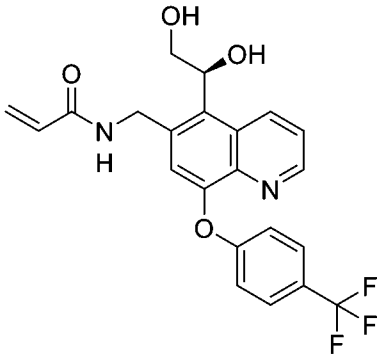
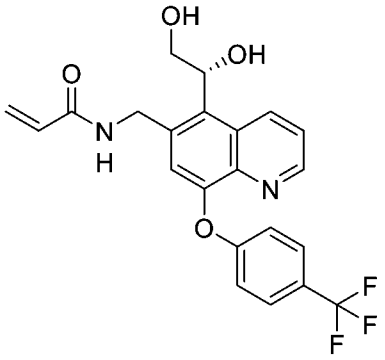
116		(*E*)-9-甲基-2-(1-(丙-1-烯-1-基磺醯基)四氫吖唉-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤
117		(*E*)-4-羥基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
118		2-氟-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
119		雙環[1.1.0]丁-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
120		(*E*)-2-甲基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
121		(*E*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
122		(*R*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

123		(*S*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
124		1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
125		(*E*)-4-羥基-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丁-2-烯-1-酮
126		2-氟-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
127		*N*-(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唳-3-基)丙烯醯胺
128		(*E*)-1-(4-羥基丁-2-烯醯基)-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唳-3-甲腈
129		1-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)-3-亞甲基吡咯啶-2-酮

130		*N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺
131		*N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺
132		1-(3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
133		*N*-((9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-基)甲基)丙烯醯胺
134		6-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮
135		6-(1-(環丁-1-烯-1-羰基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮

136		5-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮
137		(*E*)-5-(1-(4-羥基丁-2-烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮
138		(*R*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
139		(*S*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
140		*N*-((7-((2-羥基乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

141		2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯
142		*N*-(3-胺基-3-側氧丙-1-烯-2-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺
143		*N*-((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
144		*N*-(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺
145		2-氟-1-(3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
146		*N*-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

147		(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
148		(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

【0250】本文提供了一種化合物，該化合物選自由以下所組成之群組：

2-氯-N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-(羥基甲基)-4-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

1-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]甲烷磺醯胺

2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[(1R)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

N-[(1S)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙烯磺醯胺

2,3,3-三氘-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-咪唑-1-基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(五氟-λ6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

2-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[5-乙基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹喔啉-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1R)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1S)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-甲基-N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(R)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺；

N-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(S)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮；

(S)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮；

2-氟-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(E)-4-羥基-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-N-甲基-丁-2-烯醯胺；

(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺；

N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-2-氟-丙-2-烯醯胺；

N-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[7-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[7-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-((7-(羥基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺；

N-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-((7-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺；

(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)環丁基-1-烯-1-甲醯胺；

(R)-N-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮；

(S)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮；

N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

N-((4-((1S,2S)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((4-((1R,2R)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

N-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1R)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1S)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-乙基-N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)四氫吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(E)-4-羥基-1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)四氫吖啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺-2,3,3-d3；

N-((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺；

N-甲基-N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-(羥基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

環丁-1-烯-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮；

(E)-9-甲基-2-(1-(丙-1-烯-1-基磺醯基)四氫吖唉-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤；

(E)-4-羥基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

2-氟-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

雙環[1.1.0]丁-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮；

(E)-2-甲基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(E)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(S)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(E)-4-羥基-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

2-氟-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-基)丙烯醯胺；

(E)-1-(4-羥基丁-2-烯醯基)-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-甲腈；

1-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)-3-亞甲基吡咯啶-2-酮；

N-((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮；

N-((9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)丙烯醯胺；

6-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5(6H)-酮；

6-(1-(環丁-1-烯-1-羰基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5(6H)-酮；

5-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮；

(E)-5-(1-(4-羥基丁-2-烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮；

(R)-N-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-((2-羥基乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯；

N-(3-胺基-3-側氧丙-1-烯-2-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醯胺；

N-((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺；

2-氟-1-(3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)四氫吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；及

(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；或其醫藥上可接受之鹽。在適用時，本文亦提供了本文所示之化合物之任何及所有立體異構物，包括幾何異構物（例如，順/反異構物或 E/Z 異構物）、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物或其任意比例之混合物（包括外消旋混合物）。

【0251】在一些實施例中，本文提供一種化合物，該化合物選自由以下所組成之群組：

2-氯-N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-(羥基甲基)-4-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

1-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]甲烷磺醯胺

2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[(1R)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

N-[(1S)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙烯磺醯胺

2,3,3-三氘-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-咪唑-1-基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(五氟-λ6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

2-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙醯胺

N-[[5-乙基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹喔啉-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1R)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-[(1S)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-甲基-N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(R)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺；

N-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(S)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺；

(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮；

(S)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮；

2-氟-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

(E)-4-羥基-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-N-甲基-丁-2-烯醯胺；

(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺；

N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-2-氟-丙-2-烯醯胺；

N-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[7-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[7-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-((7-(羥基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(S)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

(R)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

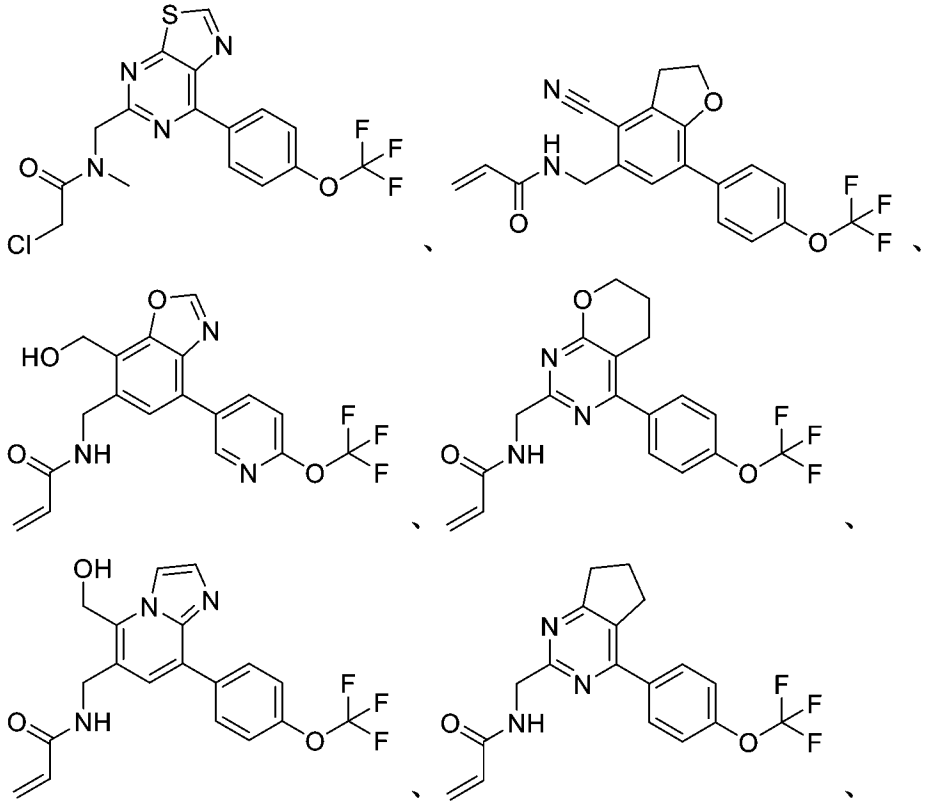
3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺；

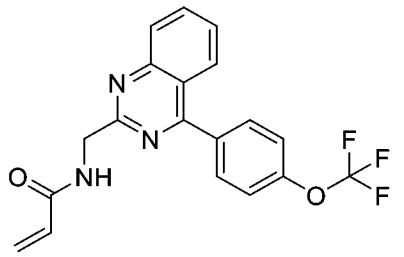
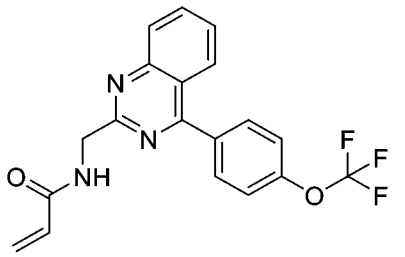
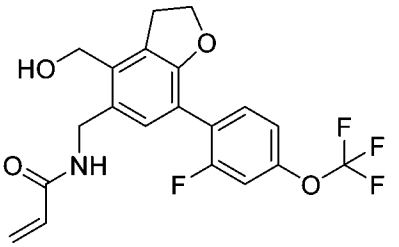
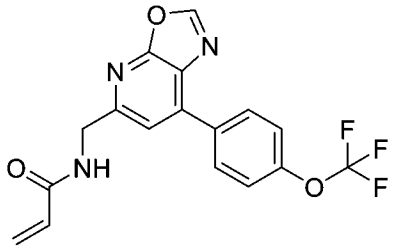
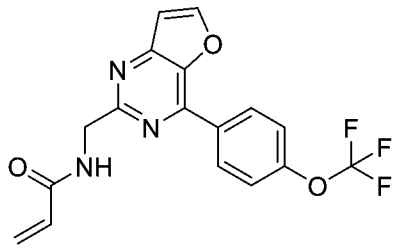
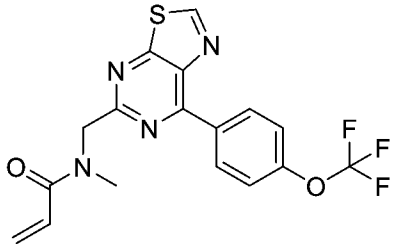
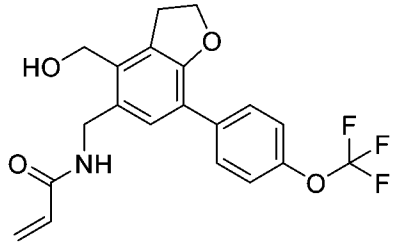
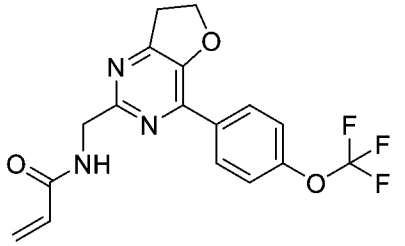
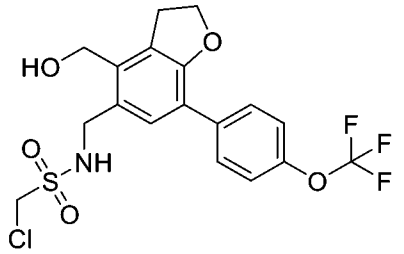
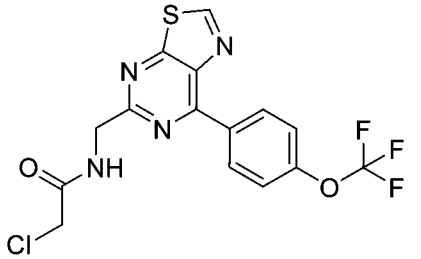
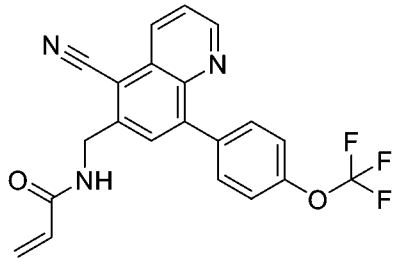
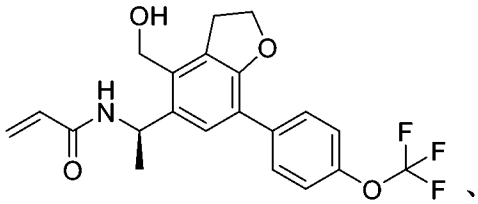
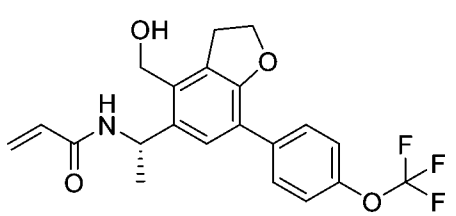
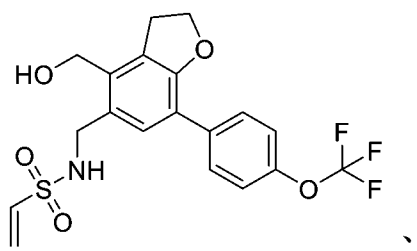
N-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；及

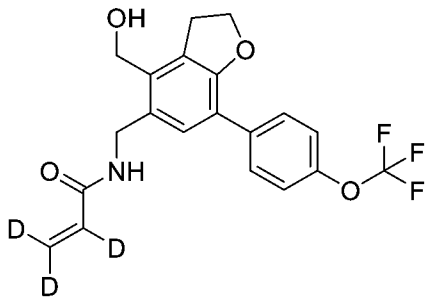
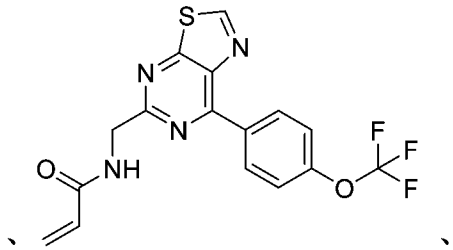
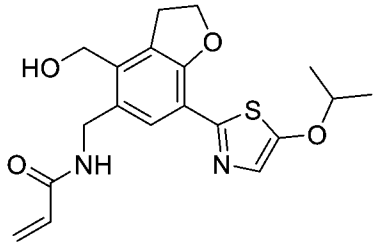
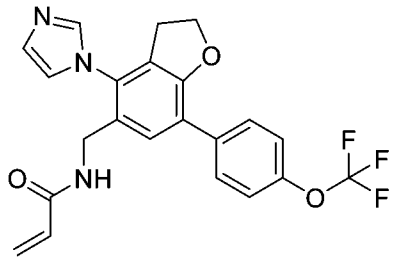
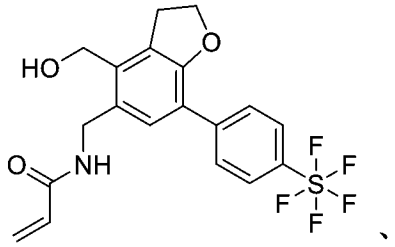
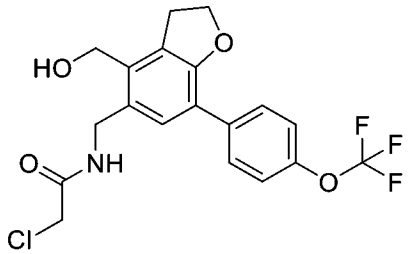
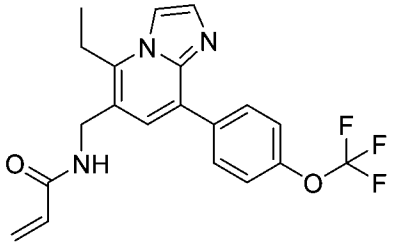
N-((7-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。在適用時，本文亦提供了本文所示之化合物之任何及所有立體異構物，包括幾何異構物（例如，順/反異構物或 E/Z 異構物）、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物或其任意比例之混合物（包括外消旋混合物）。

【0252】 在一個態樣中，本文提供了一種化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其選自由以下所組成之群組：




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
及 
。

【0253】在一些態樣中，本揭示內容之化合物由其中一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換的同位素標記。該等經同位素標記 (亦即，經放射性標記) 之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物視為在本揭露之範圍內。可併入至式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、及碘之同位素，諸如但不限於分別為 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I 及 ^{125}I。這些同位素標記之化合物將有助於測定或測量化合物之有效性，藉由表徵例如作用位點或模式或與 TEAD 之結合親和力來實現。某些經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物 (例如，彼等併有放射性同位素者) 適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚（即 ^{3}H）及碳-14（即 ^{14}C）由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。例如，式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物可富集 1、2、5、10、25、50、75、90、95 或 99 百分比之給定同位素。

【0254】在一些態樣中，可藉以對式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物進行同位素標記的任何方式，以及可藉以使用經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的任何方式 (例如，如前一段所述) 亦應用於式 (II-AB) 化合物。

【0255】在一些態樣中，可藉以對式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物進行同位素標記的任何方式，以及可藉以使用經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的任何方式 (例如，如前一段所述) 亦應用於式 (II-AB') 化合物。

【0256】用諸如氘（即 ^{2}H）之較重同位素取代可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如延長之*活體內*半衰期或降低之劑量需求。

【0257】用正電子發射同位素（諸如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 及 ^{13}N）取代可適用於正電子發射斷層攝影術 (PET) 研究，以用於檢查受質受體佔有率。經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物通常可藉由具有該領域通常知識者已知之習用技術或藉由類似於彼等在如下文所闡述之實例中所描述者之方法，使用適當的經同位素標記之試劑替代先前所採用的未經標記之試劑來製備。

【0258】在一些態樣中，可藉以對式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物進行同位素標記的任何方式，以及可藉以使用經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的任何方式 (例如，如前一段所述) 亦應用於式 (II-AB) 化合物。

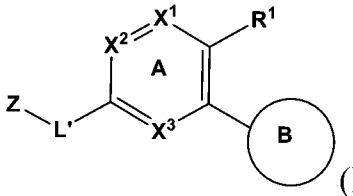
【0259】在一些態樣中，可藉以對式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物進行同位素標記的任何方式，以及可藉以使用經同位素標記之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的任何方式 (例如，如前一段所述) 亦應用於式 (II-AB') 化合物。

【0260】本文亦提供了本文所提供之任何化合物之醫藥上可接受之鹽或酯，以及該等化合物之立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑化物、代謝物、同位素或前驅藥或該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

製備方法

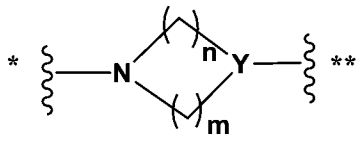
【0261】在一個態樣中，本揭露涉及製備本文所述的一種或多種 TEAD 抑制劑之方法。在一些實施例中，本文在一個或多個實例中描述一種製備 TEAD 抑制劑之方法。

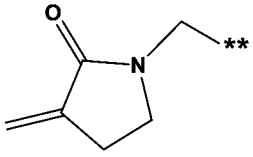
【0262】在一些實施例中，提供一種製備式 (II-AB') 化合物之方法：



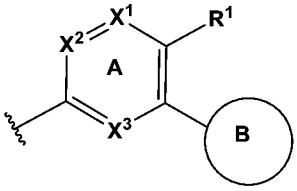
(II-AB')，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 為 *-N(R^3)-L-** 或 

，或 Z-L' 為 

，

其中 * 表示與 Z 的接附點且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為

i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；或

ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 $*-N(R^3)-L-**$，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，X^1 為 C，X^2 為 CR^s 且 X^3 為 CH；或

iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)$CHCH_2$；或

iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)$CHCH_2$ 且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或

v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)$CHCH_2$；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、-NR^dR^e、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)R^a 或 -$S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基；

L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代；

Y 為 CH 或 C(CN)，且

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2；

條件是：

i) 當 i-1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 i-2) X^2 或 X^3 為 N 時，式 (II-AB') 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；且

ii) 當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且

iii) 該式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：

N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；以及

N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

醫藥組成物及投予

【0263】除上文提供的化合物中之一者或多者（包括其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑化物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽或前驅藥）以外，本揭示內容亦提供了組成物及藥物，該等組成物及藥物包含本揭示內容之化合物或其實施例或態樣及至少一種醫藥上可接受之載劑。本揭示內容之組合物可用於選擇性抑制患者（例如人類）之 TEAD。

【0264】在一個態樣中，本揭露提供醫藥組成物或藥物，該等醫藥組成物或藥物包含本揭露之化合物 (或其實施例及態樣，包括立體異構物、幾何異

構物、互變異構物、溶劑化物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽及前驅藥)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在另一態樣中，本揭示內容提供了製備包含本揭示內容之化合物的組成物（或藥物）的方法。在另一態樣中，本揭示內容提供了向有此需要之患者（例如，人類患者）投予本揭示內容之化合物或包含本揭示內容之化合物的組成物的方法。

【0265】 載劑可選自各種油，包括石油、動物、植物或合成來源的油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。水、鹽水、葡萄糖水溶液及乙二醇為較佳的液體載劑，特別是 (當與血液等滲時) 用於注射溶液時。例如，用於靜脈投予的調配物包括本揭示內容 之化合物的無菌水溶液，其藉由將本揭示內容之固體化合物溶於水中以形成水溶液並對該溶液進行無菌處理來製備。合適的醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、滑石粉、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。組成物中可加入常規醫藥加入劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、用於調節滲透壓的鹽、緩沖劑等。合適的醫藥載劑及其調配物描述於 E.W.Martin 的 Remington's Pharmaceutical Sciences。在任何情況下，該等組成物皆包含有效量之本揭示內容之化合物以及合適的載劑，以便製備合適的劑型以適當地投予接受者。

【0266】 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在此情況中考量的因素包括待治療的特定疾病、待治療的特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、疾病原因、遞送藥劑的部位、投予方法、投予日程及醫療從業人員已知的其他因素。待投予之化合物的有效量將由該等考慮因素來決定，並且是抑制 TEAD 活性以預防或治療不希望的疾病或病症（例如疼痛）所需之最小量。例如，該等量可低於對正常細胞或對整個哺乳動物有毒的量。

【0267】在一個實例中，經腸胃外投予之每劑本揭示內容之化合物的治療上有效量將在約 0.01 mg/kg 至 100 mg/kg 的範圍內，或者例如在 0.1 mg/kg 患者體重/天至 20 mg/kg 患者體重/天的範圍內，所用化合物之典型初始範圍為 0.3 mg/kg/天至 15 mg/kg/天。在某些態樣中，日劑量以單次日劑量或每日分次給藥 2 至 6 次或以緩釋形式給藥。在體重約 70 kg 的成年人的情況下，總日劑量通常為約 7 mg 至約 1,400 mg。可調整該劑量方案以提供最佳治療反應。化合物可以每天 1 至 4 次、較佳的是每天一次或兩次的方案投予。

【0268】本揭露之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有醫藥製劑中之習用成分，例如，稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0269】包含本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣，包括其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑化物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽及前驅藥）的組成物通常按照標準醫藥實踐配製為醫藥組成物。典型調配物藉由將本揭示內容之化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑混合來製備。合適的稀釋劑、載劑及賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，且詳細描述於例如，Ansel, Howard C. 等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2004；Gennaro，Alfonso R.等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy。Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2000；和 Rowe，Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助滑劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香

劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物（亦即，本揭示內容之化合物或其醫藥組成物）之良好呈現或輔助製造藥品（亦即，藥劑）。合適的載劑、稀釋劑及賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，且包括：緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑（例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯化苯銨 (benzalkonium chloride)；苯扎氯銨 (benzethonium chlorid)；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚）；低分子量（小於約 10 個殘基）多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑（例如 EDTA）；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物（例如鋅蛋白錯合物）；及/或非離子表面活性劑，例如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇 (PEG)。本揭示內容之活性藥物成分（例如，式 (I) 化合物或其實施例或態樣）亦可包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微膠囊（例如，分別為羥甲基纖維素微膠囊或明膠微膠囊和聚(甲基丙烯酸甲酯) 微膠囊）中、膠體藥物遞送系統（例如脂質體、白蛋白微球、微乳劑、奈米顆粒和奈米膠囊）中或粗滴乳液中。該等技術揭示於：Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins，Philadelphia，PA。所用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將取決於應用本揭示內容之化合物的手段和目的。溶劑通常基於本領域技術人員認為投予哺乳動物安全 (GRAS) 的溶劑來選擇。一般而言，安全溶劑是無毒水性溶劑，例如水及其他

可溶於或混溶於水中的無毒溶劑。適合的水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（例如，PEG 400、PEG 300）等及其混合物。

【0270】 可製備本揭露之化合物 (例如，式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣) 之緩釋製劑。緩釋製劑的合適實例包括含有式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣的固體疏水聚合物的半透性基質，該等基質為成形物品的形式，例如膜或微膠囊。緩釋基質之實例包括聚酯、水凝膠（例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯) 或聚(乙烯醇)）、聚乳酸（美國專利第 3,773,919 號）、L-麩胺酸與 γ-乙基-L-麩胺酸鹽之共聚物（Sidman 等人，Biopolymers 22:547，1983）、不可降解之乙烯-醋酸乙烯酯（Langer 等人，J. Biomed. Mater.Res. 15:167，1981)、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物（例如 LUPRON DEPOT™（由乳酸-乙醇酸共聚物及醋酸亮丙瑞林組成的可注射微球）及聚-D-(-)-3-羥基丁酸 (EP 133,988A)。緩釋組成物亦包括脂質體包裹之化合物，其可藉由本身已知的方法來製備（Epstein 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.82:3688，1985；Hwang 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.77:4030，1980；美國專利第 4,485,045 號及第 4,544,545 號；及 EP 102,324A）。通常，脂質體為小（約 200-800 埃）單層型，其中脂質含量大於約 30 莫耳% 膽固醇，調整選定比例以達到最佳治療效果。

【0271】 式 (II-AB) 化合物的緩釋製劑可以以與式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的緩釋製劑相同的方式製備 (如例如在前段所描述者)。

【0272】 式 (II-AB') 化合物的緩釋製劑可以以與式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物的緩釋製劑相同的方式製備 (如例如在前段所描述者)。

【0273】 在一個實例中，可藉由在適當 pH 下於環境溫度下以所需之純度下與生理學上可接受之載劑（亦即，在採用的劑量和濃度下對受體無毒的載

劑）混合，將本揭示內容之化合物或其實施例或態樣配製成葛倫 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中配製。在另一態樣中，本揭示內容之化合物或其實施例無菌。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0274】 適合口服投予的本揭示內容之化合物的調配物可製成丸劑、膠囊、扁囊劑或片劑等離散單元，每個單元含有預定量之本揭示內容之化合物。

【0275】 壓製片劑可藉由將在合適的機器中壓製呈自由流動形式（例如粉末或顆粒）之本揭示內容之化合物並視情況與粘合劑、潤滑劑、惰性粘合劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合來製備。模製片劑可藉由在合適的機器中模壓本揭示內容之粉狀化合物與惰性液體稀釋劑的混合物來製備。片劑可視情況具包衣或刻痕，且視情況被配製以使本揭示內容之化合物從中緩慢或可控釋放。

【0276】 可以製備錠劑、喉錠、口含錠、水性或油懸浮液、可分散粉劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊或軟膠囊（例如明膠膠囊）、糖漿或酏劑以供口服使用。旨在口服使用的本揭示內容之化合物之調配物可按照本領域已知的任何製造醫藥組成物的方法來製備，並且該等組成物可含有一種或多種試劑（包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑）以便提供可口之製劑。含有本揭示內容之化合物與無毒的醫藥上可接受之賦形劑（其適用於製造片劑）混合的片劑為可接受的。此等賦形劑可以是例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；製粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可以不包

衣或可以通過已知技術包衣，該等技術包括微膠囊化以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，從而提供更長時間的持續作用。例如，可以單獨使用或與蠟一起使用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0277】 合適的口服投予形式的實例為含有約 0.1 mg、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 50 mg、約 80 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 250 mg、約 300 mg 及約 500 mg 之本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）與填料（例如，乳糖，例如約 90-30 mg 無水乳糖）、崩解劑（例如交聯羧甲基纖維素，例如約 5-40 mg 交聯羧甲基纖維素鈉）、聚合物（例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)）、纖維素（例如羥丙基甲基纖維素 (HPMC)）及/或共聚維酮（例如約 5-30 mg PVP、HPMC 或共聚維酮）及潤滑劑（例如硬脂酸鎂，例如約 1-10 mg）的片劑。可使用濕法造粒、乾法造粒或乾混。在濕法造粒的一個態樣中，首先將粉狀成分混合在一起，然後與聚合物（例如，PVP）之溶液或懸浮液混合。可使用常規設備將所得組合物乾燥、造粒、與潤滑劑混合並壓製成片劑。噴霧劑調配物的一個實例可藉由以下方法來製備：將本揭示內容之化合物（例如 5-400 mg）溶解於合適的緩衝溶液（例如磷酸鹽緩衝液）中，如果需要的話，添加張力劑（例如鹽，例如氯化鈉）。可過濾溶液，例如使用 0.2 微米過濾器過濾，以去除雜質及污染物。

【0278】 對於眼睛或其他外部組織（例如口腔和皮膚）的治療，調配物較佳的是以含有例如 0.075 重量% 至 20 重量% 之本揭示內容之化合物的外用軟膏或乳霜的形式投予。當配製成軟膏時，本揭示內容之化合物可與石蠟或水溶性軟膏基質一起使用。可替代地，本揭示內容之化合物可與水包油乳霜基質配製成乳霜。如果需要，乳膏基質的水相可包括多元醇，即具有兩個或更多個羥基的醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包

括 PEG 400）及其混合物。外用調配物理想的是可包括一種化合物，該化合物可增強本揭示內容之化合物透過皮膚或其他受影響區域之吸收或滲透。此類皮膚滲透促進劑的實例包括二甲基亞碸及相關類似物。

【0279】 對於外用調配物，需要將根據本揭示內容之有效量之醫藥組成物投予於目標區域，例如皮膚表面、黏膜等，這些區域與待治療之末梢神經元相鄰。該量通常在每次應用約 0.0001 mg 至約 1 g 本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）的範圍內，具體取決於待治療之區域、用途為診斷性、預防性還是治療性、症狀之嚴重程度以及所用之局部載體之性質。較佳的外用製劑為軟膏，其中每 cc 軟膏基質使用約 0.001 mg 至約 50 mg 本揭示內容之化合物。醫藥組成物可配製成透皮組成物或透皮輸送裝置（「貼劑」）。該等組成物包括例如背襯、本揭示內容之化合物儲器、控制膜、襯墊及接觸粘合劑。該等透皮貼劑可用於根據需要提供本揭示內容之化合物的連續脈動或按需輸送。

【0280】 該等調配物可包裝在單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中，且可以儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件下，在即將使用前添加注射用無菌液體載劑（例如水）即可。即時的注射液和懸浮液由前文所述類型之無菌粉末、顆粒劑及片劑製備。較佳之單位劑量調配物為那些包含每日劑量或單位每日亞劑量（如上文所引述）或其適當比例的本揭示內容之化合物的調配物。

【0281】 當結合標靶位於腦部時，本揭示內容之某些態樣提供本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）以穿過血腦屏障。某些神經退行性疾病與血腦屏障通透性增加相關，因此本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）可易於引入腦部。當血腦屏障保持完整時，存在幾種本領域已知的方法來運輸分子穿過血腦屏障，該等方法包括但不限於物理方法、基於脂質之方法以及基於受體及通道的方法。

【0282】 將本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）運輸穿過血腦屏障的物理方法包括但不限於完全繞過血腦屏障或藉由在血腦屏障中形成開口。

【0283】 規避方法包括但不限於直接注入腦中（參見例如，Papanastassiou 等人，Gene Therapy 9:398-406，2002）、間質輸注/對流增強輸送（參見例如 Bobo 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.91:2076-2080，1994）及在腦中植入輸送裝置（參見例如，Gill 等人，Nature Med. 9:589-595，2003；及 Gliadel Wafers™，Guildford Pharmaceutical）。

【0284】 在屏障中形成開口的方法包括但不限於超聲（參見例如，美國專利公開號 2002/0038086）、滲透壓（例如，藉由投予高滲甘露醇（Neuwelt, E. A.，Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation，第 1 卷及第 2 卷，Plenum Press，N.Y.，1989））及藉由例如緩激肽或通透劑 A-7 透化（參見例如，美國專利第 5,112,596 號、第 5,268,164 號、第 5,506,206 號及第 5,686,416 號）。

【0285】 運輸本揭示內容之式所示之化合物（或其實施例或態樣）透過血腦屏障的基於脂質的方法包括但不限於將本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）包封在與抗體結合片段偶聯的脂質體中，該抗體結合片段結合血腦屏障之血管內皮上之受體（參見例如，美國專利申請案公開號 2002/0025313）及將本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）包被在低密度脂蛋白顆粒（參見例如，美國專利申請案公開號 2004/0204354）或載脂蛋白 E（參見例如，美國專利申請案公開號 2004/0131692）。

【0286】 運輸本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）穿過血腦屏障的基於受體及通道的方法包括但不限於使用糖皮質激素阻滯劑增加血腦屏障之滲透性（參見例如，美國專利申請案公開號 2002/0065259、2003/0162695 及

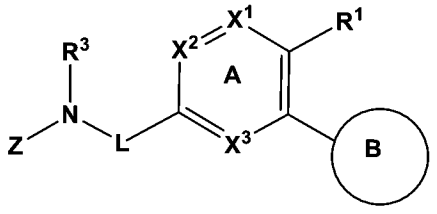
2005/0124533）；活化鉀通道（參見例如，美國專利申請案公開號2005/0089473）、抑制 ABC 藥物轉運蛋白（參見例如，美國專利申請案公開號2003/0073713）；用轉鐵蛋白包被本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）並調節一種或多種轉鐵蛋白受體之活性（參見例如，美國專利申請案公開號2003/0129186）；及使抗體陽離子化（參見例如，美國專利第 5,004,697 號）。

【0287】 對於腦內使用，在某些態樣中，化合物可藉由輸注到 CNS 的流體儲器中連續投予，儘管推注可能是可接受的。可將抑制劑投予腦室或以其他方式引入 CNS 或脊髓液中。投予可藉由使用留置導管和連續投予裝置（例如泵）進行，或者可藉由植入投予，例如緩釋載體之腦內植入。更具體而言，抑制劑可通過長期植入的套管注射或在滲透微型泵的幫助下長期輸注。可使用皮下泵將蛋白質通過小管輸送至腦室。可通過皮膚再裝滿高尖端泵，並可設置其輸送速度而無需手術干預。涉及皮下泵裝置或通過完全植入的藥物輸送系統進行連續腦室內輸注的合適的投予方案及輸送系統的實例為用於向阿滋海默症患者和帕金森氏症動物模型投予多巴胺、多巴胺促效劑及膽鹼能促效劑的那些，如以下文獻中所述：Harbaugh, J. Neural Transm.Suppl. 24:271，1987；及 DeYebenes 等人，Mov.Disord.2: 143，1987。

適應症及治療方法

【0288】 已顯示本揭示內容之代表性化合物用於調節 TEAD 活性。

【0289】 在一些實施例中，調節 TEAD 活性的化合物為式 (II-A) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-A)，

其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、-OH、側氧基、C_{1-3} 烷氧基及 $-NR^dR^e$；以及

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN 或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或五個 R^2 取代；

R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

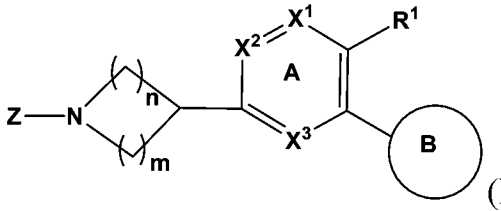
Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；且

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基。

【0290】 在一些實施例中，調節 TEAD 活性的化合物為式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II-B)，

其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附之原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 及 R^1 形成的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、-OH、側氧基、C_{1-3} 烷氧基及 $-NR^dR^e$；以及

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-

CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN 或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或五個 R^2 取代；

R^2 在每次出現時獨立地為 i) 鹵基；ii) $S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或 iii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

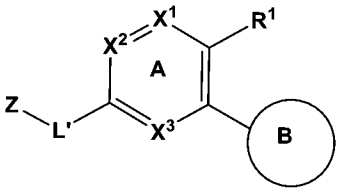
Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^a 為 i) 視情況經一個或多個氘、C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；且

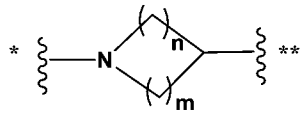
n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。

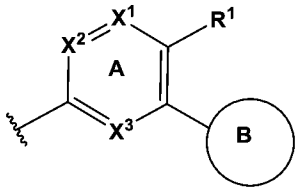
【0291】 在一些實施例中，調節 TEAD 活性的化合物為式 (II-AB) 化合物：



(II-AB)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 係選自由 *-N(R^3)-L-** 及  所組成之群組，其中 * 表示與



Z 的接附點，且 ** 表示與 的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 為 1；或 n 及 m 為 2；

條件是 當 1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 2) X^2 或 X^3 為 N 時，

式 (II-B) 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基。

【0292】 本揭示內容之化合物（或其任何實施例或態樣）用為醫學療法，用於治療由 TEAD 活性介導之疾病及病症。該等疾病或病症包括但不限於增生性病症，諸如癌症，包括聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病 (單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性)、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性 (顆粒球性) 白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化 (發育不良及化生)、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板過多症、Ewing 肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤 (霍奇金氏及非霍奇金氏)、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增生性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中線癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺

癌、乳突癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma)、實性瘤 (癌及肉瘤)、小細胞肺癌 (small cell lung cancer)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆斯瘤。

【0293】 在一具體實施例中，本揭露之化合物 (或其任何實施例或態樣) 可以作為醫學療法投予以治療增生性病症諸如癌症。

【0294】 在一個具體態樣中，本揭露之化合物 (或其任何實施例或態樣) 係作為醫學療法投予以治療增生性病症諸如癌症。

【0295】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療增生性病症諸如癌症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-A) 或式 (II-B) 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0296】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療本文枚舉之任何適應症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-AB) 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0297】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療本文枚舉之任何適應症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-AB') 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0298】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的如本文別處所述之式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物 (或其任何實施例或態樣)。在一些實施例中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0299】在另一態樣中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的如本文別處所述之式 (II-AB) 化合物 (或其任何實施例或態樣)。在一些實施例中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的式 (II-AB) 化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0300】在另一態樣中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的如本文別處所述之式 (II-AB') 化合物 (或其任何實施例或態樣)。在一些實施例中，本揭露提供一種用於調節 TEAD 活性的式 (II-AB') 化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0301】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0302】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0303】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0304】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療或預防增生性病症諸如癌症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-A) 或式 (II-B) 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0305】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療或預防本文枚舉之任何適應症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-AB) 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0306】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療或預防本文枚舉之任何適應症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的根據式 (II-AB') 之化合物 (或其實施例或態樣)，如本文別處所述。

【0307】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防增生性病症諸如癌症。

【0308】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防本文枚舉之任何適應症。

【0309】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防本文枚舉之任何適應症。

【0310】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防增生性病症諸如癌症的藥物。

【0311】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防本文枚舉之任何適應症的藥物。

【0312】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防本文枚舉之任何適應症的藥物。

【0313】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療哺乳動物 (例如，人類) 的增生性病症諸如癌症之方法，該方法包含向該哺乳動物投予如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽。

【0314】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療本文枚舉之任何適應症之方法，該方法包含向該哺乳動物投予如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽。

【0315】在另一態樣中，本揭露提供一種用於治療本文枚舉之任何適應症之方法，該方法包含向該哺乳動物投予如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽。

【0316】在另一態樣中，本揭露提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0317】在另一態樣中，本揭露提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與如本文別處所述之式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0318】在另一態樣中，本揭露提供一種調節 TEAD 活性之方法，該方法包含使 TEAD 與如本文別處所述之式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0319】應當理解，在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，如本文別處所述的式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，可以以治療有效量使用。

【0320】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【0321】在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD

活性介導之疾病或病症。在該實施例的態樣中，該疾病或病症為本文枚舉的任何適應症。

【0322】 在另一態樣中，本揭露提供一種如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。在該實施例的態樣中，該疾病或病症為本文枚舉的任何適應症。

【0323】 在另一態樣中，本揭露提供如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。在該實施例的態樣中，該疾病或病症為增生性病症諸如癌症。

【0324】 在另一態樣中，本揭露提供如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。在該實施例的態樣中，該疾病或病症為本文枚舉的任何疾病。

【0325】 在另一態樣中，本揭露提供如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物或其實施例或態樣諸如其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。在該實施例的態樣中，該疾病或病症為本文枚舉的任何疾病。

【0326】 在一個態樣中，本揭示內容之化合物相比於其他類似物表現出更高效力。

組合療法

【0327】 式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與其他藥劑組合使用以用於治療。例如，醫藥組

合調配物或給藥方案之第二藥劑可具有與式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物互補的活性，使得其等彼此不產生不利影響。該等化合物可在單一醫藥組成物中一起投予或單獨投予。在一個實施例中，化合物或醫藥上可接受之鹽可與細胞毒劑聯合投予以治療增殖性疾病及癌症。

【0328】 術語「組合投予」係指式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽與一種或多種另外的活性醫藥成分 (包括細胞毒劑及放射治療) 同時投予或以任何方式單獨依次投予。如果投予並非同時投予，則化合物在彼此接近的時間投予。此外，化合物是否以相同劑型投予並不重要，例如一種化合物可局部投予而另一種化合物可口服投予。

【0329】 前述段落中描述的任何使用式 (II-A) 或 (II-B) 化合物之方法也可以應用於式 (II-AB) 化合物。

【0330】 前述段落中描述的任何使用式 (II-A) 或 (II-B) 化合物之方法也可以應用於式 (II-AB') 化合物。

【0331】 作為多劑量方案的一部分，彼等額外藥劑可與包含所揭示之化合物的組成物分開投予。替代地，彼等藥劑可以為單一劑型的一部分，與所揭示之化合物混合為單一組成物。如果作為多劑量方案的一部分投予，則兩種活性劑可同時、依次或彼此相隔一段時間（通常在彼此相隔五小時內）提供。

【0332】 如本文所用，術語「組合」、「聯合」及相關術語係指根據本揭露之治療劑之同時或依次投予。例如，本揭露之化合物可與另一種治療劑以單獨的單位劑型同時或依次投予或以單一單位劑型一起投予。因此，本揭露提供一種包含式 I 或式 II 化合物、額外治療劑及醫藥上可接受之載劑、佐劑或賦形劑的單一單位劑型。

【0333】 可與載劑材料組合以產生單一劑型的本發明化合物及額外治療劑（在包含上述額外治療劑的那些組成物中）的量將根據所治療的宿主及特定投予模式而變化。在某些實施例中，本發明之組成物經配製為使得可投予 0.01 至 100 mg/kg 體重/天的所揭示之化合物。

【0334】 通常，對接受治療的疾病或病症有活性的任何藥劑皆可聯合投予。該等藥劑之實例可參見以下文獻：V.T. Devita 及 S. Hellman 主編，Cancer Principles and Practice of Oncology，第 6 版（2001 年 2 月 15 日），Lippincott Williams & Wilkins Publishers。本領域普通技術人員將能夠基於藥物之特定特徵及所涉及之疾病辨別可使用的藥劑之組合。

【0335】 在一個實施例中，治療方法包括組合投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽及至少一種細胞毒劑。如本文所使用之術語「細胞毒性劑」是指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素（例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素）；化學治療劑；生長抑制劑；酵素及其片段，例如核酸酶；及毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。

【0336】 任何涉及式 (II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的治療方法亦應用於式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0337】 任何涉及式 (II-A) 或 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的治療方法亦應用於式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0338】示例性細胞毒劑可選自抗微管劑、鉑配位複合物、烷化劑、抗生素、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素及激素類似物、訊息傳遞途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、LDH-A 抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期傳訊抑制劑、HDAC 抑制劑、蛋白酶體抑制劑及癌症代謝抑制劑。

【0339】「化學治療劑」包括用於治療癌症的化學化合物。化學治療劑的實例包括厄洛替尼 (erlotinib) (TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米 (bortezomib) (VELCADE®，Millennium Pharm.)、二硫龍 (disulfiram)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯 (epigallocatechin gallate)、Salinosporamide A、卡非佐米 (carfilzomib)、17-AAG (格爾德黴素 (geldanamycin))、根赤殼菌素 (radicicol)、乳酸脫氫酶 A (LDH-A)、氟維司群 (fulvestrant) (FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼 (sunitib) (SUTENT®，Pfizer/Sugen)、利妥唑 (FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate) (GLEEVEC®，Novartis)、finasunate (VATALANIB®，Novartis)、奧沙利鉑 (ELOXATIN®，Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸、雷帕黴素 (西羅莫司 (Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼 (Lapatinib) (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、Lonafamib (SCH 66336)、索拉非尼 (sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、吉非替尼 (gefitinib) (IRESSA®，AstraZeneca)、AG1478、烷化劑諸如塞替派 (thiotepa) 及 CYTOXAN® 環磷醯胺 (cyclosphosphamide)；磺酸烷基酯諸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 及哌泊舒凡 (piposulfan)；吖丙啶類諸如苯佐替派 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替派 (meturedopa) 及烏瑞替派 (uredopa)；伸乙亞胺類及甲基蜜胺類，包括六甲蜜胺 (altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三-羥甲基蜜胺

(trimethylomelamine)；番荔枝內酯類 (acetogenins) (特定而言，布拉他辛 (bullatacin) 布拉他辛酮 (bullatacinone))；喜樹鹼 (包括拓撲替康 (topotecan) 及伊立替康 (irinotecan))；苔蘚蟲素 (bryostatin)；卡拉他汀 (callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新 (adozelesin)、卡折來新 (carzelesin) 及比折來新 (bizelesin) 合成類似物)；念珠藻素類 (cryptophycins) (特定而言，念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；腎上腺皮質類固醇類 (包括強體松及培尼皮質醇)；醋酸環丙孕酮；5α-還原酶 (包括非那雄胺 (finasteride) 及度他雄胺 (dutasteride))；伏立諾他 (vorinostat)、羅米地辛 (romidepsin)、帕比司他 (panobinostat)、丙戊酸、莫西司他多拉司他汀 (mocetinostat dolastatin)、阿地白介素 (aldesleukin)、滑石度卡黴素 (duocarmycin) (包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；五加素 (eleutherobin)；水鬼蕉鹼 (pancratistatin)；sarcodictyin；海綿抑素 (spongistatin)；氮芥類，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥 (chlomaphazine)、氯磷醯胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀 (estramustine)、異環磷醯胺 (ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、黴法蘭、新氮芥 (novembichin)、苯芥膽甾醇 (phenesterine)、潑尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)；亞硝脲類，諸如雙氯乙基亞硝脲、氯脲黴素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 及雷莫司汀 (ranimnustine)；抗生素類諸如烯二炔類抗生素 (例如，加利車黴素黴素 (calicheamicin)，特定而言，加利車黴素 γ1I 及加利車黴素 ω1I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* **1994** 33:183-186)；dynemicin，包括 dynemicin A；雙膦酸鹽類，諸如氯膦酸鹽 (clodronate)；埃斯培拉黴素 (esperamicin)；以及新抑癌蛋白 (neocarzinostatin) 發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素 (aclacinomysins)、放線菌素、胺茴黴素

(authramycin)、氮絲胺酸、博萊黴素、放線菌素 C、卡拉黴素 (carabicin)、洋紅黴素 (caminomycin)、嗜癌黴素 (carzinophilin)、色黴素、放線菌素 D、道諾黴素、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-側氧-L-正亮胺酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星 (doxorubicin)、N-嗎啉基多柔比星、氰基(N-嗎啉基)多柔比星、2-(N-吡咯啶基)多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾拉黴素 (nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素 (peplomycin)、波弗黴素、嘌呤黴素、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黴黑素、鏈佐星 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代謝物類，諸如胺甲喋呤及 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱 (fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫脒嘌呤 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine)；雄激素類，諸如卡魯睪酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、環硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睪內酯 (testolactone)；抗腎上腺素類，諸如 氨魯米特 (minoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane)；葉酸補充劑諸如亞葉酸；醋葡醛內酯 (aceglatone)；醛磷醯胺糖苷 (aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶 (eniluracil)；安吖啶 (amsacrine)、倍曲布西 (bestrabucil)；比生群 (bisantrene)；依達曲沙 (edatraxate)；地磷醯胺 (defofamine)；地美可辛 (demecolcine)；地吖醌 (diaziquone)；伊佛米新

(elfomithine)；依利醋銨 (elliptinium acetate)；埃博黴素 (epothilone)；依托格魯 (etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖 (lentinan)；洛尼達明 (lonidainine)；美登木素生物鹼類 (maytansinoids)，諸如美登素 (maytansine) 及安絲菌素 (ansamitocin)；米托胍腙 (mitoguazone)；米托蒽醌 (mitoxantrone)；莫哌達醇 (mopidamnol)；二胺硝吖啶 (nitraerine)；噴司他丁 (pentostatin)；蛋胺氮芥 (phenamet)；吡柔比星 (pirarubicin)；洛索蒽醌 (losoxantrone)；鬼臼酸 (podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼 (procarbazine)；PSK® 多醣複合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生 (razoxane)；根黴素 (rhizoxin)；西索菲蘭 (sizofuran)；鍺螺胺 (spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸 (tenuazonic acid)；三亞胺醌 (triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；新月毒素類 (trichothecenes) (尤其是 T-2 毒素、疣孢菌素 (verracurin) A、桿孢菌素 (roridin) A 及蛇行菌素 (anguidine))；烏拉坦；長春地辛 (vindesine)；達卡巴嗪 (dacarbazine)；甘露醇氮芥 (mannomustine)；二溴甘露醇 (mitobronitol)；二溴衛矛醇 (mitolactol)；哌泊溴烷 (pipobroman)；gacytosine；阿拉伯糖苷 (「Ara-C」)；環磷醯胺；塞替派；類紫杉醇，例如 TAXOL (紫杉醇，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE® (無 Cremophor)、經白蛋白改造的紫杉醇奈米顆粒製劑 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.) 及 TAXOTERE® (多西他塞 (docetaxel、doxetaxel)，Sanofi-Aventis)；氯芥苯丁酸；GEMZAR® (吉西他濱 (gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物諸如順鉑及卡鉑、長春鹼；依托泊苷 (etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE® (長春瑞濱 (vinorelbine))；能滅瘤 (novantrone)；替尼泊苷 (teniposide)；依達曲沙；道諾黴素；胺喋呤；卡培他濱 (capecitabine) (XELODA®)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS

2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視黃醇諸如視黃酸；及上述任一者的醫藥上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0340】 化學治療劑亦包括 (i) 起調節或抑制激素對腫瘤作用的作用的抗激素劑，諸如抗雌激素和選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬（包括 NOLVADEX®、檸檬酸他莫昔芬）、雷洛昔芬、屈洛昔芬、Iodoxyfene、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、那洛昔芬、LY117018、奧那司酮和 FARESTON®（檸檬酸托瑞米芬）；(ii) 抑制在腎上腺中調節雌激素產生的芳香酶的芳香酶抑制劑，諸如例如 4(5)-咪唑、氨魯米特、MEGASE®（醋酸甲地孕酮）、AROMASIN®（依西美坦、Pfizer）、福美坦、法倔唑、RIVISOR®（伏羅唑）、FEMARA®（來曲唑，Novartis）和 ARIMIDEX®（阿那曲唑，AstraZeneca）；(iii) 抗雄激素類，諸如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈捨瑞林、布捨瑞林、曲普瑞林、醋酸甲羥孕酮、己烯雌酚、倍美力、氟甲睾酮、全反式視黃酸、芬維 A 胺，以及曲沙他濱（1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物）；(iv) 蛋白質激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是抑制牽涉異常細胞增生的信號轉導途徑中的基因表現的反義寡核苷酸，諸如例如 PKC-α，Ralf 和 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑（例如，ANGIOZYME®）和 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®、PROLEUKIN®、rIL-2，拓撲異構酶 1 抑制劑，諸如 LURTOTECAN®、ABARELIX® rmRH；以及 (ix) 上述任一項的醫藥上可接受的鹽、酸和衍生物。

【0341】 化學治療劑還包括抗體諸如阿崙單抗 (Campath)、貝伐單抗 (AVASTIN®，Genentech)、西妥昔單抗 (ERBITUX®，Imclone)、帕尼單抗 (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®，Genentech /Biogen Idec)、

帕妥珠單抗 (OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗 (Bexxar，Corixia)，以及抗體藥物結合物諸如吉妥單抗 (MYLOTARG®, Wyeth)。具有作為與本發明之化合物組合的藥劑的治療潛力的附加人源化單株抗體包括：阿泊珠單抗 (apolizumab)、阿塞珠單抗 (aselizumab)、atlizumab、巴匹珠單抗 (bapineuzumab)、比伐妥珠單抗 (bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠單抗 (cantuzumab mertansine)、西利珠單抗 (cedelizumab)、賽妥珠單抗 (certolizumab pegol)、斯夫西珠單抗 (cidfusituzumab)、斯珠單抗 (cidtuzumab)、達克珠單抗 (daclizumab)，依庫麗單抗 (eculizumab)、依法珠單抗 (efalizumab)、依帕珠單抗 (epratuzumab)、厄利珠單抗 (erlizumab)、非維珠單抗 (felvizumab)、芳妥珠單抗 (fontolizumab)、吉妥單抗 (gemtuzumab ozogamicin)、奧英妥珠單抗 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗 (ipilimumab)、拉貝珠單抗 (labetuzumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、美泊利單抗 (mepolizumab)、莫維珠單抗 (motavizumab)、莫托維珠單抗 (motovizumab)、那他珠單抗 (natalizumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、諾羅珠單抗 (nolovizumab)、努瑪維珠單抗 (numavizumab)、奧瑞珠單抗 (ocrelizumab)、奧馬珠單抗 (omalizumab)、帕利珠單抗 (palivizumab)、帕考珠單抗 (pascolizumab)、佩夫西珠單抗 (pecfusituzumab)、帕妥株單抗 (pectuzumab)、培克珠單抗 (pexelizumab)、拉利珠單抗 (ralivizumab)、雷珠單抗 (ranibizumab)、瑞利維珠單抗 (reslivizumab)、瑞利珠單抗 (reslizumab)、瑞西維珠單抗 (resyvizumab)、羅維珠單抗 (rovelizumab)、盧利珠單抗 (ruplizumab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、西利珠單抗 (siplizumab)、索土珠單抗 (sontuzumab)、替他珠單抗 (tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗 (tadocizumab)、他利珠單抗 (talizumab)、特非珠單抗 (tefibazumab)、托珠單抗

(tocilizumab)，托利珠單抗 (toralizumab)、西莫白介素單抗 (tucotuzumab celmoleukin)、吐克妥珠單抗 (tucusituzumab)、烏瑪維珠單抗 (umavizumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、優特克單抗 (ustekinumab)、維西珠單抗 (visilizumab) 和抗白介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories)，其為經遺傳修飾以識別白介素-12 p40 蛋白的重組專有人序列全長 $IgG_1 \lambda$ 抗體。

【0342】 化學治療劑還包括「EGFR 抑制劑」，其係指與 EGFR 結合或直接交互作用並阻止或降低其訊息轉導活性的化合物，或者稱為「EGFR 拮抗劑」。此等藥劑的實例包括抗體以及與 EGFR 結合之小分子。與 EGFR 結合之抗體的實例包括 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509)（參見美國專利第 4,943,533 號，Mendelsohn 等人）及其變異體，諸如嵌合 225（C225 或西妥昔單抗；ERBUTIX®）和重塑的人 225 (H225)（參見，WO 96/40210，Imclone Systems Inc.）；IMC-11F8，一種完整的人 EGFR 靶向抗體 (Imclone)；與 II 型突變體 EGFR 結合之抗體（美國專利第 5,212,290 號）；如美國專利第 5,891,996 號中所述之與 EGFR 結合的人源化和嵌合抗體；以及與 EGFR 結合之人抗體，諸如 ABX-EGF 或帕尼單抗（參見 WO98/50433，Abgenix/Amgen）；EMD 55900（Stragliotto 等人，*Eur. J. Cancer* 32A: 636-640 (1996)）；EMD7200（馬妥珠單抗），一種針對 EGFR 的人源化 EGFR 抗體，可與 EGF 和 TGF-α 競爭與 EGFR 之結合 (EMD/Merck)；人 EGFR 抗體，HuMax-EGFR (GenMab)；全人抗體，稱為 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 和 E7.6.3 且在 US 6,235,883 中描述的完全人抗體；MDX-447 (Medarex Inc.)；以及 mAb 806 或人源化 mAb 806（Johns 等人，*J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)）。抗 EGFR 抗體可與細胞毒性劑結合，從而產生免疫結合體（參見*例*

如，EP659,439A2，Merck Patent GmbH）。EGFR 拮抗劑包括小分子，諸如以下美國專利號中所述的化合物：5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008 和 5,747,498，以及以下 PCT 出版物的化合物：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016 和 WO99/24037。特定之小分子 EGFR 拮抗劑包括 OSI-774 (CP-358774，厄洛替尼，TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-丙烯醯胺二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839，吉非替尼 (IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑諸如拉帕替尼 (lapatinib) (TYKERB®，GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0343】 化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前段落中所提及的 EGFR 靶向藥物；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如可從 Takeda 獲得的 TAK165；CP-724,714，其為 ErbB2 受體酪胺酸激酶的口服選擇性抑制劑

(Pfizer 及 OSI)；優先結合 EGFR 但抑制 HER2 及 EGFR 過表現細胞二者的雙重 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可從 Wyeth 獲得)；拉帕替尼 (GSK572016，可從 Glaxo-SmithKline 獲得)，其為口服 HER2 及 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166 (可從 Novartis 獲得)；泛 HER 抑制劑，諸如卡奈替尼 (canertinib) (CI-1033，Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，諸如抑制 Raf-1 傳訊的反義藥劑 ISIS-5132，可從 ISIS Pharmaceuticals 獲得；非 HER 靶向的 TK 抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®，可從 Glaxo SmithKline 獲得)；多靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼 (SUTENT®，可從 Pfizer 獲得)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787/ZK222584，可從 Novartis/Schering AG 獲得)；MAPK 胞外調控之激酶 I 抑制劑 CI-1040 (可從 Pharmacia 獲得)；喹唑啉類，諸如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶類；嘧啶并嘧啶類；吡咯并嘧啶類，諸如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡唑并嘧啶類，4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶類；薑黃素 (二阿魏醯基甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)-酞醯亞胺)；含硝基噻吩部分的酪弗斯汀 (tyrphostine)；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子 (例如，彼等與編碼 HER 的核酸結合者)；喹喔啉類 (美國專利第 5,804,396 號)；Tryphostin (美國專利第 5,804,396 號)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛 HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)，雷帕黴素 (西羅莫司，RAPAMUNE®)；或如任何下列專利公開案中所描述：美國專利第 5,804,396 號；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American

Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer, Inc)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca) 及 WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0344】 化學治療劑還包括地塞米松、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶、環孢菌素、兩性黴素、甲硝唑、阿侖單抗、阿利維 A 酸、別嘌呤醇、胺磷汀、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活 BCG、貝伐單抗、克拉屈濱、氯法拉濱、阿法達貝泊汀、Denileukin、右雷佐生、阿法依泊汀、Elotinib、非格司亭、醋酸組胺瑞林，Ibritumomab、干擾素 alfa-2a、干擾素 alfa-2b、來那度胺、左旋咪唑、美司鈉、甲氧沙林、諾龍、奈拉濱、Nofetumomab、奧普瑞白介素、帕利夫明、帕米磷酸二鈉、培加酶、培門冬酶、培非格司亭、培美曲塞二鈉、普卡黴素、卟吩姆鈉、奎納克林、拉布立酶、沙格司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、纈沙星、唑來膦酸鹽和唑來膦酸及其藥學上可接受的鹽類。

【0345】 化學治療劑亦包括皮質醇 (hydrocortisone)、乙酸皮質醇、乙酸皮質酮、三級戊酸替皮質醇 (tixocortol pivalate)、丙酮特安皮質醇、特安皮質醇 (triamcinolone alcohol)、莫美他松、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟洛奈皮質醇、丙酮氟洛皮質醇、貝皮質醇、磷酸鈉貝皮質醇、迪皮質醇、磷酸鈉迪皮質醇、氟可龍 (fluocortolone)、皮質醇-17-丁酸酯、皮質醇-17-戊酸酯、二丙酸阿氯米松 (aclometasone dipropionate)、戊酸貝皮質醇、二丙酸貝皮質醇、潑尼卡酯 (prednicarbate)、可洛貝他松-17-丁酸酯、可洛貝他松-17-丙酸酯、己酸氟可龍、氟可龍戊酸酯 及乙酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)；免疫選擇性抗炎肽 (ImSAID) 諸如苯丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸 (FEG) 及其 D-異構物形式 (feG) (IMULAN BioTherapeutics,

LLC)；抗風濕藥物諸如硫唑嘌呤、環孢菌素 (ciclosporin) (環孢素 A)、D-青黴胺、金鹽、羥氯喹、來氟米特米諾環素 (leflunomideminocycline)、柳氮磺胺吡啶、腫瘤壞死因子 α (TNFα) 阻斷劑諸如依那西普 (etanercept) (Enbrel)、英夫利昔單抗 (infliximab) (Remicade)、阿達木單抗 (adalimumab) (Humira)、賽妥珠單抗 (certolizumab pegol) (Cimzia)、高利單抗 (golimumab) (Simponi)、介白素-1 (IL-1) 阻斷劑諸如阿那白滯素 (anakinra) (Kineret)、T 細胞共刺激阻斷劑諸如阿巴西普 (abatacept) (Orencia)、介白素-6 (IL-6) 阻斷劑諸如托珠單抗 (tocilizumab) (ACTEMERA®)；介白素-13 (IL-13) 阻斷劑諸如 lebrikizumab；干擾素 α (IFN) 阻斷劑諸如羅利珠單抗 (rontalizumab)；β 7-整聯蛋白阻斷劑諸如 rhuMAb β 7；IgE 途徑阻斷劑諸如抗 M1 prime；分泌型同三聚 LTa3 及膜結合型異三聚 LTa1/β2 阻斷劑諸如抗淋巴毒素 α (LTa)；放射性同位素 (例如 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 及 Lu 的放射性同位素)；混雜調查性藥劑諸如 Thioplatin，PS-341，苯丁酸鹽，ET-18-OCH_3，或法呢基轉移酶抑制劑 (L-739749, L-744832)；多酚諸如槲皮素、白藜蘆醇、白皮杉醇 (piceatannol)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素、黃烷醇、原花青素 (procyanidins)、樺木酸及其衍生物；自噬抑制劑諸如氯喹；δ-9-四氫大麻酚 (屈大麻酚 (dronabinol)，MARINOL®)；β-拉帕醌 (lapachone)；拉帕醇 (lapachol)；秋水仙素類；樺木酸；乙醯喜樹鹼、scopolectin 及 9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟 (tegafur) (UFTORAL®)；貝沙羅汀 (bexarotene) (TARGRETIN®)；雙膦酸鹽類諸如氯膦酸鹽 (例如，BONEFOS® 或 OSTAC®)、依替膦酸鹽 (etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸 (zoledronic acid)/唑來膦酸鹽 (ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽 (alendronate) (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽 (pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽 (tiludronate) (SKELID®) 或利塞膦酸鹽

(risedronate) (ACTONEL®)；及表皮生長因子受體 (EGF-R)；疫苗諸如 THERATOPE® 疫苗；哌立福辛 (perifosine)，COX-2 抑制劑 (例如，塞來昔布 (celecoxib) 或依托昔布 (etoricoxib))，蛋白體 (proteosome) 抑制劑 (例如，PS341)；CCI-779；替吡法尼 (tipifarnib) (R11577)；Orafenib、ABT510；Bcl-2 抑制劑諸如 oblimersen 鈉 (GENASENSE®)；pixantrone；法呢基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼 (lonafarnib) (SCH 6636，SARASAR™)；及上述任一者的醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中之兩者或多者的組合諸如 CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及培尼皮質醇之組合療法的縮寫) 及 FOLFOX (奧沙利鉑 (ELOXATIN™) 與 5-FU 及亞葉酸組合之治療方案的縮寫)。

【0346】 化學治療劑還包括具有鎮痛、退熱和抗發炎作用之非類固醇抗炎藥。NSAID 包括環氧化酶之非選擇性抑制劑。NSAID 的具體實例包括：阿司匹林；丙酸衍生物，諸如布洛芬、芬諾洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪和萘普生；乙酸衍生物，諸如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、雙氯芬酸；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康、美洛昔康、氯諾昔康和伊索昔康；苯甲酸衍生物，諸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟苯那酸、甲苯磺那酸；以及 COX-2 抑制劑，諸如塞來昔布、依托考昔、魯美昔布、帕瑞昔布、羅非昔布和伐地昔布。NSAID 適用於緩解症狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、Reiter 氏症候群、急性痛風、經痛、轉移性骨痛、頭痛和偏頭痛、術後疼痛、發炎症和組織損傷引起的輕度至中度疼痛、發熱、腸阻塞和腎絞痛。

【0347】 在某些實施例中，化學治療劑包括但不限於多柔比星、迪皮質醇、長春花新鹼、環磷醯胺、氟脲嘧啶、拓撲替康、干擾素、鉑衍生物、紫杉烷（例如紫杉醇、多西他賽）、長春花生物鹼（例如長春鹼）、蒽環類（例

如，阿黴素）、表鬼臼毒素（例如，依托泊苷）、順鉑、mTOR 抑制劑（例如，雷帕黴素）、甲胺蝶呤、放線菌素 D、尾海兔素 10、秋水仙素、三甲胺蝶呤、美托品、環孢素、柔紅黴素、替尼泊苷、兩性黴素、烷基化劑（例如，氯芥苯丁酸）、5-氟脲嘧啶、喜樹鹼、順鉑、甲硝唑及甲磺酸伊馬替尼等。在其他實施例中，本發明之化合物與生物製劑（例如貝伐單抗或帕尼單抗）聯合投予。

【0348】在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥上可接受之組成物與選自以下項之任何一者或多者的抗增殖劑或化學治療劑聯合投予：阿巴瑞克、阿地白介素、阿崙單抗、阿利維 A 酸、別嘌呤醇、阿曲胺、氨磷汀、阿那曲唑、砷三氧化物、天冬醯胺酶、阿扎胞苷、活卡介苗、貝伐珠單抗、氟脲嘧啶、貝沙羅汀、博來黴素、硼替佐米、硫酸布他卡因、卡魯睾酮、卡培他濱、喜樹鹼、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、氯芥苯丁酸、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、放線菌素、達貝泊汀 α、柔紅黴素、Denileukin、右雷佐生、多西他賽、阿黴素（中性）、鹽酸阿黴素、屈他雄丙酸酯、表柔比星、依泊汀 α、埃洛替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟脲苷、氟達拉濱、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗、醋酸戈舍瑞林、醋酸組氨瑞林、羥基脲、依比妥單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、干擾素 α-2a、干擾素 α-2b、伊立替康、來那度胺、來曲唑、亞葉酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、醋酸甲地孕酮、黴法蘭、巯嘌呤、6-MP、美司鈉、胺甲喋呤、花椒毒素、絲裂黴素 C、米托坦、米托蒽醌、諾龍、奈拉濱、諾非單抗、奧瑞維金、奧沙利鉑、紫杉醇、帕利夫明、帕米磷酸二鈉、培加酶、培門冬酶、培非格司亭、培美曲塞二鈉、噴司他丁、匹布羅曼、普卡黴素、卟吩姆鈉、丙卡巴肼、奎納克林、拉布立酶、利妥昔單抗、沙

格司亭、索拉非尼、鏈脲佐菌素、馬來酸舒尼替尼、滑石粉、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、睾內酯、硫鳥嘌呤、6-TG、噻替派、托泊替康、托瑞米芬、托西妥珠單抗、曲妥珠單抗、維甲酸、ATRA、烏拉莫司汀、戊柔比星、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、唑來膦酸鹽或唑來膦酸。

【0349】化學治療劑亦包括：用於治療阿滋海默症的藥物，例如鹽酸多奈哌齊和卡巴拉汀；用於治療帕金森病的藥物，例如 L-DOPA/卡比多巴、羅匹尼羅、普拉克索、溴隱亭、培高利特、苯海索及金剛烷胺；用於治療多發性硬化症 (MS) 的藥劑，例如 β 干擾素（例如，Avonex® 及 Rebif®）、醋酸格拉替雷及米托蒽醌；用於治療哮喘的藥物，例如沙丁胺醇和孟魯司特鈉；用於治療精神分裂症的藥物，例如 zyprexa、risperdal、seroquel 及氟哌啶醇；抗炎藥，例如皮質類固醇、TNF 阻滯劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺吡啶；免疫調節劑及免疫抑制劑，例如環孢菌素、他克莫司、雷帕黴素、黴酚酸酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神經營養因子，例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO 抑制劑、干擾素、抗驚厥藥、離子通道阻滯劑、利魯唑及抗帕金森病藥劑；用於治療心血管疾病的藥劑，例如 β 受體阻滯劑、ACE 抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻滯劑、他汀類等；用於治療肝病的藥劑，例如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑等；用於治療血液疾病的藥劑，例如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；及用於治療免疫缺陷疾病的藥劑，例如丙型球蛋白。

【0350】另外，化學治療劑包括本文所述之任何化學治療劑之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物以及它們中的兩種或更多種之組合。

【0351】在另一實施例中，提供使用如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或其實施例或態樣與 PD-1 軸結合拮抗劑組合以治療癌症的方法。

【0352】在另一實施例中，提供使用如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或其實施例或態樣與 PD-1 軸結合拮抗劑組合以治療癌症的方法。

【0353】在另一實施例中，提供使用如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或其實施例或態樣與 PD-1 軸結合拮抗劑組合以治療癌症的方法。

【0354】術語「PD-1 軸結合拮抗劑」是指如下分子：抑制 PD-1 軸結合搭配物與其結合搭配物中之一者或多者之相互作用，以便移除由 PD-1 傳信軸上之傳信產生的 T 細胞功能障礙，其結果為恢復或增強 T 細胞功能（*例如*增殖、細胞介素產生、靶細胞殺死）。如本文所使用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0355】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1、PD-L2) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-1 媒介的信號），

從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（*例如*，增強效應子對抗原識別的反應）。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。*下文*提供 PD-1 結合拮抗劑之特定實例。

【0356】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-L1 媒介的信號），從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（*例如*，增強效應子對抗原識別的反應）。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。*下文*提供 PD-L1 結合拮抗劑之特定實例。

【0357】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的信號轉導。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。於一些實施例中，PD-L2 拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞

上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-L2 媒介的信號），從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（*例如*，增強效應子對抗原識別的反應）。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0358】 PD-1 軸結合拮抗劑

【0359】 本文提供治療個體的癌症之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。本文亦提供增強個體 (例如，患有癌症之個體) 的免疫功能或反應之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0360】 本文提供治療個體的癌症之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。本文亦提供增強個體 (例如，患有癌症之個體) 的免疫功能或反應之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-AB) 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0361】 本文提供治療個體的癌症之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。本文亦提供增強個體 (例如，患有癌症之個體) 的免疫功能或反應之方法，該等方法包含向該個體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑及如本文別處所述的式 (II-AB') 化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0362】於此類方法中，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PDL1 結合拮抗劑及/或 PDL2 結合拮抗劑。「PD-1」之替代名稱包括 CD279 及 SLEB2。「PDL1」之替代名稱包括 B7-H1、B7-4、CD274 及 B7-H。「PDL2」之替代名稱包括 B7-DC、Btdc 及 CD273。在一些具體實例中，PD-1、PDL1 及 PDL2 為人類 PD-1、PDL1 及 PDL2。

【0363】在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其配位體結合搭配物之結合的分子。在一具體態樣中，PD-1 配體結合配偶體為 PDL1 及/或 PDL2。在另一具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為抑制 PDL1 與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PDL1 結合搭配物為 PD-1 及/或 B7-1。在另一具體實例中，PDL2 結合拮抗劑為抑制 PDL2 與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PDL2 結合配偶體為 PD-1。該拮抗劑可以為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽或小分子。如果拮抗劑為抗體，在一些實施例中，抗體包含選自由 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 組成的組的人恆定區。

【0364】抗 PD-1 抗體

【0365】於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。多種抗 PDL1 抗體可用於本文揭露的方法中。在本文之任一實施例中，PD-1 抗體可以與人 PD-1 或其變異體結合。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為選自由以下所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv 和 $(Fab')_2$ 片段。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為嵌合抗體或人源化抗體。於其他實施例中，抗 PD-1 抗體為人抗體。

【0366】在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為納武單抗（CAS 登記號：946414-94-4)。納武單抗（Bristol-Myers Squibb/Ono），亦稱為 MDX-1106-

04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558 及 OPDIVO®，為 WO2006/121168 中所描述之抗 PD-1 抗體。納武單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWY DGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT NDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:1)，且

(b) 該輕鏈包含以下胺基酸序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:2)。

【0367】在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含六個來自 SEQ ID NO: 1 及 SEQ ID NO: 2 之 HVR 序列（例如，三個來自 SEQ ID NO: 1 之重鏈 HVR 及三個來自 SEQ ID NO: 2 之輕鏈 HVR）。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含來自 SEQ ID NO:1 之重鏈可變域及來自 SEQ ID NO:2 之輕鏈可變域。

【0368】在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為帕博利珠單抗（CAS 登記號：1374853-91-4)。帕博利珠單抗 (Pembrolizumab) (Merck)，亦稱為 MK-3475、Merck 3475、派姆單抗 (lambrolizumab)、SCH-900475 及 KEYTRUDA®，為 WO2009/114335 中所揭示之抗 PD-1 抗體。派姆單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈包含以下胺基酸序列：

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLE WMGG INPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCA RRDYRFDMGFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:3)，且

(b) 該輕鏈包含以下胺基酸序列：

EIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPR LLIYLASYLES GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:4)。

【0369】在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含六個來自 SEQ ID NO: 3 及 SEQ ID NO: 4 之 HVR 序列（例如，三個來自 SEQ ID NO: 3 之重鏈 HVR 及三個來自 SEQ ID NO: 4 之輕鏈 HVR）。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含來自 SEQ ID NO:3 之重鏈可變域及來自 SEQ ID NO:4 之輕鏈可變域。

【0370】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 MEDI-0680（AMP-514；AstraZeneca）。MEDI-0680 是人源化 IgG4 抗 PD-1 抗體。

【0371】在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為 PDR001（CAS 登記號 1859072-53-9；Novartis）。PDR001 為人源化 IgG4 抗 PD1 抗體，其阻斷 PDL1 及 PDL2 與 PD-1 之結合。

【0372】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 REGN2810（Regeneron）。REGN2810 是人抗 PD1 抗體。

【0373】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 BGB-108（BeiGene）。在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 BGB-A317（BeiGene）。

【0374】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 JS-001（Shanghai Junshi）。JS-001 是人源化抗 PD1 抗體。

【0375】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 STI-A1110（Sorrento）。STI-A1110 是人抗 PD1 抗體。

【0376】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 INCSHR-1210（Incyte）。INCSHR-1210 是人 IgG4 抗 PD1 抗體。

【0377】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 PF-06801591（Pfizer）。

【0378】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 TSR-042（亦稱為 ANB011；Tesaro/AnaptysBio）。

【0379】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 AM0001（ARMO Biosciences）。

【0380】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 ENUM 244C8（Enumeral Biomedical Holdings）。ENUM 244C8 為抗 PD1 抗體，其抑制 PD-1 功能而不阻斷 PDL1 與 PD-1 之結合。

【0381】在一些具體實例中，抗 PD-1 抗體為 ENUM 388D4（Enumeral Biomedical Holdings）。ENUM 388D4 為抗 PD1 抗體，其競爭性地抑制 PDL1 與 PD-1 之結合。

【0382】在一些實施例中，PD-1 抗體包含六個 HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 及三個輕鏈 HVR）及/或來自下列中所揭示之 PD-1 抗體的重鏈可變域和輕鏈可變域：WO2015/112800（申請人：Regeneron）、WO2015/112805（申請人: Regeneron）、WO2015/112900（申請人: 諾華公司）、US20150210769（轉讓給諾華公司）、WO2016/089873（申請人：Celgene），WO2015/035606（申請人：百濟神州公司）、WO2015/085847（申請人：上海恒瑞藥業/江蘇恆瑞醫藥）、WO2014/206107（申請人：上海君實生物/君夢生物）、WO2012/145493（申請人：Amplimmune）、US9205148（轉讓給 MedImmune）、WO2015/119930（申請人：輝瑞公司/默克公司）、WO2015/119923（申請人：輝瑞公司/默克公司）、WO2016/032927（申請人：輝瑞公司/默克公司），WO2014/179664（申請人：AnaptysBio）、WO2016/106160（申請人：Enumeral）和 WO2014/194302（申請人：索倫托公司）。

【0383】抗 PDL1 抗體

【0384】在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為抗 PDL1 抗體。本文涵蓋且描述多種抗 PDL1 抗體。在本文之實施例中之任一者中，經分離抗 PDL1 抗體可結合至人類 PDL1，例如如 UniProtKB/Swiss-Prot 存取編號 Q9NZQ7.1 所示之人類 PDL1，或其變體。在一些實施例中，抗 PDL1 拮抗劑抗體能夠抑制 PDL1 與 PD-1 之間及/或 PDL1 與 B7-1 之間的結合。在一些實施例中，抗 PDL1 抗體為單株抗體。在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為選自由以下組成之群的抗體片段：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及$(Fab')_2$ 片段。在一些實施例中，抗 PDL1 抗體為嵌合抗體或人源化抗體。在一些實施例中，抗 PDL1 抗體為人類抗體。可用於本發明之方法的抗 PDL1 抗體的實例及其製備方法描述於 PCT 專利申請案公開號 WO 2010/077634 及美國專利第 8,217,149 號，兩者皆併入本文。

【0385】在一些實施例中，抗 PDL1 抗體為阿替利珠單抗 (atezolizumab) (CAS 登記號：1422185-06-5)。阿替利珠單抗（建南德克公司），亦稱為 MPDL3280A，是一種抗 PDL1 抗體。

【0386】阿特珠單抗包含：

(a) 分別為 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 5)、AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 6) 及 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 7) 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 序列，及

(b) 分別為 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8)、SASFLYS (SEQ ID NO: 9) 及 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 10) 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 序列。

【0387】阿特珠單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈可變區序列包含以下胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARR HWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:11)，且

(b) 該輕鏈可變區序列包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIKR (SEQ ID NO: 12)。

【0388】 阿特珠單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈包含以下胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARR HWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:13)，且

(b) 該輕鏈包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL

QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO:14)。

【0389】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為阿維魯單抗（CAS 登記號：1537032-82-8)。阿維魯單抗(Avelumab)，亦稱為 MSB0010718C，是人單株 IgG1 抗 PDL1 抗體 (Merck KGaA, Pfizer)。阿維魯單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈包含以下胺基酸序列：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWV SSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKL GTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:15)，且

(b) 該輕鏈包含以下胺基酸序列：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLM IYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGT GTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS (SEQ ID NO:16)。

【0390】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體包含六個來自 SEQ ID NO:15 及 SEQ ID NO:16 之 HVR 序列（*例如*三個來自 SEQ ID NO:15 之重鏈 HVR 及三個來自 SEQ ID NO:16 之輕鏈 HVR）。在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體包含來自 SEQ ID NO:15 之重鏈可變域及來自 SEQ ID NO:16 之輕鏈可變域。

【0391】在一些實施例中，抗 PDL1 抗體為度伐魯單抗 (durvalumab)（CAS 登錄號：1428935-60-7)。度伐魯單抗，亦稱為 MEDI4736，為 WO2011/066389 及 US2013/034559 中所描述之 Fc 最佳化人類單株 IgG1 κ 抗 PDL1 抗體 (MedImmune, AstraZeneca)。度伐魯單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：

(a) 該重鏈包含以下胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR EGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:17)，且

(b) 該輕鏈包含以下胺基酸序列：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGT

KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO:18)。

【0392】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體包含六個來自 SEQ ID NO:17 及 SEQ ID NO:18 之 HVR 序列（*例如*三個來自 SEQ ID NO:17 之重鏈 HVR 及三個來自 SEQ ID NO:18 之輕鏈 HVR）。在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體包含來自 SEQ ID NO:17 之重鏈可變域及來自 SEQ ID NO:18 之輕鏈可變域。

【0393】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為 MDX-1105（Bristol Myers Squibb）。MDX-1105，亦稱為 BMS-936559，為 WO2007/005874 中所述之抗 PDL1 抗體。

【0394】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為 LY3300054（Eli Lilly）。

【0395】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為 STI-A1014（Sorrento）。STI-A1014 是人抗 PDL1 抗體。

【0396】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為 KN035（Suzhou Alphamab）。KN035 是生成自駱駝噬菌體展示文庫之單域抗體 (dAB)。

【0397】在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體包含可裂解部分或連接子，其在裂解（例如在腫瘤微環境中藉由蛋白酶）時活化抗體抗原結合域以例如藉由移除非結合空間部分而允許其結合其抗原。在一些具體實例中，抗 PDL1 抗體為 CX-072（CytomX Therapeutics）。

【0398】在一些實施例中，PDL1 抗體包含六個 HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 及三個輕鏈 HVR）及/或來自下列中所揭示之 PDL1 抗體的重鏈可變域和輕鏈可變域：US20160108123（轉讓給諾華公司）、WO2016/000619（申請人：百濟神州公司）、WO2012/145493（申請人：Amplimmune）、

US9205148（轉讓給 MedImmune）、WO2013/181634（申請人：索倫托公司）和 WO2016/061142（申請人：諾華公司）。

【0399】 在又一具體方面，抗 PD-1 或 PDL1 抗體具有減少的或最低限度的效應物功能。在另一特定態樣中，最小效應功能由「無效應子 Fc 突變」或非糖基化突變引起。在又另一實施例中，無效應子 Fc 突變為恆定區中之 N297A 或 D265A/N297A 取代。在一些實施例中，分離的抗 PDL1 抗體為去醣基化的。抗體的醣基化通常是 N-連接或 O-連接。N-連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基的側鏈相聯。三肽序列，天冬醯胺酸-X-絲胺酸和天冬醯胺酸-X-蘇胺酸，其中 X 是除脯胺酸外的任何胺基酸，是將碳水化合物部分與天冬醯胺酸側鏈酶促相聯的識別序列。因此，多肽中這些三肽序列中任一個的存在產生潛在的醣基化位點。O 連接型醣基化係指糖 N-乙醯半乳胺糖、半乳糖或木糖中之一者與羥胺基酸，最通常是絲胺酸或蘇胺酸的連接，但亦可使用 5-羥脯胺酸或 5-羥離胺酸。移除醣基化位點形式抗體宜藉由改變胺基酸序列以使得上文所描述之三肽序列（針對 N 連接型醣基化位點）中之一者得以移除來實現。可藉由將醣基化位點內之天冬醯胺、絲胺酸或蘇胺酸殘基取代成另一胺基酸殘基（例如甘胺酸、丙胺酸或保守性取代物）來進行改變。

【0400】 其他 PD-1 拮抗劑

【0401】 在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為免疫黏附素 (例如包含融合至恆定區 (例如免疫球蛋白序列之 Fc 區) 之 PDL1 或 PDL2 之細胞外或 PD-1 結合部分的免疫黏附素)。在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。AMP-224（CAS 登記號 1422184-00-6；GlaxoSmithKline/MedImmune），亦稱為 B7-DCIg，為 WO2010/027827 及 WO2011/066342 中所述之 PDL2-Fc 融合物可溶性受體。

【0402】在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為肽或小分子化合物。在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為 AUNP-12（PierreFabre/Aurigene）。*參見例如* WO2012/168944、WO2015/036927、WO2015/044900、WO2015/033303、WO2013/144704、WO2013/132317 及 WO2011/161699。

【0403】在一些具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 之小分子。在一些具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為抑制 PDL1 之小分子。在一些具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為抑制 PDL1 及 VISTA 之小分子。在一些具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為 CA-170（亦稱為 AUPM-170）。在一些具體實例中，PDL1 結合拮抗劑為抑制 PDL1 及 TIM3 之小分子。在一些具體實例中，小分子為 WO2015/033301 及 WO2015/033299 中所述之化合物。

【0404】在一些實施例中，治療方法包含共同投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽以及至少一種促分裂原活化之蛋白激酶 (MAPK) 抑制劑。在一些實施例中，治療方法包含共同投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽以及至少一種 RAS/MAPK 途徑抑制劑。在一些實施例中，治療方法包含共同投予式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽以及至少一種表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑。在一些實施例中，RAS/MAPK 途徑之抑制劑為 KRAS 抑制劑、RAF 抑制劑（例如 BRAF 單體或 RAF 二聚體抑制劑）、MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、EGFR 抑制劑或 MAPK 抑制劑或它們的任意組合。在某些實施例中，RAS/MAPK 途徑之抑制劑為 EGFR 抑制劑或 MAPK 抑制劑或它們的組合。EGFR 抑制劑、MAPK 抑制劑及/或 RAS/MAPK 途徑抑制劑之實例揭示於 Moore, A.R.，Rosenberg, S.C.，McCormick, F. 等

人 RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged?.*Nat Rev Drug Discov* (2020) (藉由引用併入本文) 中，且包括但不限於：索托拉西 (sotorasib) (來自 Amgen 的 AMG 510)、MRTX849 (來自 Mirati Therapeutics)、JNJ-74699157/ARS-3248 (來自 J&J Wellspring Biosciences)、LY3499446 (來自 Eli Lilly)、GDCBI 1701963 (來自 Boehringer Ingelheim)、mRNA-5671 (來自 Moderna Therapeutics)、G12D 抑制劑 (來自 Mirati Therapeutics)、RAS(ON) 抑制劑 (來自 Revolution Medicines)、BBP-454 (來自 BridgeBio Pharma)、SP600125、PLX4032、GW5074、AZD6244、PD98059、辛伐他汀 (simvastatin)、alisertib、特立氟胺 (teriflunomide)、NSC95397、PD325901、PD98059、洛伐他汀 (lovastatin)、索拉非尼 (sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、維羅非尼 (vermurafenib) (ZELBORAF®，瑞士商赫孚孟拉羅股份公司)、達拉菲尼 (dabrafenib) (TAFLINAR®，Novartis Pharmaceuticals Corportation)、司美替尼 (selumetinib) (KOSELUGO™，AstraZeneca Pharmaceuticals LP)、曲美替尼 (trametinib) (MEKINIST®，Novartis Pharmaceuticals Corporation)、ulixertinib、silimarin、西羅莫司 (RAPAMUNE®，PV Prism CV)、拉帕替尼 (TYKERB®/TYVERB®，GlaxoSmithKline)、克唑替尼 (crizotinib) (XALKORI®，PF Prism CV)、taselisib (Roche)、PF-0491502、PF502、腸內酯 (enterolactone)、PLX4720、PD0325901、PD184352、SC-514、alisterib (MLN8237)、SB415286、PLX4720、obtaoclax (GX15-070)、pimasterib、venetoclax (ABT-199/VENCLEXTA®/VENCLYXTO®)、eprenetapopt (APR-246)、吉西他濱 (GEMZAR®)、birinapant (TL32711)、pexmetinib (ARRY-614)、afuresertib、ralimetinib (LY2228820, Eli Lilly)、cobimetinib (COTELLIC®, Exelixis/Genentech)、prexasertib (LY2606368)、厄洛替尼 (TARCEVA®，OSI

Pharmaceuticals)、貝伐單抗 (bevacizumab) (AVASTIN®，建南德克公司)、貝伐非尼 (belvarafenib) (Hanmi Pharm./建南德克公司) 及 binimetinib (MEKTOVI®, Array Biopharma Inc.)。

【0405】 在一些實施例中，使用式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述任一者的醫藥上可接受之鹽的任何治療方法亦應用於式 (II-AB) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。

【0406】 在一些實施例中，使用式 (II-A) 或式 (II-B) 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述任一者的醫藥上可接受之鹽的任何治療方法亦應用於式 (II-AB') 化合物或其立體異構物或互變異構物或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。

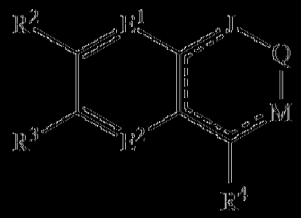
【0407】 如本文所用，「組合」是指本揭示內容之一種或多種化合物（或其實施例或態樣）與本揭示內容之一種或多種其他化合物或一種或多種額外治療劑的任何混合物或排列。除非上下文另有明確說明，否則「組合」可包括本發明之化合物與一種或多種治療劑之同時或順序遞送。除非上下文另有明確說明，否則「組合」可包括本揭示內容之化合物與另一種治療劑之劑型。除非上下文另有明確說明，否則「組合」可包括本揭示內容之化合物與另一種治療劑之投予途徑。除非上下文另有明確說明，否則「組合」可包括本揭示內容之化合物與另一種治療劑之調配物。劑型、投予途徑及醫藥組成物包括但不限於本文所述的那些。

【0408】 在一些實施例中，本文提供組成物、方法及套組，其等包含：(i) 一種或多種 TEAD 抑制劑 (例如，本文所述的 TEAD 抑制劑中之任一者，包括但不限於式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物中之任一者，或其任何

變型或實施例) 或其醫藥上可接受之鹽；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑 (例如，式 (K-I)、(K-II)、(K-III) 或 (K-IV) 化合物中之任一者或其任何變型或實施例) 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，TEAD 抑制劑可稱為 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑。在一些實施例中，該一種或多種 KRAS 抑制劑為 G12C KRAS 抑制劑。

[0409] 在一些實施例中，本文提供降低個體對用 KRAS 抑制劑治療的抗性之方法，其中該方法包含向有需要的個體投予一種或多種 TEAD 抑制劑，諸如本文所提供的 TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該 TEAD 抑制劑係與 KRAS 抑制劑向個體共同投予。本文亦提供套組，該等套組包含一種或多種 TEAD 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及視情況選用的一種或多種 KRAS 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，以及用於降低個體對用 KRAS 抑制劑治療的抗性之說明。在一些實施例中，抗性之降低是以使個體克服對用 KRAS 抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，個體經歷了對用 KRAS 抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，用 KRAS 抑制劑及 TEAD 抑制劑治療降低了接受用 KRAS 抑制劑治療的個體對此類 KRAS 抑制劑產生抗性的可能性。

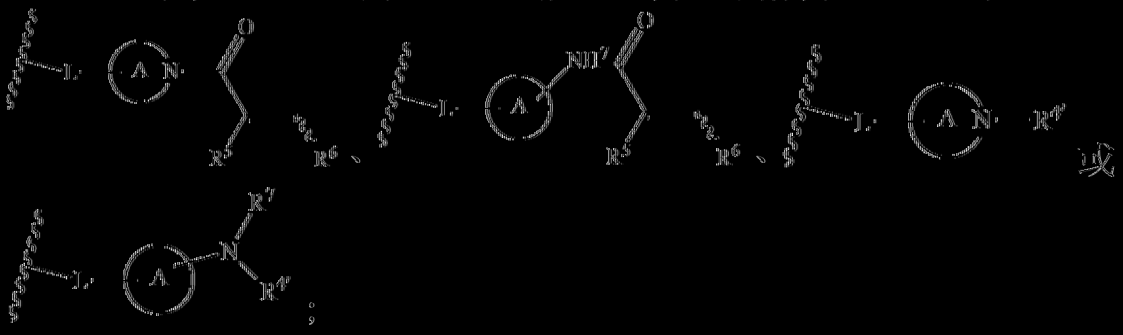
[0410] 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-I) 化合物：



(K-I)

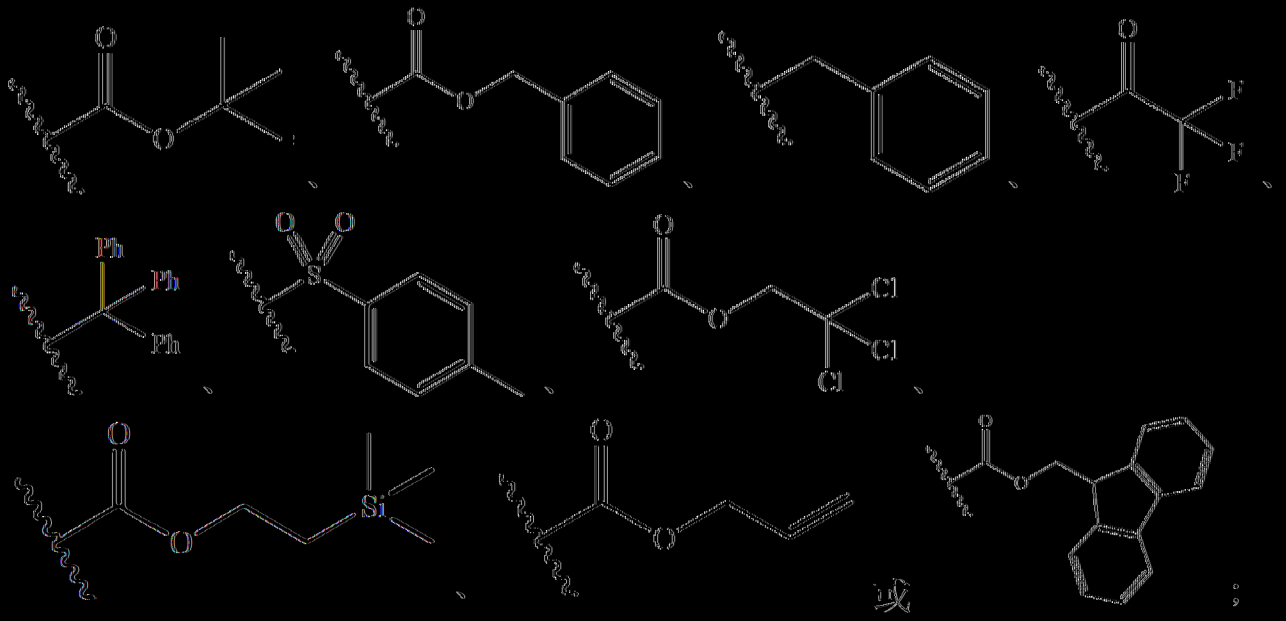
其中 E1 及 E2 各自獨立地為 N 或 CR^1；J 為 N、NR^{10} 或 CR^{10}；M 為 N、NR^{13} 或 CR^{13}；┈ 為使每個原子具有其正常化合價所必需的單鍵或雙鍵；R^1 獨立地為 H、羥基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、NHC_{1-4} 烷基、$N(C_{1-4}$

烷基)$_2$、氰基或鹵基；R^2 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、OR'、N(R')$_2$、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、C_{0-3} 伸烷基芳基、或 C_{0-3} 伸烷基雜芳基，且各 R' 獨立地為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-4} 環烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、芳基或雜芳基，或兩個 R' 取代基與它們所接附之氮原子一起形成 3 至 7 員環；R^3 為鹵基、C_{1-3} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{3-4} 環烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、芳基或雜芳基；R^4 為



；

環 A 為單環 4 至 7 員環或雙環、橋聯、稠合或螺 6 至 11 員環；L 為鍵，C_{1-6} 伸烷基、-O-C_{0-5} 伸烷基、-S-C_{0-5} 伸烷基、或 -NH-C_{0-5} 伸烷基，並且對於 C_{2-6} 伸烷基、-O-C_{2-5} 伸烷基、-S-C_{2-5} 伸烷基及 NH-C_{2-5} 伸烷基，伸烷基的一個碳原子可視情況經 O、S 或 NH 取代；R^7 為 H、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、C_{0-3} 伸烷基芳基，或選自

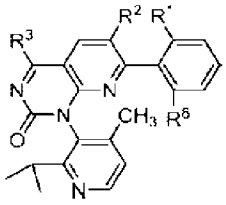


；

R^5 及 R^6 各自獨立地為 H、鹵基、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 伸烷基胺、C_{0-6} 伸烷基醯胺、C_{0-3} 伸烷基-C(O)OH、C_{0-3} 伸烷基-C(O)OC_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-O-芳基、C_{0-3} 伸烷基-C(O) C_{1-4} 伸烷基-OH、C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、C_{0-3} 伸烷基芳基或氰基，或 R^5 及 R^6 連同它們所接附之原子一起形成 4 至 6 員環；R^7 為 H 或 C_{1-3} 烷基，或 R^7 及 R^5 連通它們所接附之原子形成 4 至 6 員環；Q 為 CR^8R^9、$C=CR^8R^9$、C=O、C=S 或 $C=NR^8$；R^8 及 R^9 各自獨立地為 H、C_{1-3} 烷基、羥基、C_{1-3} 烷氧基、氰基、硝基或 C_{3-6} 環烷基，或 R^8 及 R^9 連同它們所接附之碳原子可以形成 3 至 6 員環；R^{10} 為 C_{1-8} 烷基、C_{0-3} 伸烷基芳基、C_{0-3} 伸烷基雜芳基、C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、C_{1-6} 烷氧基、O-C_{0-3} 伸烷基芳基、O-C_{0-3} 伸烷基雜芳基、O-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、O-C_{0-3} 伸烷基芳基、O-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、NH-C_{1-8} 烷基、N(C_{1-8} 烷基)$_2$、NH-C_{0-3} 伸烷基芳基、NH-C_{0-3} 伸烷基雜芳基、NH-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-8} 環烷基、NH-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-7} 雜環烷基、鹵基、氰基或 C_{1-6} 伸烷基胺；R^{13} 為 C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 伸烷基胺及 C_{3-5} 環烷基，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽，其限制條件為 (1) 當 J 為 NR^{10} 時，M 為 N 或 CR^{13}；(2) 當 M 為 NR^{13}時，J 為 N 或 CR^{10}；(3) 當 J 為 CR^{10} 時，M 為 N 或 NR^{13}；及 (4) 當 M 為 CR^{13} 時，J 為 N 或 NR^{10}。

【0411】 式 (K-I) 的描述可見於 US2018/0334454A1 中，其全部內容以引用方式併入本文中。式 (K-I) 在 US2018/0334454A1 (參見*例如*段落 [0033]-[0053]) 中描述為式 (II)，該等段落以及式 (II) 及製作式 (II) 化合物之方法之描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-I) 的部分，諸如 J、Q、M、E^1、E^2、R^2、R^3 及 R^4 如 US2018/0334454A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

【0412】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-I-A) 化合物：

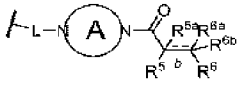
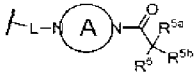
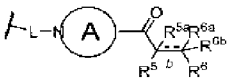
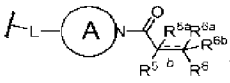
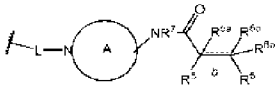


(K-I-A)，

其中

R^1 為 H、鹵基或-CH_3；

R^2 為 H、鹵基或-CH_3；

R^3 為  、  、  、  或  ；

b 視情況為單鍵或雙鍵；

環 A 為單環 4 至 7 員環或雙環、橋聯、稠合或螺 6 至 11 員環；

L 為鍵或 NR^4；

R^4 為 H、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-O-芳基、-N=N、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基或 -C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基；

R^5 為 H、鹵基、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-OH、-C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環

烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3}-伸烷基-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基或氰基；

R^{5a} 選自 H、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基或 -C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基；

R^{5b} 選自 H、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基或 -C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基；

或者 R^{5a} 及 R^{5b} 一起可以代表 =O 或者 =N=N；

R^6 為 H、鹵基、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基或 -C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基；

R^{5a} 及 R^{6a} 與它們所接附之原子一起可以形成 3 至 6 員環，其視情況包括一個或兩個選自 O、S 或 N 的雜原子；或者

當 b 為雙鍵時，R^{5a} 及 R^{6a} 不存在；

R^{6a} 為 H 或 -C_{1-6} 烷基；

R^{6b} 為 H、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、C_{1-6} 伸烷基-OH、C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{0-6} 伸烷基-O-C_{6-14} 芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基 -C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基或氰基；

或者 R^{6a} 及 R^{6b} 一起可以代表 =O；

R^7 為 H 或 C_{1-8} 烷基；

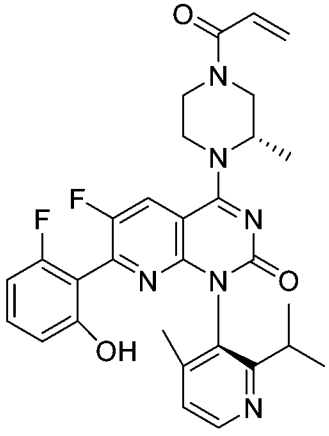
R^8 為 H、OH、NR^aR^b；

其中 R^a 及 R^b 各自獨立地為 H、鹵基、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基；

其中 R^4、R^5、R^{5a}、R^{5b}、R^6、R^{6a}、R^{6b}、R^7 及 R^8 中任一者的環 A 或 -C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 炔基、-C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-4} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-OH、-C_{1-6} 鹵烷基、-C_{1-6} 伸烷基胺、-C_{0-6} 伸烷基-醯胺、-C(O)OC_{1-4} 烷基、-C_{1-6} 伸烷基-O-芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C(O)C_{1-4} 伸烷基-OH、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{3-14} 環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜環烷基、-C_{0-3} 伸烷基-C_{6-14} 芳基或-C_{0-3} 伸烷基-C_{2-14} 雜芳基基團可以是未取代的或經 1、2、3 或 4 個取代基取代，所允許之該等取代基獨立地選自鹵基、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-OH 或-C_{1-6} 烷基-CN；或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0413】 式 (K-I-A) 的描述可見於 WO2021/081212A1 中，其全部內容以引用方式併入本文中。式 (K-I) 在 WO2021/081212A1 (參見，例如，實施例 1，段落 [0037]) 中描述為式 (I)，該等段落以及式 (I) 及製作式 (I) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-I-A) 的部分，諸如 R^1、R^2、R^3 及 R^8 如在 WO2021/081212A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

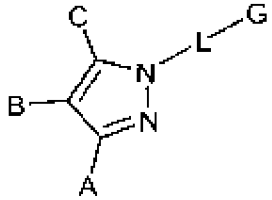
【0414】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (K-I) 或 (K-I-A) 之化合物為索托拉西 (化合物 K1) 或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。索托拉西為 4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌啉-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮之化合物，其具有以下結構：



(索托拉西或化合物 K1)

索托拉西 (化合物 K1) 及製作索托拉西之方法的描述可見於 US2018/0334454A1 中，其全部內容以引用方式併入本文中。索托拉西 (化合物 K1) 及製作索托拉西 (sotorasib) 之方法的描述可以見於*例如* US2018/0334454A1 第 210-212 頁的實例 41。

【0415】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-II) 化合物：



(K-II),

其中，

A 選自由以下所組成之群組：

(a) C_5-C_7 伸環烷基，其未被取代或經一個或多個較佳地 1、2 或 3 個獨立地選自氟及 C_1-C_4 烷基的取代基取代；

(b) 含有一個碳-碳雙鍵及一個氧原子作為環成員的 5 至 7 員不飽和雜環基，其中該雜環基未被取代或經一個或多個、較佳地 1、2 或 3 個獨立地選自氟 及 C_1-C_4 烷基、較佳地 1、2 或 3 個，C_1-C_4烷基的取代基取代；

(c) C_6-C_{10} 芳基，其未被取代或經 1、2 或 3 個 R^{A2} 取代；

(d) 5 至 6 員雜芳環，其含有 1,2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 的雜原子作為環成員，其中該雜芳環未取代或在一個或多個 (例如 1、2 或 3 個) 碳原子上經 R^{A3} 取代，並且其中氮原子，當存在於雜芳環中時，未被取代或經選自由以下所組成之群組的取代基取代：C_1-C_4 烷基、-$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-環烷基、C_3-C_6 環烷基、羥基-C_1-C_4 烷基、氟-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_3-C_4 環烷基、-$(CH_2)_p$-Het^{py} 及 -$(CH_2)_p$-$N(R^9)(R^{10})$；

(e) 含有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子的 8 至 10 員雜芳環，或在雜雙環環中含有 1 至 3 個獨立地選自 0 至 3 個氮原子、0 至 2 個氧原子、0 至 1 個硫原子及 0 至 1 個 $S(=O)_2$ 的雜原子或雜原子基團的 8 至 10 員部分飽和雜雙環環，其中該雜芳基環或雜雙環環未被取代或在碳原子上經 1、2、3、4 或 5 個 R^{A4} 取代，並且其中雜雙環環在碳原子上進一步視情況經側氧基取代，並且其中氮原子，當存在時未被取代或經作為 -(CO)-C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基的取代基取代，並且其中該 C_1-C_4 烷基視情況經 1 或 2 個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、Het^b 及 NR^9R^{10} 的取代基取代；並且

其中 Het^b 為包含 1 個或 2 個獨立地選自 N、O、S、SO 及 SO_2 之雜原子或基團的 4 員或 5 員或 6 員雜環，其中該雜環 Het^b 未經取代或在碳原子上經一個或兩個獨立地選自 C_1-C_4 烷基、羥基、氰基、氟、C_1-C_4 烷氧基-羥基-C_1-C_4 烷基、羥基-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、氟-C_1-C_4 烷氧基及氟 C_1-C_4 烷基之取代基取

代，其中該雜環 Het^b 在碳原子上進一步視情況經側氧基取代，並且其中氮原子當存在於 Het^b 中時視情況進一步經 C_1-C_4 烷基取代，該烷基視情況經 1 個至 3 個獨立地選自氟、羥基及 C_1-C_4 烷氧基之取代基取代；

其中 A 藉由 sp^2 雜化的 A 上的碳原子與式 (I) 化合物的其餘部分接附；

其中

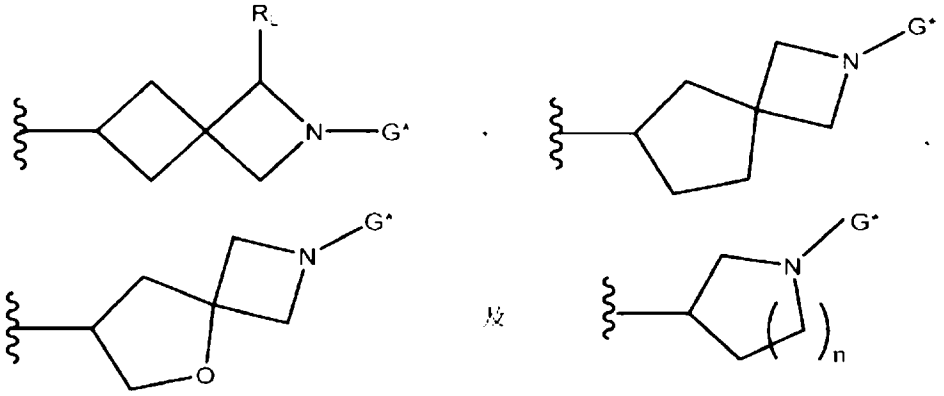
B 選自由 B^1 及 B^2 所組成之群組；

其中 B^1 為 C_{6-10} 芳基，其未被取代或經 1、2、3 或 4 個 R^{Ba} 取代；

B^2 為包含 1、2 或 3 個氮原子的 6 至 13 員雜芳基，其中 B^2 未被取代或經 1、2、3 或 4 個 R^{Bb} 取代;

C 選自由氫、C_1-C_3 烷基、C_3-C_5 環烷基、氟-C_1-C_3 烷基、氰基、-CH_2-CN、-CH(CN)-CH_3、-CH_2-OH、-CH(OH)-CH_3 及鹵基所組成之群組；

L 選自由以下所組成之群組：

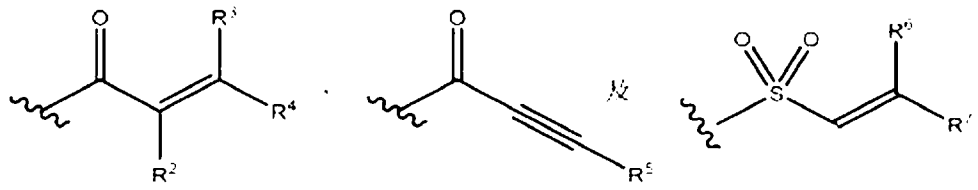


其中 n 為 1、2 或 3，

R_L 選自氫、甲基、乙基、-CH_2-CN 及 -CH_2-OH，其中

G* 表示與 G 的接附點；

G 選自由以下所組成之群組



其中

R^2 選自氫、C_1-C_3 烷基、-C(O)-C_1-C_3 烷基及氟；

R^3 是氫；

R^4 選自氫、甲基、-CH_2F、-CH_2-OCH_3 及 -CH_2-$N(CH_3)_2$；

R^5 選自氫及甲基；

R^6 是氫；

R^7 選自氫及甲基；

其中 R^{A2} 獨立地選自由以下所組成之群組：NR^9R^{10}、氰基、-$(CH_2)_p$-CN、鹵基、OH、羥基-C_1-C_4 烷基、-(COOH)、-$(CH_2)_p$-COOH、C_1-C_4 烷基、氟-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基-氧基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷基-羰基氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、羥基-C_1-C_4 烷基-氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_3-C_4 環烷基、-$(CH_2)_{1\text{-}2}$-C_3-C_4 環烷基、Het^{py}、-$(CH_2)_p$-Het^{py}、-C(=O)-NR^9R^{10}、-$(CH_2)_p$-$C(=O)NR^9R^{10}$；

其中 R^{A3} 獨立地選自由以下所組成之群組：側氧基、NR^9R^{10}、氰基、-$(CH_2)_p$-CN、鹵基、OH、羥基-C_1-C_4 烷基、-(COOH)、-$(CH_2)_p$-COOH、C_1-C_4 烷基、氟-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基-氧基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷基-羰基氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、羥基-C_1-C_4 烷基-氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_1-C_4 烷基、-SO_2-C_3-C_4 環烷基、-

$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_4 環烷基、Het^{py}、$(CH_2)_p$-Het^{py}、-C(=O)-NR^9R^{10}、-$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}、$(CH_2)_p$-NR^9R^{10}；

其中 R^{A4} 獨立地選自由以下所組成之群組：氰基、CO_2H、鹵基、C_1-C_4 烷基、氟-C_1-C_4 烷基、羥基、羥基-C_1-C_4 烷基、羥基-C_1-C_4 烷基-氧基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基-氧基、NR^9R^{10}、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基、$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4 烷基-氧基、-(CO)-C_1-C_4 烷基及 $R^9R^{10}N$-C_1-C_4 烷基-氧基-(CO)-C_1-C_4 烷基；

其中

p 為 1 或 2 或 3；

R^9 選自氫及 C_1-C_4 烷基；

R^{10} 選自由以下所組成之群組：氫、C_1-C_4 烷基、羥基-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基-C_1-C_4 烷基及二-C_1-C_4 烷基-胺基-C_1-C_4 烷基；

Het^{py} 為包含一個或兩個獨立地選自 O、N 及 S 的雜原子或包含 S-氧化物 (SO) 或 S-二氧化物 (SO_2) 基團的 4、5、6 或 7 員飽和雜環，並且其中該雜環環視情況在一個碳原子上被側氧基取代，並且其中該雜環環視情況在一個或多個碳原子上進一步被 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自 C_1-C_4 烷氧基、鹵基、C_1-C_4 烷基、羥基-C_1-C_4 烷基及氟-C_1-C_4 烷基，並且其中氮原子，若存在於該雜環中，視情況進一步被 R^{10} 取代；

或 Het^{py} 為包含 1、2 或 3 個氮原子的 5 或 6 員雜芳環，並且其中該雜芳環視情況被一個或多個 (例如，1、2、3 個) 取代基取代，該等取代基獨立取代選自 NR^9R^{10}、-C(=O)-NR^9R^{10}、鹵基、C_1-C_4 烷基、羥基-C_1-C_4 烷基、氟-C_1-C_4 烷基、氰基、OH 及 C_1-C_4 烷氧基；

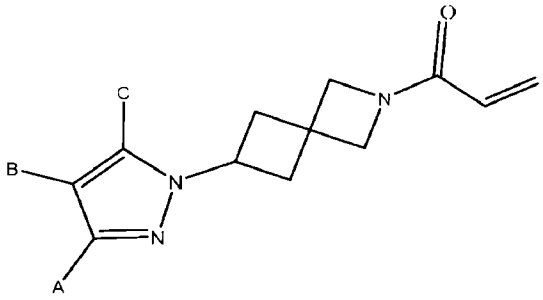
各 R^{Ba} 獨立地選自由羥基、NH_2、C_1-C_4 烷基及鹵基所組成之群組；

各 R^{Bb} 獨立地選自由 C_1-C_4 烷基、環丙基、氟-C_1-C_3 烷基、氰基、鹵基、NH_2 及 C_1-C_3 烷氧基所組成之群組，

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0416】式 (K-II) 的描述可見於 WO2021/124222A1 中，其全部內容以引用方式併入本文中。式 (K-II) 在 WO2021/124222A1 (參見，例如，第 5-13 頁及實施例 1 第 29-32 頁) 中描述為式 (I)，該等段落以及式 (I) 及製作式 (I) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-II) 的部分，諸如 A、B、C、L 及 G 如 WO2021/124222A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

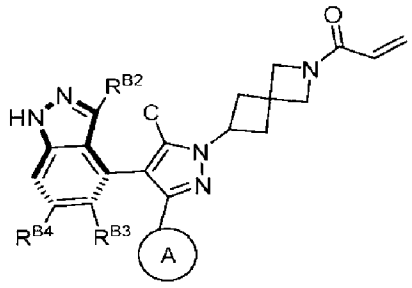
【0417】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-II-A) 化合物：



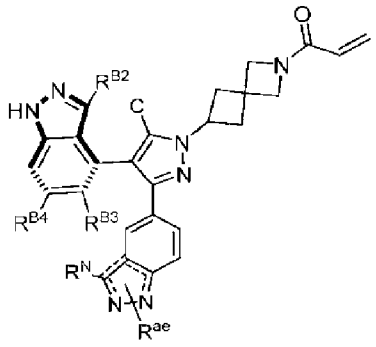
(K-II-A)，

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽，其中 A、B 及 C 如式 (K-II) 中所定義。據理解，式 (K-II-A) 化合物的此類實施例的 A、B 及 C 可包括如針對式 (K-II) 所述的 A、B 及 C。式 (K-II-A) 在例如 WO2021/124222A1 的實施例 21 中描述為式 (Ia)，該等段落以及式 (Ia) 及製作式 (Ia) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-II-A) 的部分，諸如 A、B 及 C 如 WO2021/124222A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

【0418】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物：



(K-II-B)，



(K-II-C)

其中，

R^{B2} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_4-烷基、環丙基及 NH_2；

R^{B3} 獨立地選自氫、鹵基、環丙基及 C_1-C_4-烷基；

R^{B4} 獨立地選自氫、鹵基及 C_1-C_4-烷基，或 R^{B3} 及 R^{B4} 與它們所接附之原子一起形成 4 至 6 員環，該環與 R^{B3} 及 R^{B4} 所接附之芳環稠合；

R^N 為氫、鹵基、C_{1-4} 烷基、或鹵基或氟-C_{1-4} 烷基；

R^{ae} 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基所組成之群組，其中該烷基視情況經 1 個或 2 個選自氰基、羥基、氟、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基-C_{1-4} 烷基-氧基、Het^b 及 NR^9R^{10} 之取代基取代；

R^9 選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 選自氫、C_{1-4} 烷基、羥基-C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基-C_{1-4} 烷基及二-C_{1-4} 烷基-胺基-C_{1-4} 烷基；

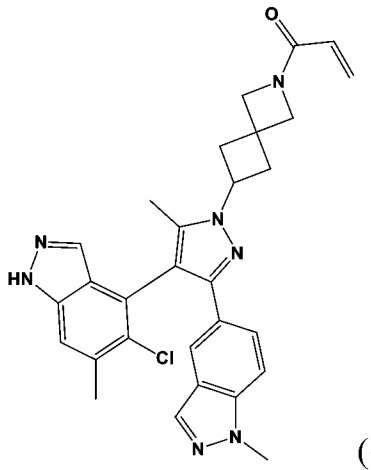
其中 Het^b 為包含 1 或 2 個獨立地選自 N、O、S、SO 及 SO_2 的雜原子或基團的 4 或 5 或 6 員雜環環，其中該雜環環 Het^b 未被取代或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、氟、羥基-C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基及氟-

C_{1-4} 烷基的取代基取代，並且其中該雜環環 Het^b 進一步在碳原子上視情況被側氧基取代，並且其中當存在於 Het^b 中時，氮原子視情況進一步被 C_{1-4} 烷基取代，該烷基視情況進一步被 1 至 3 個獨立地選自氟、羥基及 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽，其中 A 及 C 如式 (K-II) 中所定義。據理解，式 (K-II-B) 及 (K-II-C) 化合物的此類實施例的 A 及 C 可包括如針對式 (K-II) 所述的 A 及 C。

式 (K-II-B) 及 (K-II-C) 在例如 WO2021/124222A1 的實施例 39 及 41 中分別描述為式 (Ib*) 及 (Id*)，該等段落以及式 (Ib*) 或 (Id*) 及製作式 (Ib*) 或 (Id*) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-II-B) 或 (K-II-C) 的部分，諸如 A、C、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^N 及 R^{ae} 如 WO2021/124222A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

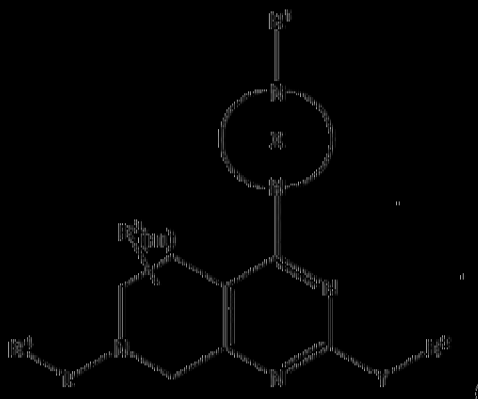
【0419】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 的化合物為化合物 K2，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。化合物 K2 被化學描述為 1-[6-[4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基吲唑-5-基)吡唑-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]丙-2-烯-1-酮，其具有以下結構：



(化合物 K2)

化合物 K2 的描述及製作化合物 K2 之方法可見於*例如* WO2021/124222A1 第 111 至 114 頁之方法 1 合成方案中。

[0420] 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-III) 化合物：



(K-III)，

其中：

X 為 4 員至 12 員飽和或部分飽和的單環、橋環或螺環，其中飽和或部分飽和的單環視情況經一個或多個 R^8 取代；

Y 為鍵、O、S 或 NR^5；

R^1 為 $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_p$ 或 $-SO_2C(R^A)=C(R^B)_p$；

R^2 為氫、烷基、鹵烷基、二鹵烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、-Z-NR^5R^{10}、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基或雜芳基烷基，其中 Z、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一者可以視情況經一個或多個 R^9 取代；

各 Z 為 C1-C4 伸烷基；

各 R^3 獨立地為 C1-C3 烷基、側氧基、鹵烷基、羥基或鹵素；

L 為鍵、-C(O)-或 C1-C3 伸烷基；

R^4 為氫、環烷基、雜環基、芳基、芳烷基或雜芳基，其中環烷基、雜環基、芳基、芳烷基及雜芳基中的每一者可以視情況經一個或多個 R^6、R^7 或 R^8 取代；

各 R^5 獨立地為氫或 C1-C3 烷基；

R^6 為環烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每一者可以視情況經一個或多個 R^7 取代；

各 R^7 獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、氰基、雜烷基、羥烷基或 Q-鹵烷基，其中 Q 為 O 或 S；

R^8 為側氧基、C1-C3 烷基、C2-C4 炔基、雜烷基、氰基、$-C(O)OR^5$、$-C(O)N(R^5)_2$、$-N(R^5)_2$，其中 C1-C3 烷基可以視情況經氰基、鹵素、$-OR^5$、$-N(R^5)_2$ 或雜芳基取代；

各 R^9 獨立地為氫、側氧基、醯基、羥基、羥烷基、氰基、鹵素、C1-C6 烷基、芳烷基、鹵烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基，其中 C1-C6 烷基可以視情況經環烷基取代；

各 R^{10} 獨立地為氫、醯基、C1-C3 烷基、雜烷基或羥烷基；

R^{11} 為鹵代烷基；

R^A 不存在，為氫、氘、氰基、鹵素、C1-C3 烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)N(R^5)_2$ 或羥烷基；

各 R^B 獨立地為氫、氘、氰基、C1-C3 烷基、羥烷基、雜烷基、C1-C3 烷氧基、鹵素、鹵烷基、$-ZNR^5R^{11}$、$-C(O)N(R^5)_2$, -NHC(O)C1-C3 烷基、$-CH_2NHC(O)$ C1-C3 烷基、雜芳基、雜芳基烷基、二烷基胺基烷基或雜環基烷基，其中雜環基部分經一個或多個獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基及 C1-C3 烷基的取代基取代，其中雜芳基或雜芳基烷基的雜芳基部分視情況經一個或多個 R^7 取代；

或者當 ····· 為雙鍵且 p 為 1 時，一個 R^B 為氫且 R^A 及一個 R^B 及其所接附的碳原子形成經側氧基取代的 4 員至 8 員部分飽和環烷基；

m 為零或 1 與 2 之間的整數；

p 為 0 或 1；並且其中，

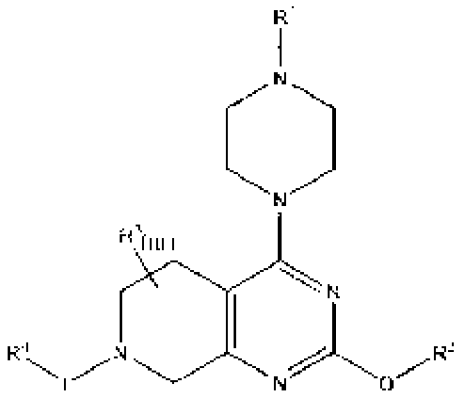
當 ····· 為三鍵時，R^A 不存在，p 等於 0 且 R^B 為羥烷基，

或者當 ····· 為雙鍵時，則 R^A 存在，R^B 存在且 p 等於 1，其中當 R^A 為氫或 C1-C3 烷基時，至少一個 R_B 為氘、氰基、鹵素、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、-ONR^{5}R^{11}、-C(O)N(R^5)$_2$、-NHC(O)C1-C3 烷基、-CH$_2$NHC(O)C1-C3 烷基或雜環基烷基，其中該雜環基部分經一個或多個獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基及 C1-C3 烷基之取代基取代；或者當各 R^B 為氫時，則 R^A 為氘、氰基、鹵素、鹵烷基、-C(O)N(R^5)$_2$、羥烷基或雜烷基；

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

[0421] 式 (K-III) 的描述可見於 US2019/0144444A1 中，其全部內容以引用方式併入本文中。式 (K-III) 在 US2019/0144444A1 (參見，例如，段落 [0169]-[0193]) 中被描述為式 (II)，其中該等段落以及式 (II) 及製作式 (II) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-III) 的部分，諸如 X、Y、L、m、R^1、R^2、R^3 及 R^4 如 US2019/0144444A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

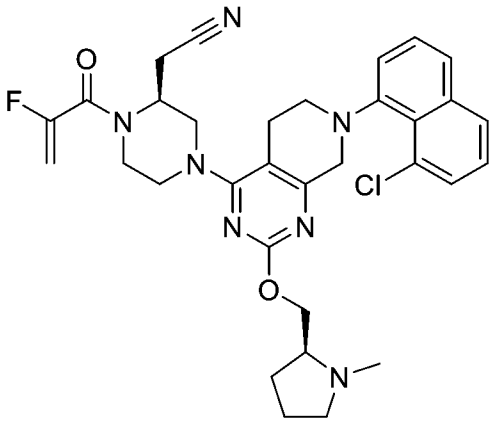
[0422] 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-III-A) 化合物：



(K-III-A)，

其中哌啉環視情況經 R^8 取代；或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽，其中 R^1、R^3、R^4、R^8、L 及 m 如式 (K-III) 中所定義。據理解，式 (K-III-A) 化合物之該等實施例之 R^1、R^3、R^4、R^8、L 及 m 可包括如針對式 (K-III) 所述之 R^1、R^3、R^4、R^8、L 及 m。式 (K-III-A) 在*例如* US2019/0144444A1 的段落 [0231]-[0241] 中被描述為式 (II-B)，該等段落以及式 (II-B) 及製作式 (II-B) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-III-A) 的部分，諸如 L、m、R^1、R^2、R^3 及 R^4 如 US2019/0144444A1 中所定義，包括其任何變型或實施例。

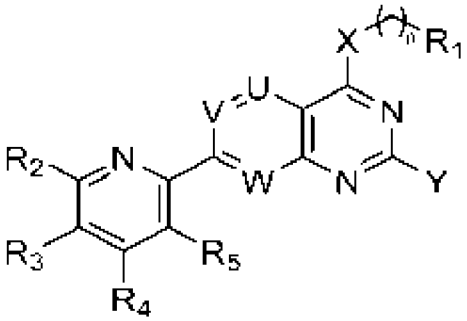
【0423】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (K-III) 或 (K-III-A) 的化合物為阿達格拉西 (化合物 K3)，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。阿達格拉西 (Adagrasib) 被化學描述為 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈之化合物，其具有以下結構：



(阿達格拉西或化合物 K3)

阿達格拉西 (化合物 K3) 及製作阿達格拉西之方法的描述可以見於*例如* US2019/0144444A1 第 668-669 頁的實例 478。

【0424】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-IV) 化合物：



(K-IV)，

其中，

R_1 為能夠與 K-Ras G12C 突變蛋白的 12 位處的半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分；

R_2 選自 H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、環丙基 及-NHR，其中 R 選自由 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 羥基烷醯基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 烷基胺基、-(C_{1-6} 烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6} 伸烷基)N(CH_3)$_2$ 及 -(C_{1-3} 伸烷基)(3 至 7 員雜環基) 所組成之群組；

R_3 及 R_4 各自獨立地選自由 H、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{1-6} 烷基胺基及環丙基所組成之群組；

R_5 係選自由以下所組成之群組：H、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{1-6} 烷基胺基及 C_{3-7} 環烷基，其中 R_2、R_3、R_4 及 R_5 中之至少一者不為 H；或

R_2 及 R_3、R_3 及 R_4 或 R_4 及 R_5 與它們各自鍵合之原子一起形成 C_{3-7} 環烷基、3 至 7 員雜環烷基、C_{6-14} 芳基或 5 至 10 員雜芳基；其各自視情況經 1 至 4 個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由 OH、NH_2、鹵基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 鹵烷氧基所組成之群組；

X 選自由 NH_2、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷硫基、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基及 4 至 7 員雜環基胺基所組成之群組；其各自視情況經 1 至 4 個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由 OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺基甲醯基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥烷基及 4 至 7 員雜環基所組成之群組；其中兩個孿取代基可以一起形成 C_{3-7} 螺環烷基或 4 至 7 員螺雜環基；

Y 選自由 -L-Y_1 或 Y_1 所組成之群組；

Y_1 選自由以下所組成之群組：H、NH_2、鹵基、氰基、胺基甲醯基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、經視情況被 1 至 4 個 Y_{1a} 取代基所取代的 4 至 10 員雜環基取代的 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6} 二烷基胺基取代基取代的 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6} 二烷基胺基環丙基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷硫基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{6-14} 芳基、經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳

基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環基、經甲基取代的 4 至 10 員雜環基、羥基及側氧基；

各 Y_{1a} 獨立地選自由鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 員雜環基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 羥烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基所組成之群組；

L 選自由鍵、O、S 及 $N(L^a)$ 所組成之群組；

L^a 選自由氫及 C_{1-3} 烷基所組成之群組；

U 為 $C(R_{6a})$；

V 為 $C(R_{6b})$；

W 為 $C(R_{6c})$ 或 N；

R_{6a}、R_{6b} 及 R_{6c} 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺基甲醯基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、被 4 至 10 員雜環基取代基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環基；並且

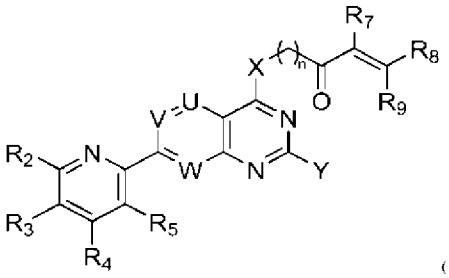
n 選自由 0、1 及 2 所組成之群組；

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0425】 式 (K-IV) 的描述可見於 US2021/0230142A9 中，其全部內容以引用方式併入本文中。式 (K-IV) 在 US2021/0230142A9 (參見，例如，段落 [0113]-[0132]) 中被描述為式 (I)，該等段落以及式 (I) 及製作式 (I) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-IV) 的部分，諸如 U、V、W、

X、Y、R^1、R^2、R^3、R^4 及 R^5 如 US2021/0230142A9 中所定義，包括其任何變型或實施例。

【0426】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-IV-A) 化合物：



(K-IV-A)，

其中，

R_2 選自由 H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、環丙基 及-NHR 所組成之群組，其中 R 選自由 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷醯基、C_{1-6} 羥基烷醯基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 烷基胺基、-(C_{1-6} 伸烷基)$NH(CH_3)$-(C_{1-6} 伸烷基)$N(CH_3)_2$ 及 -(C_{1-3} 伸烷基)(3 至 7 員雜環基) 所組成之群組；

R_3 及 R_4 各自獨立地選自由 H、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{1-6} 烷基胺基及環丙基所組成之群組；

R_5 係選自由以下所組成之群組：H、NH_2、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{1-6} 烷基胺基及 C_{3-7} 環烷基，其中 R_2、R_3、R_4 及 R_5 中之至少一者不為 H；或

R_2 及 R_3、R_3 及 R_4 或 R_4 及 R_5 與它們各自鍵合之原子一起形成 C_{3-7} 環烷基、3 至 7 員雜環烷基、C_{6-14} 芳基或 5 至 10 員雜芳基；其各自視情況經 1 至 4 個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由 OH、NH_2、鹵基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 鹵烷氧基所組成之群組；

R_7 選自由 H、氰基及鹵基及所組成之群組；且 R_8 及 R_9 各自獨立地選自由 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥烷基、氰基及鹵基所組成之群組；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一個選自由以下所組成之群組的取代基取代：甲磺醯基(methanesulfonyl)(甲磺醯基(mesyl))、對甲苯磺醯基 (甲苯磺醯基)、烷基或芳基磺酸酯離去基團、C_{1-6} 烷醯胺基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷基磺醯胺基、C_{6-12} 二烷基胺基、及 C_{1-6} 鹵烷氧基；

或

R_7 及 R_8 一起在它們所接附之碳之間形成三鍵，或 R_7 及 R_8 一起與它們各自鍵合之碳形成視情況經一個或兩個鹵基取代基取代的 C_{3-7} 環烯基；R_9 選自由 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、氰基及鹵基所組成之群組；其中 C_{1-6} 烷基視情況經一個選自由以下所組成之群組的取代基取代：C_{1-6} 烷醯基胺基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷基磺醯胺基、C_{6-12} 二烷基胺基及 C_{1-6} 鹵烷氧基；

X 選自由 NH_2、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷硫基、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基及 4 至 7 員雜環基胺基所組成之群組；其各自視情況經 1 至 4 個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由 OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺基甲醯基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 羥烷基及 4 至 7 員雜環基所組成之群組；其中兩個變取代基可以一起形成 C_{3-7} 螺環烷基或 4 至 7 員螺雜環基；

Y 選自由 -L-Y_1 或 Y_1 所組成之群組；

Y_1 選自由以下所組成之群組：H、NH_2、鹵基、氰基、胺基甲醯基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、經視情況被 1 至 4 個 Y_{1a} 取代基所取代的 4 至 10 員雜環基取代的 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6} 二烷基胺基取代基取代的 C_{1-6} 烷基、經 C_{1-6}

二烷基胺基環丙基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷硫基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{6-14} 芳基、經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷氧基、C_{3-7} 環烷基、經 C_{1-6} 二烷基胺基取代的 C_{3-7} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環基、經甲基取代的 4 至 10 員雜環基、羥基及側氧基；

各 Y_{1a} 獨立地選自由鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 員雜環基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{1-6} 羥烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基所組成之群組；

L 選自由鍵、O、S 及 $N(L^a)$ 所組成之群組；

L^a 選自由氫及 C_{1-3} 烷基所組成之群組；

U 為 $C(R_{6a})$；

V 為 $C(R_{6b})$；

W 為 $C(R_{6c})$ 或 N；

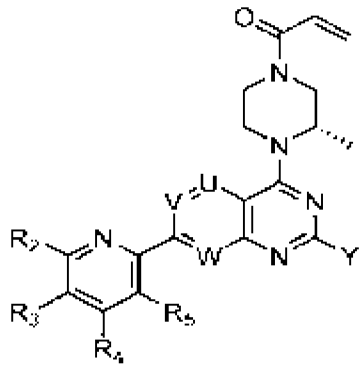
R_{6a}、R_{6b} 及 R_{6c} 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺基甲醯基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、被 4 至 10 員雜環基取代基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基氫硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 鹵烷硫基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基胺基、C_{6-14} 芳基、C_{1-6} 胺基烷基、C_{1-6} 胺基甲醯基烷基、C_{1-6} 羧基烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環基；並且

n 選自由 0、1 及 2 所組成之群組；

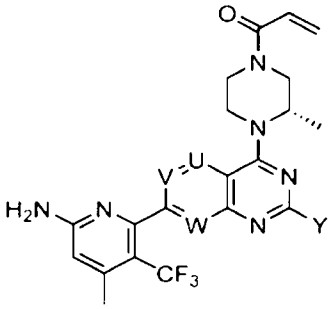
或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0427】 式 (K-IV-A) 在例如 US2021/0230142A9 的段落 [0137] 中被描述為式 (II)，該等段落以及式 (II) 及製作式 (II) 化合物之方法的描述以引用方式併入本文中。式 (K-IV-A) 的部分，諸如 U、V、W、X、Y、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8 及 R^9 如在 US2021/0230142A9 中所定義，包括其任何變型或實施例。

【0428】 在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物：



(K-IV-B)，

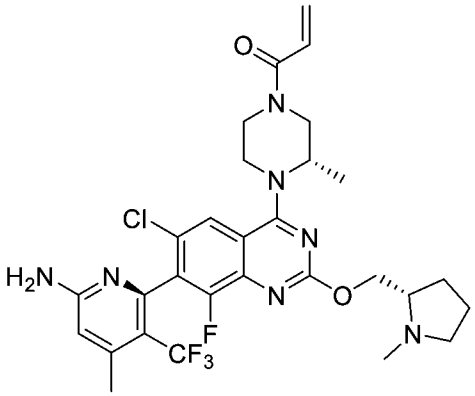


(K-IV-C)，

【0429】 或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽，其中 U、V、W、Y、R_2、R_3、R_4 及 R_5 如式 (K-IV) 中所定義。據理解，式 (K-IV-B) 及 (K-IV-C) 化合物的實施例的 U、V、W、Y、R_2、R_3、R_4 及 R_5 可以包括如針對式 (K-IV) 所述的 U、V、W、Y、R_2、R_3、R_4 及 R_5。式 (K-IV-B) 及 (K-IV-C) 在*例如* US2021/0230142A9 的段落 [0277] 及 [0285] 中分別被描述為式 (Ib) 及 (IVb)，該等段落以及式 (Ib) 或 (IVb) 及製作式 (Ib) 或 (IVb) 化合物之方法的描述據此以引用方式併入本文中。式 (K-IV-B) 及 (K-IV-C) 的部

分，諸如 U、V、W、Y、R^2、R^3、R^4 及 R^5 如 US2021/0230142A9 中所定義，包括其任何變型或實施例。

【0430】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 的化合物為化合物 K4，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。化合物 K2 被化學描述為 1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮，其具有以下結構：



(化合物 K4)

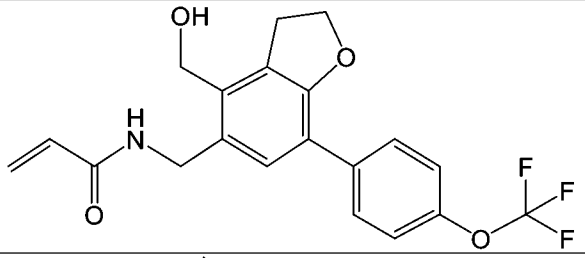
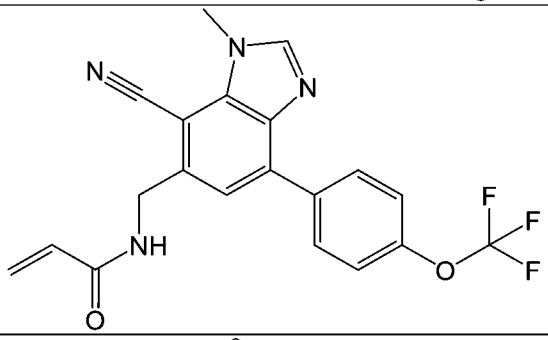
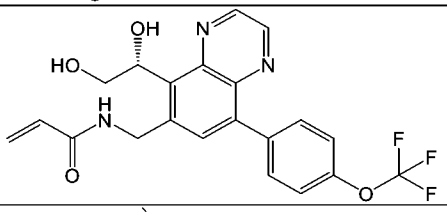
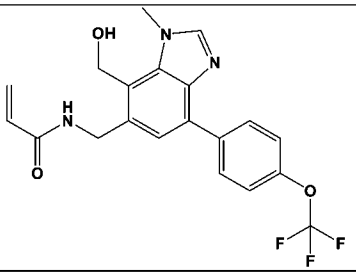
【0431】化合物 K4 的描述及製作化合物 K4 之方法可見於*例如* US2021/0230142A9 第 130 至 135 頁上的實例 17a 及 17b。

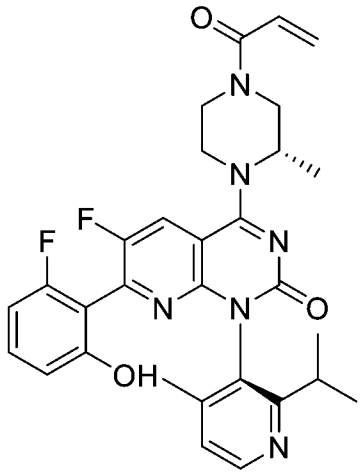
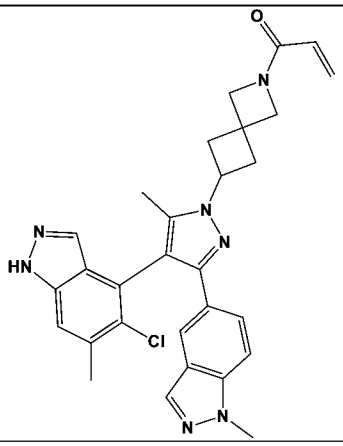
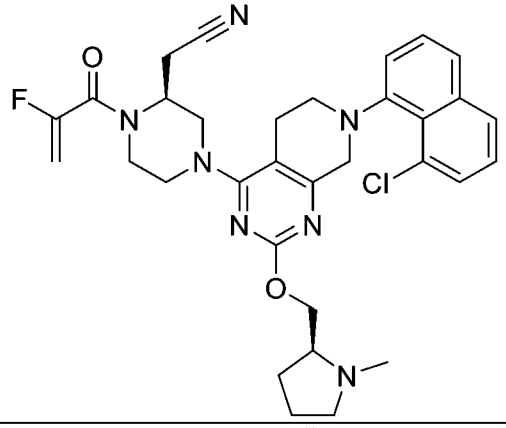
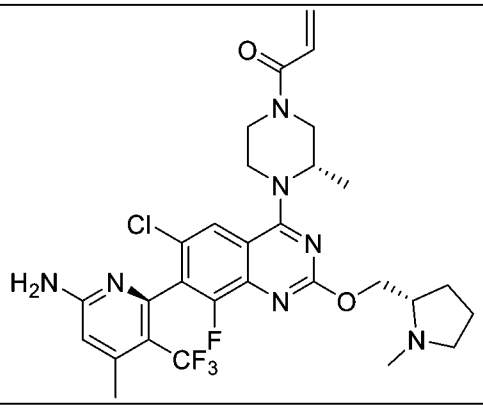
【0432】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，一種或多種 KRAS 抑制劑包含共價 G12C KRAS 抑制劑 (*例如*化合物 K1、化合物 K2、化合物 K3 及化合物 K4 中之任一者)。G12C KRAS 抑制劑描述於例如 Hallin 等人 (Cancer Discov, 2020, 10(1): 54-71)、Skoulidis 等人 (N. Engl. J. Med., 2021, 384(25): 2371-2381) 及 Hong 等人 (N. Engl. J. Med., 2020, 383(13): 1207-1217)，每一者皆以引用方式全文並且特別是關於其中描述的 G12C KRAS 抑制劑併入本文中。

【0433】在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自由以下所組成之群組：表 2 所列的化合物 T1、T2、T3 及 T4，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。在一

些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自由以下所組成之群組：表 1 所列的化合物，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自由以下所組成之群組：表 2 所列的化合物 K1、K2、K3 及 K4，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。

表 2

化合物編號	結構	化學名稱
T1 (亦稱為化合物 12)		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)05 苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
T2 (亦稱為化合物 27)		N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
T3 (亦稱為化合物 28)		N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹喔啉-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
T4 (亦稱為化合物 29)		N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

K1		4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌啡-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
K2		1-[6-[4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基吲唑-5-基)吡唑-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]丙-2-烯-1-酮
K3		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啡-2-基)乙腈
K4		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0434】在一些實施例中，YAP/TAZ-TEAD 抑制劑選自由以下所組成之群組：

N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)05 苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺；

N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；及

N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺，

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0435】在一些實施例中，一種或多種 KRAS 抑制劑選自由以下所組成之群組：

4-(4-丙烯醯基-2-甲基哌啡-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮；

1-[6-[4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基吲唑-5-基)吡唑-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]丙-2-烯-1-酮；

2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啡-2-基)乙腈；及

1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮，

或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0436】在一些實施例中，該等組成物、方法或套組包含一種或多種 TEAD 抑制劑 (例如，本文所述的 TEAD 抑制劑中之任一者，包括但不限於，式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20)、(II-B) 或 (II-B-18) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例) 及一種或多種 KRAS 抑制劑 (例如，式 (K-I)、(K-I-A)、(K-II)、(K-II-A)、(K-II-B)、(K-II-C)、(K-III)、(K-III-A)、(K-IV)、(K-IV-

A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例)。在一些實施例中，TEAD 抑制劑可稱為 YAP/TAZ-TEAD 抑制劑。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑可以為 G12C KRAS 抑制劑 (例如，化合物 K1、化合物 K2、化合物 K3 或化合物 K4)。TEAD 抑制劑及 KRAS 抑制劑的每一種組合皆旨在為相同的，正如每一種組合都具體及單獨列出一樣。因此，例如，預期以下任何組合：(1) 式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20)、(II-B) 或 (II-B-18) 化合物，或其任何變型或實施例；(2) 式 (K-I)、(K-I-A)、(K-II)、(K-II-A)、(K-II-B)、(K-II-C)、(K-III)、(K-III-A)、(K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物，或其任何變型或實施例，提供在本文中。

【0437】 在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-A-20) 化合物 (例如，化合物 T1、化合物 T2、化合物 T3 或化合物 T4)，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-I) 化合物 (例如，化合物 K1)。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-A-20) 化合物 (例如，化合物 T1、化合物 T2、化合物 T3 或化合物 T4)，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-II) 化合物 (例如，化合物 K2)。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-A-20) 化合物 (例如，化合物 T1、化合物 T2、化合物 T3 或化合物 T4)，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-III) 化合物 (例如，化合物 K3)。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-A-20) 化合物 (例如，化合物 T1、化合物 T2、化合物 T3 或化合物 T4)，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含式 (K-IV) 化合物 (例如，化合物 K4)。

【0438】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20) 或 (II-B) 化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4。

【0439】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20) 或 (II-B) 化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4。

【0440】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20) 或 (II-B) 化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-III-C) 化合物。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含

化合物 T1。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4。

【0441】 在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A)、(II-A-20) 或 (II-B) 化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3。在一些實施例中，結合上文或下文的實施例，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4。

【0442】 在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自表 1 之化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自表 1 之化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。 在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自表 1 之化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑係選自表 1 之化合物，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式

(K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。

【0443】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T1，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。

【0444】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，並且該一種或多種

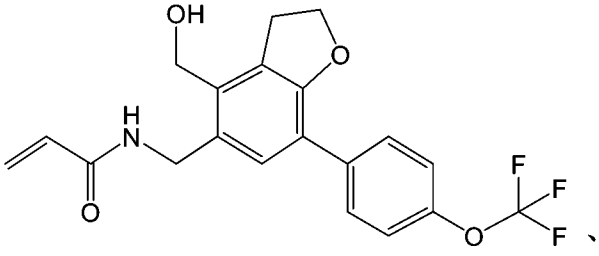
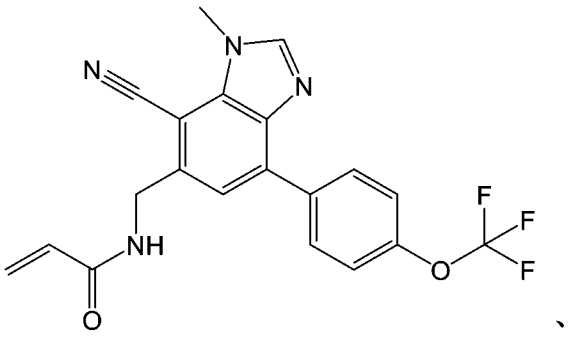
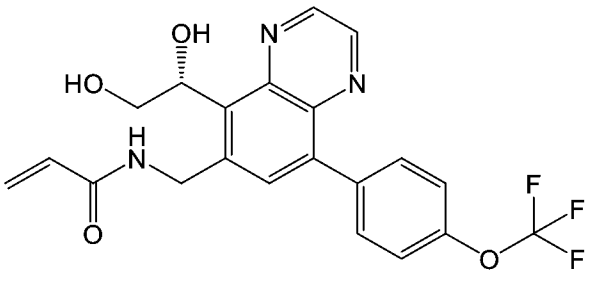
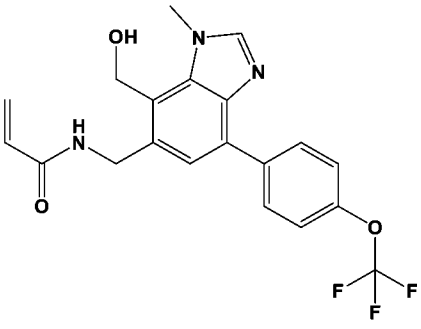
KRAS 抑制劑係選自式 (K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T2，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。

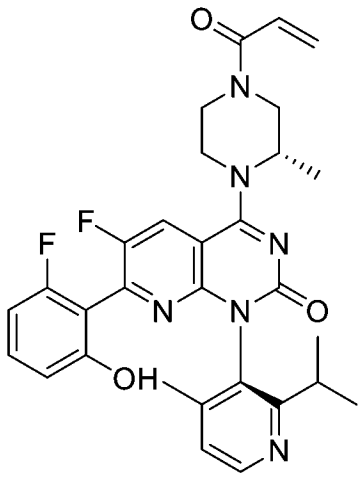
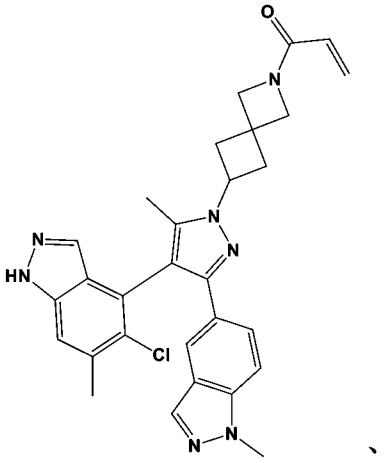
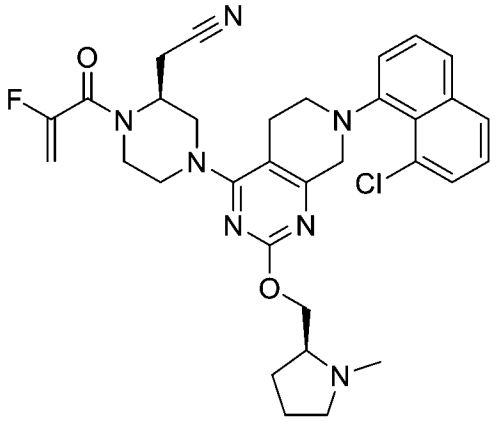
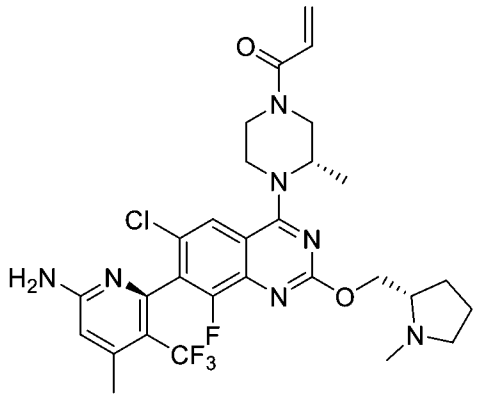
【0445】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-IV-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T3，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。

【0446】在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-IV)、(K-IV-A)、(K-IV-B) 或 (K-

IV-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-III) 或 (K-III-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-II)、(K-II-A)、(K-II-B) 或 (K-II-C) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，並且該一種或多種 KRAS 抑制劑係選自式 (K-I) 或 (K-I-A) 化合物。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K4。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K3。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K2。在一些實施例中，該一種或多種 TEAD 抑制劑包含化合物 T4，且該一種或多種 KRAS 抑制劑包含化合物 K1。

【0447】在一些實施例中，一種或多種 TEAD 抑制劑選自由以下所組成之群組：


、

、

及

，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者的的醫藥上可接受之鹽；並且一種或多種

KRAS 抑制劑選自由以下所組成之群組：  、  、  及  ，或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者的醫藥上可接受之鹽。

【0448】在一些實施例中，本文提供在治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向個體投予有效量的組合，該組合包含一種或多種 TEAD 抑制劑 (例如，本文所述的 TEAD 抑制劑中之任一者，包括但不限於式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例) 及一種或多種 KRAS 抑制劑 (例如，式 (K-I)、(K-II)、(K-III) 或 (K-IV) 化合物中之任一者

或其任何變型或實施例)。在一些實施例中，KRAS 抑制劑為 G12C KRAS 抑制劑。

【0449】在一些態樣中，本文提供一種治療有需要之個體的由 KRAS 活性介導之疾病或病症之方法，其包含向個體投予有效量的組合，該組合包含：i) 一種或多種 TEAD 抑制劑；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑。在一些實施例中，由 KRAS 活性介導之疾病或病症為癌症。

【0450】在一些態樣中，本文提供一種治療有需要之個體的由 TEAD 活性介導之疾病或病症之方法，其包含向個體投予有效量的組合，該組合包含：i) 一種或多種 TEAD 抑制劑；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑。在一些實施例中，由 TEAD 活性介導之疾病或病症為癌症。

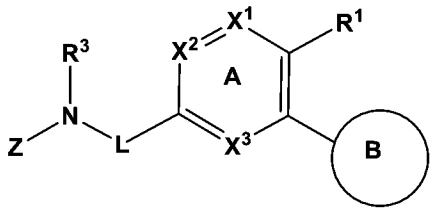
【0451】在另一態樣中，本文提供一種降低個體對包含一種或多種 KRAS 抑制劑 (例如，式 (K-I)、(K-II)、(K-III) 或 (K-IV) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例) 之治療的抗性之方法，其中該方法包含向個體投予治療有效量的一種或多種 TEAD 抑制劑 (例如，本文所述的任何一種 TEAD 抑制劑，包括但不限於式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例)。

【0452】在一些實施例中，本文提供套組，該等套組包含 (i) 一種或多種 TEAD 抑制劑 (例如，本文所述的 TEAD 抑制劑中之任一者，包括但不限於，式 (II-AB')、(II-AB)、(II-A) 或 (II-B) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例)；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑 (例如，式 (K-I)、(K-II)、(K-III) 或 (K-IV) 化合物中之任一者，或其任何變型或實施例)；(iii) 投予該組合以治療有需要之個體的癌症之說明。在一些實施例中，KRAS 抑制劑為 G12C KRAS 抑制劑。

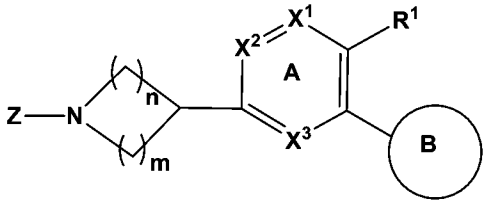
列舉實施例

【0453】在一個態樣中，本文提供如下枚舉之實施例的列表：

實施例 1. 一種式 (II-A) 或 (II-B) 化合物：



(II-A)，



(II-B)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；以及

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN 或 -NR^dR^e，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2。

實施例 2.如實施例 1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

實施例 3.如實施例 1 或 2 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。

實施例 4.如實施例 1 或 2 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

實施例 5.如實施例 1 至 4 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 6.如實施例 1 至 4 中任一項之化合物或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基，

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 7.如實施例 5 或 6 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為鹵甲氧基。

實施例 8.如實施例 1 至 7 中任一項之化合物，其中

X^1 為 C 或 N；

X^2 為 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、-NR^dCOR^e、-$CONR^dR^e$、-SO_2R^d、-$SO_2NR^dR^e$、-$NR^dSO_2R^e$ 及 -NR^dR^e；且

X^3 為 N 或 CH。

實施例 9.如實施例 8 之化合物，其中 X^1 及 X^3 中之一者為 N。

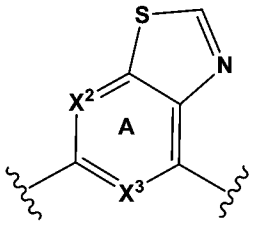
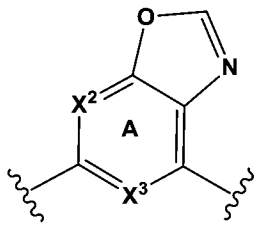
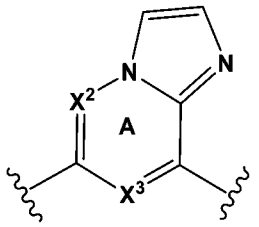
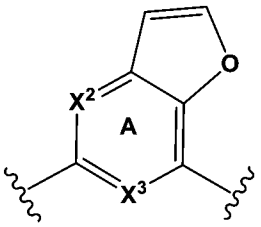
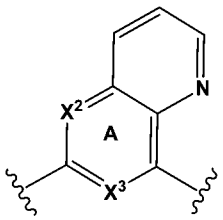
實施例 10.如實施例 8 之化合物，其中 X^1 為 C 且 X^3 為 CH。

實施例 11.如實施例 8 至 10 中任一項之化合物，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基、5 員至 15 員雜芳基、-CN 或 C_{1-15} 烷氧基。

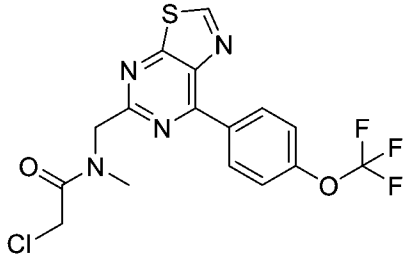
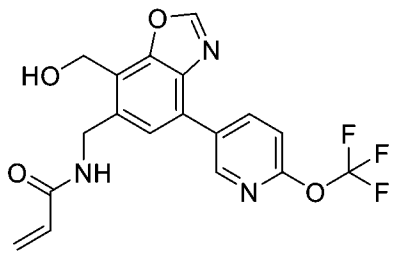
實施例 12.如實施例 1 至 5 中任一項之化合物，其中 X^1 為 C；X^2 為 N；且 X^3 為 N 或 CH。

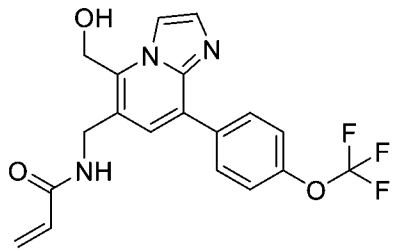
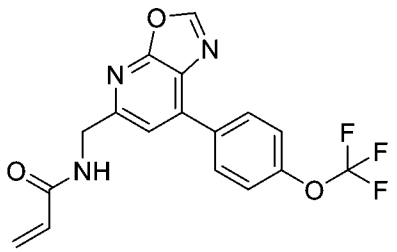
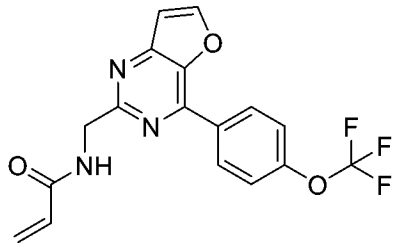
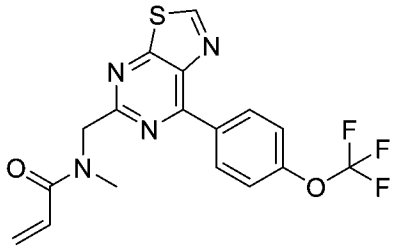
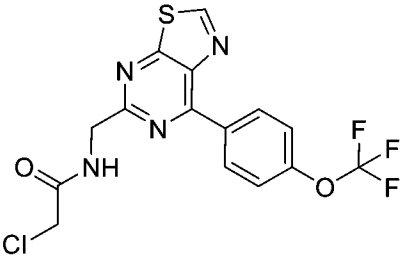
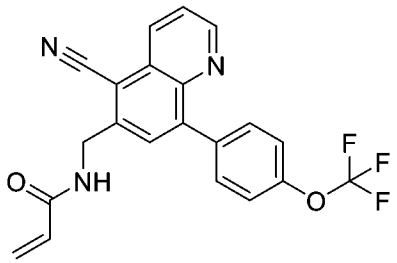
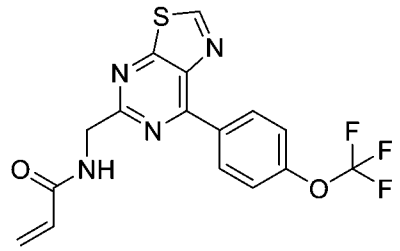
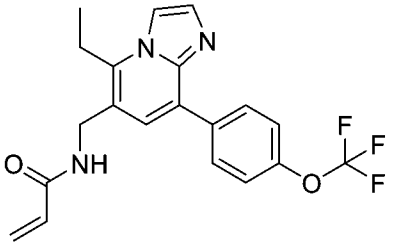
實施例 13.如實施例 1 至 12 中任一項之化合物，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。

實施例 14.如實施例 13 之化合物，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基係選自由以下所組成之群組：


、

、

、

及

。

實施例 15.如實施例 13 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：

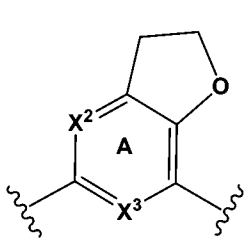
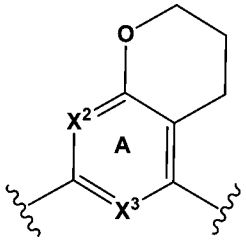

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
，

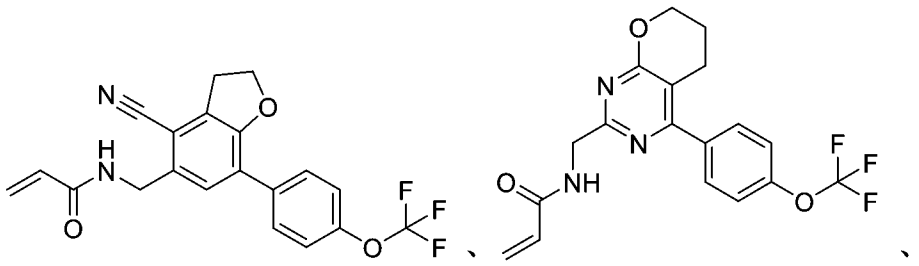
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

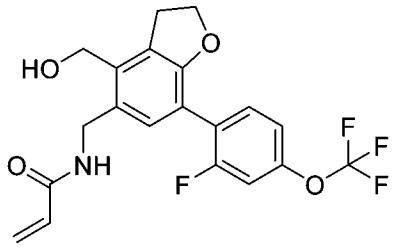
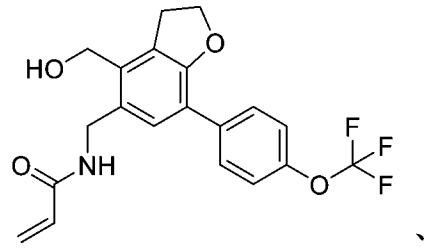
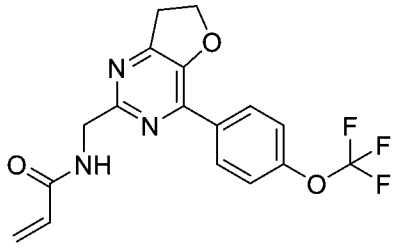
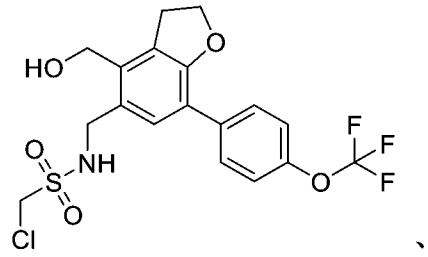
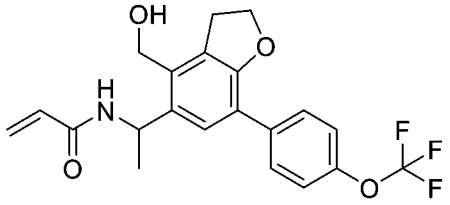
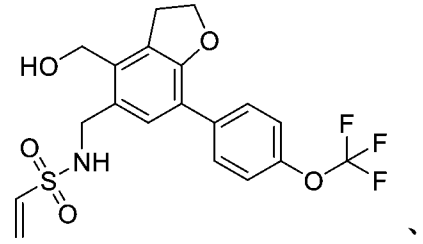
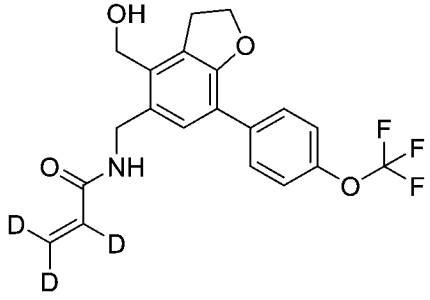
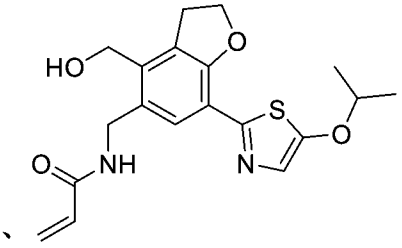
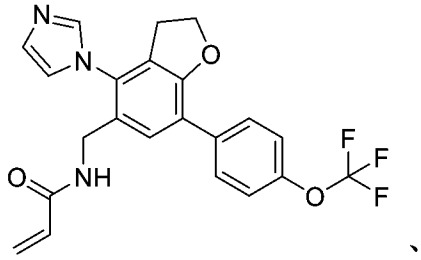
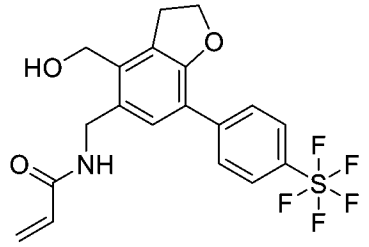
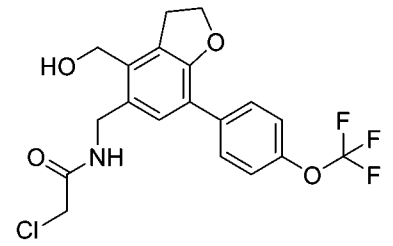
實施例 16.如實施例 1 至 12 中任一項之化合物，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。

實施例 17.如實施例 16 之化合物，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基為


或 
。

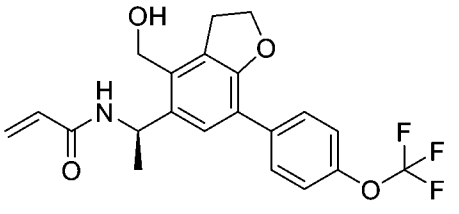
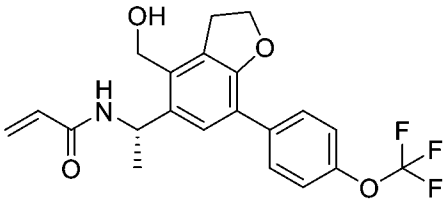
實施例 18.如實施例 17 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

，

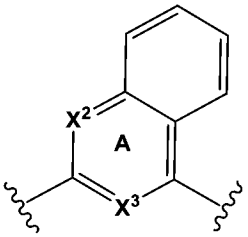
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 19.如實施例 17 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為

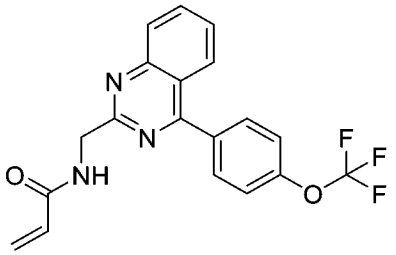

或

，

或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 20.如實施例 1 至 12 中任一項之化合物，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的苯基，

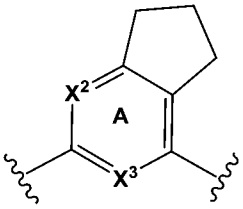

。

實施例 21.如實施例 20 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為

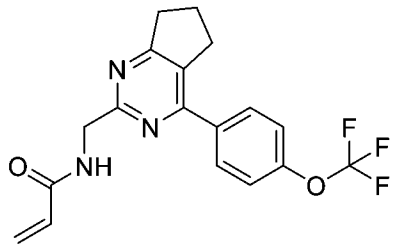

，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 22.如實施例 1 至 12 中任一項之化合物，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 C_{5-6} 環烷基，


。

實施例 23.如實施例 22 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為



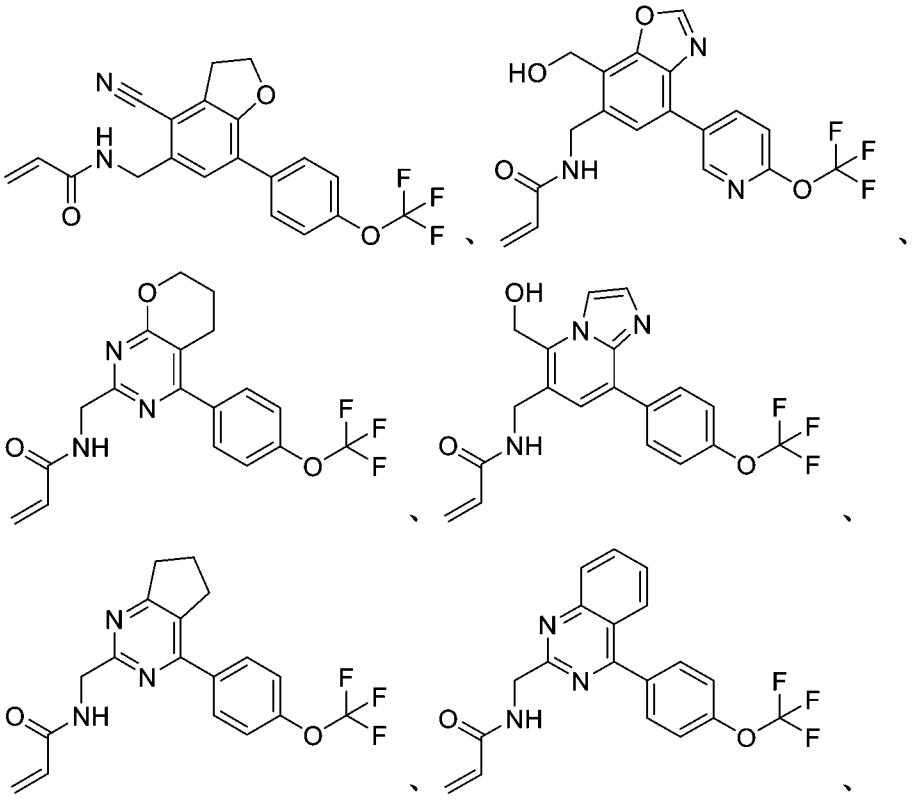
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

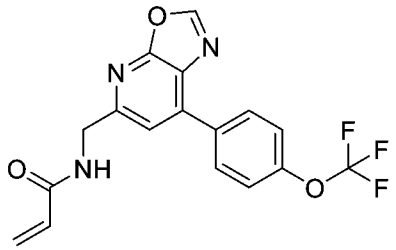
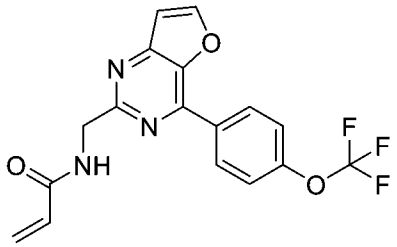
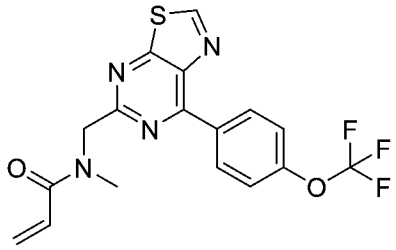
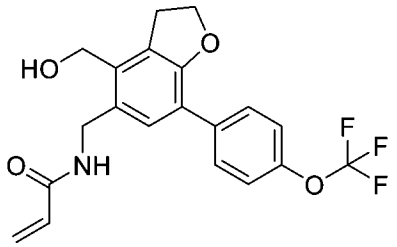
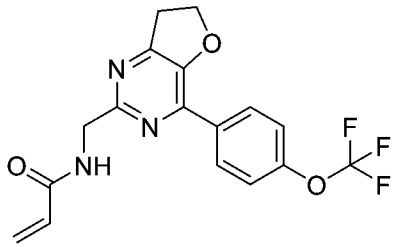
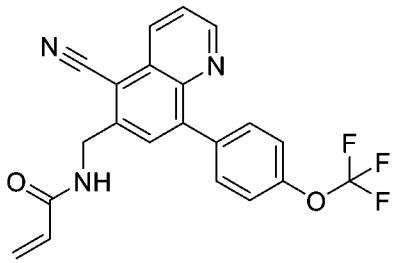
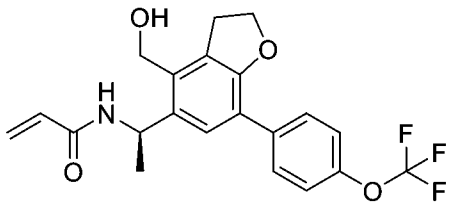
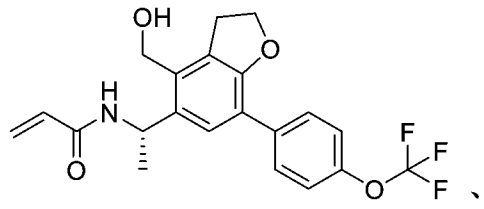
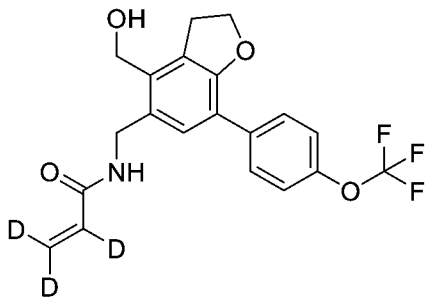
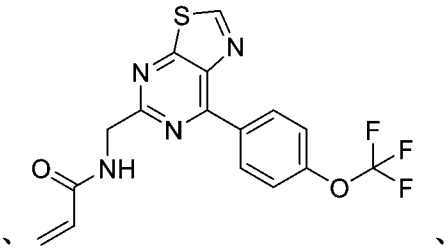
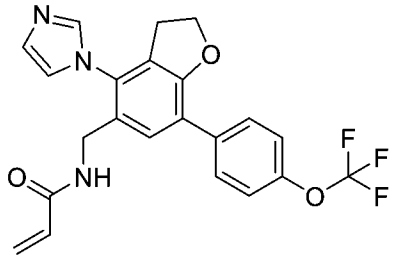
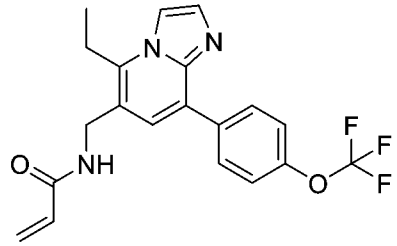
實施例 24.如實施例 1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；且

B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，　其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 25.如實施例 24 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：




、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
，

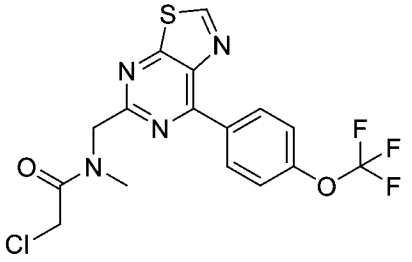
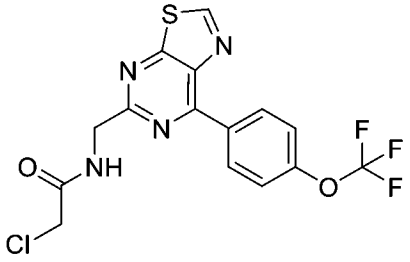
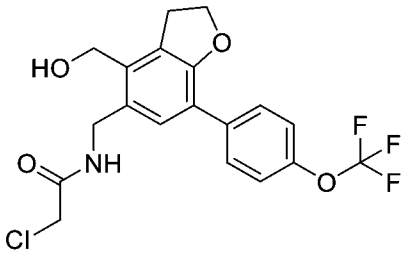
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 26.如實施例 1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為-C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基，

B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

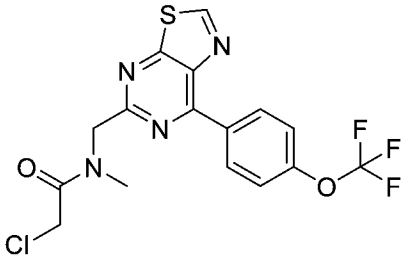
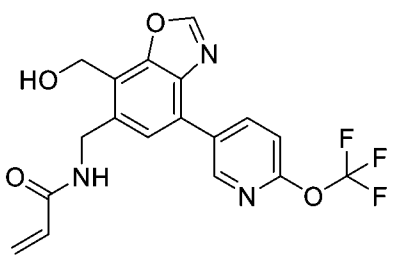
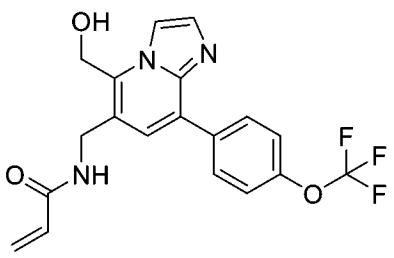
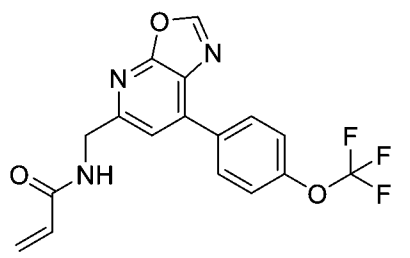
實施例 27.如實施例 26 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：

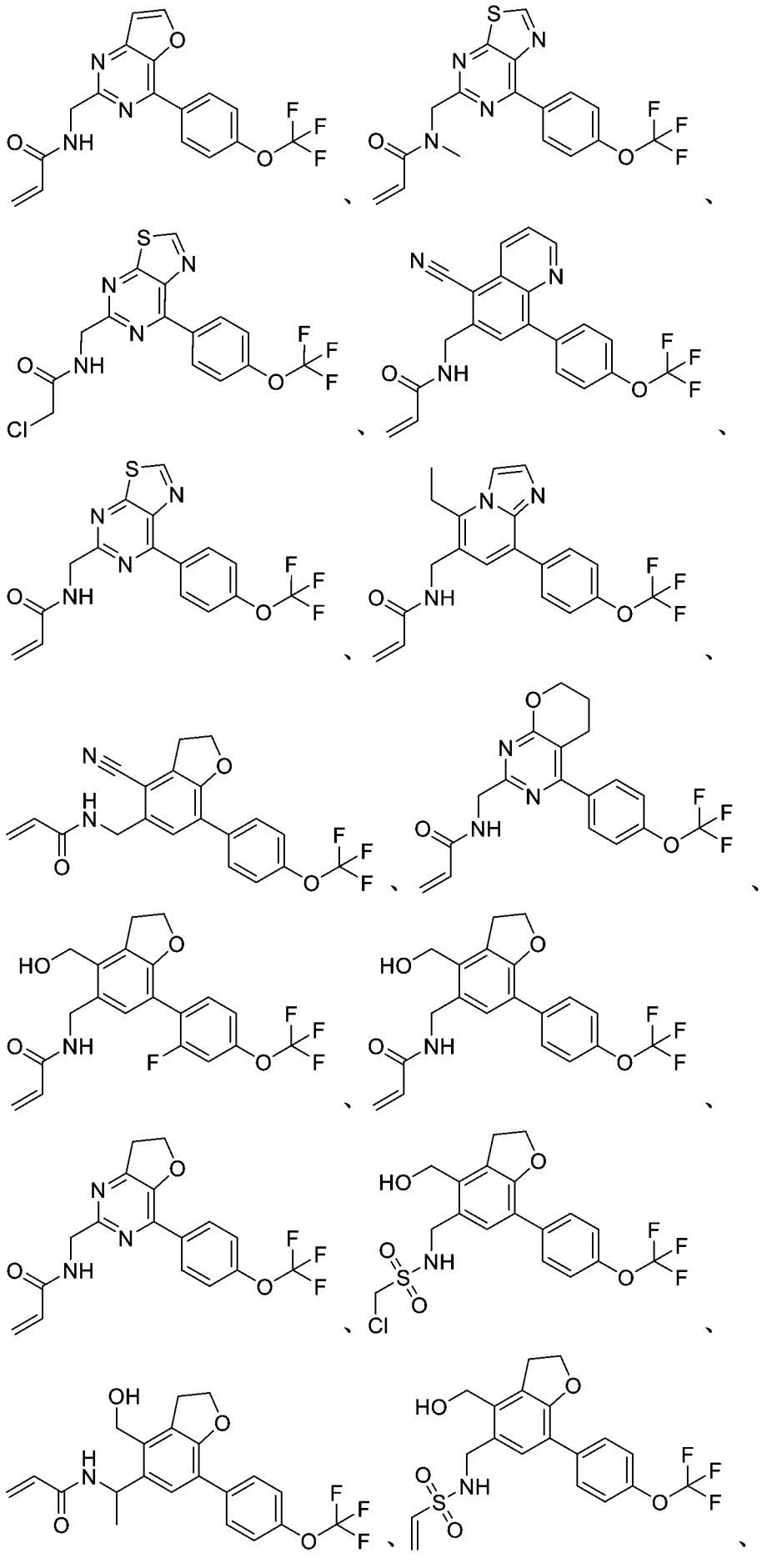

、

及

，

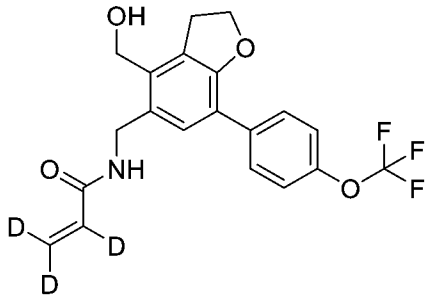
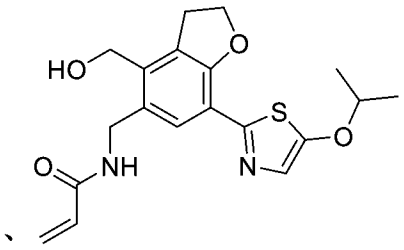
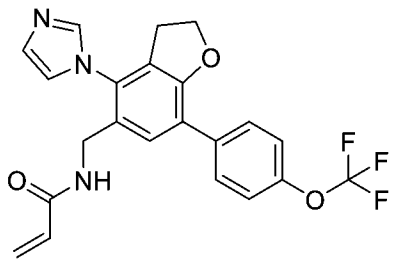
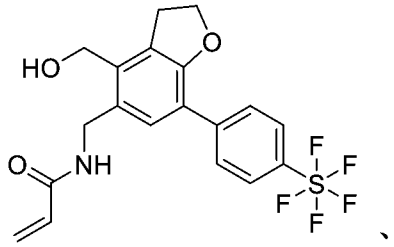
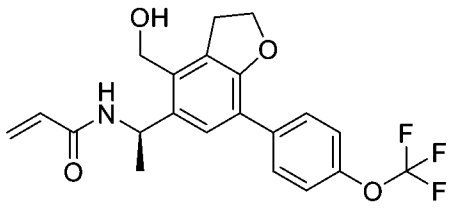
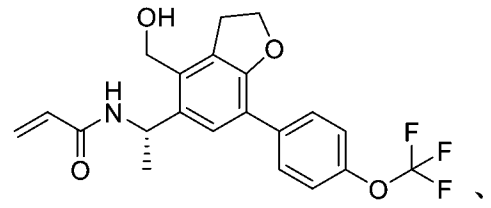
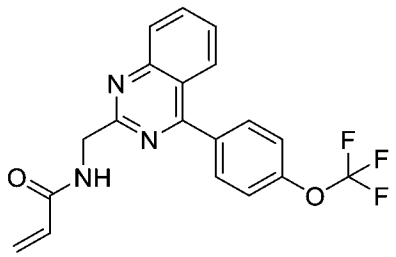
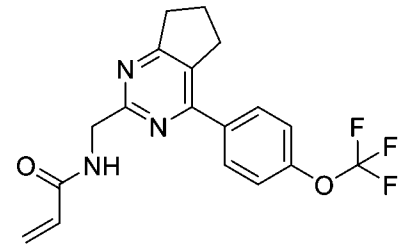
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 28.如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H。

實施例 29.如實施例 1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：


、

、

、

、




、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 30.一種醫藥組成物，其包含 (i) 如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及 (ii) 醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

實施例 31. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

實施例 32. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病（單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性）、急性 T 細胞白血病、

基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化（異生現象及化生現象）、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、伊文氏肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴性白血病、淋巴瘤（霍奇金氏及非霍奇金氏）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增殖性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓癌、骨髓細胞性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中腺癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性多紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤（癌及肉瘤）、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

實施例 33. 一種治療哺乳動物癌症之方法，其包含向該哺乳動物投予如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

實施例 34. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

實施例 35. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防由 TEAD 活性所介導之疾病或病症。

實施例 36. 如實施例 35 所使用之化合物，其中疾病或病症為聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病（單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化（異生現象及化生現象）、胚胎性癌、、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、伊文氏肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴性白血病、淋巴瘤（霍奇金氏及非霍奇金氏）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增殖性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓癌、骨髓細胞性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中腺癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性多紅血

球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤（癌及肉瘤）、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

實施例 37. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，在製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物上之用途。

實施例 38. 如實施例 33 之用途，其中疾病或病症為聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病（單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化（異生現象及化生現象）、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、伊文氏肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴性白血病、淋巴瘤（霍奇金氏及非霍奇金氏）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增殖性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓癌、骨髓細胞性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中

腺癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性多紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤（癌及肉瘤）、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

實施例 39. 一種調節 TEAD 活性之方法，其包含使 TEAD 接觸如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

實施例 40. 一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症之方法，其包含向該哺乳動物投予如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 41. 如實施例 40 之方法，其中該疾病或病症為聽覺神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病（單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化（異生現象及化生現象）、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、伊文氏肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、

淋巴性白血病、淋巴瘤（霍奇金氏及非霍奇金氏）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增殖性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓癌、骨髓細胞性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中腺癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性多紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤（癌及肉瘤）、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

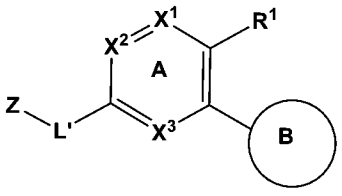
實施例 42. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，在調節 TEAD 活性上之用途。

實施例 43. 一種如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，在治療及/或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症上之用途。

實施例 44. 如實施例 43 之用途，其中疾病或病症為聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓細胞性白血病（單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化（異生現象及化生現象）、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食

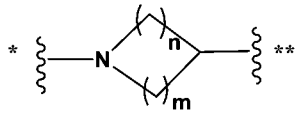
道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、伊文氏肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴性白血病、淋巴瘤（霍奇金氏及非霍奇金氏）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增殖性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓癌、骨髓細胞性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中腺癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性多紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤（癌及肉瘤）、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

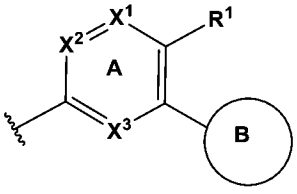
實施例 A1. 一種式 (II-AB) 化合物：



(II-AB)，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 係選自由 *-N(R^3)-L-** 及 

所組成之群組，其中 * 表示與 Z 的接附點，且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，其中

R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 –OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$、$-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

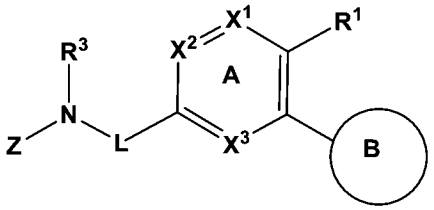
L 為視情況經一個或多個 C_{1-6} 烷基取代的亞甲基；以及

n 及 m 為 1；或 n 及 m 為 2；

條件是 當 1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 2) X^2 或 X^3 為 N 時，

式 (II-B) 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基。

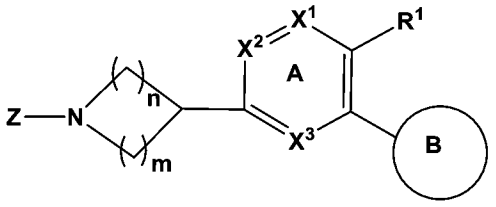
實施例 A2. 如實施例 A1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-A) 化合物：



(II-A)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 A3. 如實施例 A1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-B) 化合物：



(II-B)

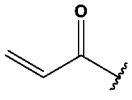
或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 A4. 如實施例 A1 至 A3 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；或 ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

實施例 A5. 如實施例 A4 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。

實施例 A6. 如實施例 A5 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘及鹵基之取代基取代的乙烯基。

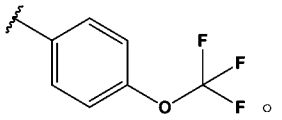
實施例 A7. 如實施例 A6 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

實施例 A8. 如實施例 A5 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 

。

實施例 A9. 如實施例 A1 至 A8 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 A10. 如實施例 A1 至 A9 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵甲氧基。

實施例 11. 如實施例 A1 至 A10 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為  。

實施例 A12. 如實施例 A1 至 A8 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 A13.如實施例 A1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；且

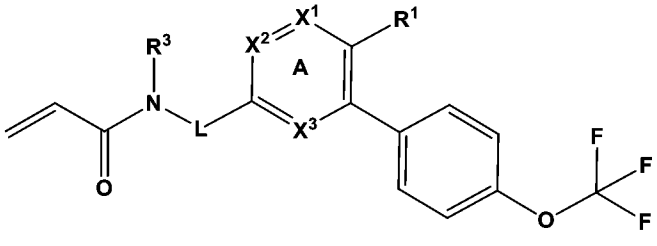
B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

實施例 A14.如實施例 A1 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基，

B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

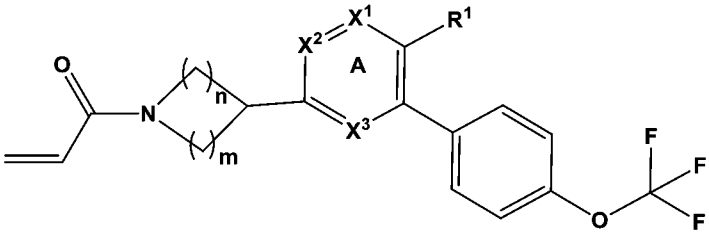
實施例 A15. 如實施例 A2 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-A-20) 化合物



(II-A-20)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 A16. 如實施例 A3 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-B-18) 化合物



(II-B-18)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 A17. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H。

實施例 A18. 如實施例 A1 至 A17 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 為 C 或 N；

X^2 為 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

X^3 為 N 或 CH。

實施例 A19. 如實施例 A1 至 A18 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^3 中之一者為 N。

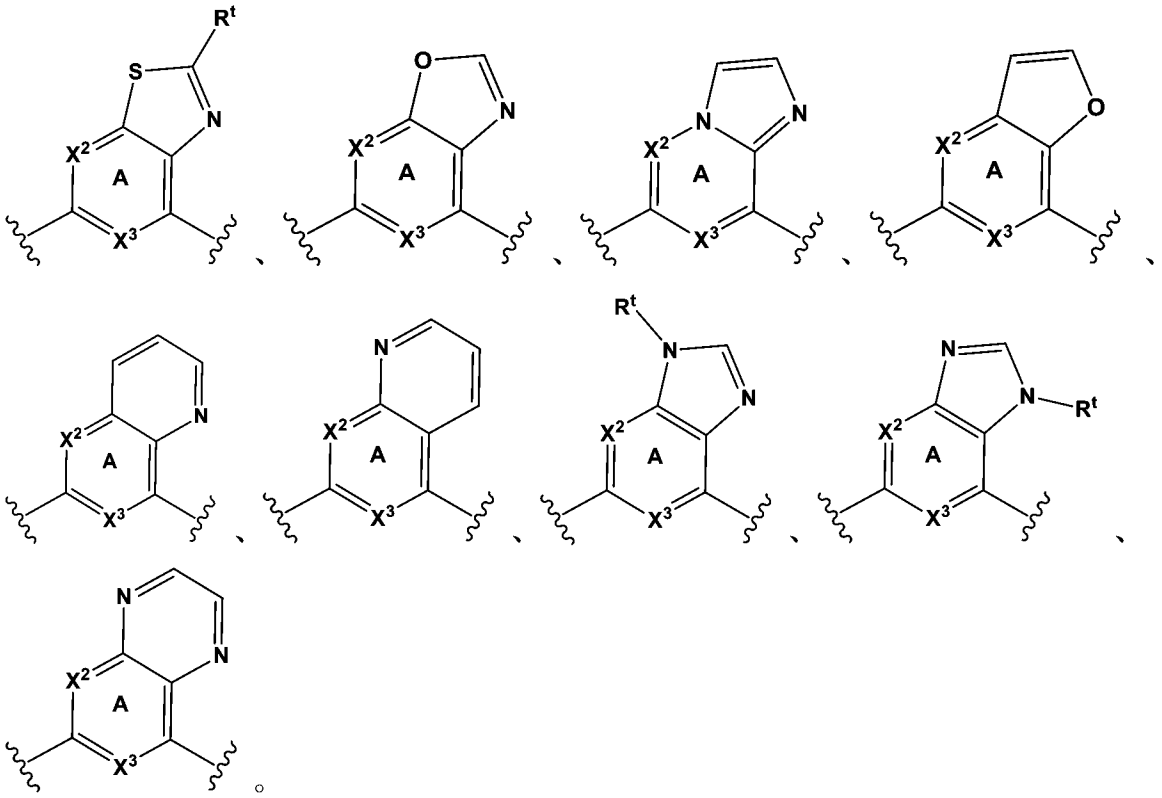
實施例 A20. 如實施例 A1 至 A18 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 且 X^3 為 CH。

實施例 A21. 如實施例 A1 至 A20 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 $C_{1\text{-}15}$ 烷基、5 員至 15 員雜芳基、-CN 或 $C_{1\text{-}15}$ 烷氧基。

實施例 A22. 如實施例 A1 至 A18 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C；X^2 為 N；且 X^3 為 N 或 CH。

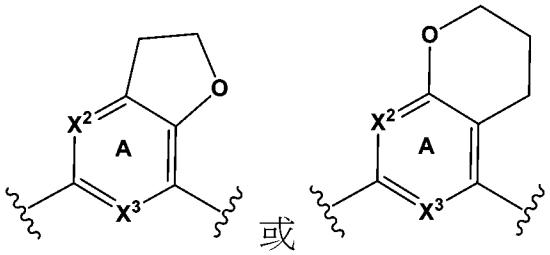
實施例 A23. 如實施例 A1 至 A22 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基。

實施例 A24. 如實施例 A23 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基係選自由以下所組成之群組：

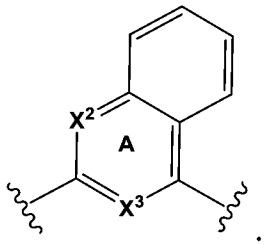


實施例 A25.　如實施例 A1 至 A22 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。

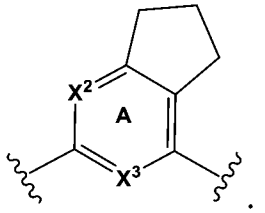
實施例 A26.　如實施例 A25 之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基為



實施例 A27.　如實施例 A1 至 A18 及 A20 至 A22 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的苯基，



實施例 A28. 如實施例 A1 至 A1 至 A18 及 A20 至 A22 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 C_{5-6} 環烷基，



實施例 A29. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物，或其立體異構物或互變異構物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

實施例 A30. 一種醫藥組成物，其包含 (i) 如實施例 A1 至 A29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，及 (ii) 醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

實施例 A31. 一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

實施例 A32. 一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病 (單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性)、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓細胞性 (顆粒球性) 白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化 (發育不良及化

生)、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板過多症、Ewing 肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤 (霍奇金氏及非霍奇金氏)、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增生性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中線癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實性瘤 (癌及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆斯瘤。

實施例 A33. 一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

實施例 A34. 一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

實施例 A35. 一種如實施例 A1 至 A29 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。

實施例 A36.　一種治療哺乳動物的癌症之方法，其包含向該哺乳動物投予一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

實施例 A37.　一種調節 TEAD 活性之方法，其包含使 TEAD 與一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

實施例 A38.　一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症之方法，其包含向該哺乳動物投予如實施例 A1 至 A29 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

實施例 A39.　一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於調節 TEAD 活性。

實施例 A40.　一種如實施例 A1 至 A29 中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於治療及/或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

化合物之製備

【0454】一般方案及實例中詳述的以下合成反應方案僅為可合成本揭示之化合物（或其實施例或方面）的一些方法的說明。可以對該等合成反應方案進行各種修改，並且將向已經參考本申請中包含之揭示的本領域技術人員提出建議。

【0455】用於製備這些化合物的起始材料及試劑通常可從商業供應商（例如 Aldrich Chemical Co.）處獲得，或藉由本領域技術人員已知的方法按照以下文獻中所述之程序來製備，該等參考文獻例如：*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*；Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15；

Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals；及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40。

【0456】 如果需要，合成反應方案之起始材料及中間體可使用習知技術進行分離及純化，該等技術包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析等。該等材料可使用習知手段進行表徵，包括物理常數和譜圖資料。

【0457】 除非有相反之說明，否則本文所述之反應較佳的是在惰性環境下在大氣壓下於 -78°C 至約 150°C、更佳的是約 0°C 至約 125°C 的反應溫度範圍內進行。

【0458】 儘管本文示出並描述了某些示例性實施例，但本揭示內容之化合物（或其實施例或態樣）可根據本文一般性描述的方法及/或藉由本領域普通技術人員可用的方法使用合適的起始材料來製備。

【0459】 中間體及最終化合物藉由急速層析法及/或逆相製備型 HPLC（高效能液相層析法）及/或超臨界流體層析法及/或製備型薄層層析法 (Prep TLC) 進行純化。

【0460】 質譜法 (MS) 使用 (1) Sciex 15 質譜儀以 ES+ 模式進行，或 (2) Shimadzu 液相層析-質譜法 (LCMS) 2020 質譜儀以 ESI+ 模式進行。除非另有說明，否則質譜資料一般僅表示母離子。在有說明的情況下，提供特定中間體或化合物的 MS 或 HRMS 資料。

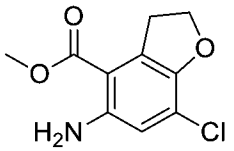
【0461】 核磁共振譜法 (NMR) 使用 (1) Bruker AV III 300 NMR 波譜儀、(2) Bruker AV III 400 NMR 波譜儀或 (3) Bruker AV III 500 NMR 波譜儀並參考四甲基矽烷進行。在有說明的情況下，提供特定中間體或化合物的 NMR 資料。

【0462】所有涉及對空氣敏感的試劑的反應均在惰性環境下進行。除非另有說明，否則試劑均按自商業供應商處獲得之原樣使用。

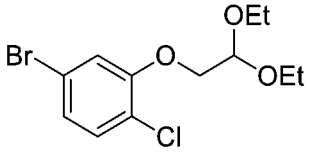
【0463】以下一般型方案用於製備所揭示之化合物、中間體及其醫藥上可接受之鹽。所揭示之化合物及中間體可使用標準有機合成技術由可商購的起始材料及試劑來製備。應當理解的是，在所揭示之化合物及中間體的製備中採用的合成程序將取決於化合物或中間體中存在的特定取代基，並且可能需要作為有機合成中標準操作的各種保護、去保護及轉化步驟，但這些步驟在以下一般方案中可能未予說明。亦應理解，以下任何一般方案中所示之任意步驟皆可以任何組合及任何化學上可行的順序使用，以獲得所需之中間體或所揭示之化合物。

合成程序

中間體 1：5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



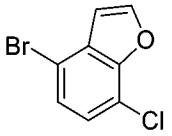
步驟 1：4-溴-1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯



【0464】用 5-溴-2-氯-苯酚 (90.0 g, 433.8 mmol)、K_2CO_3 (90 g, 650.8 mmol) 及 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷 (94.0 g, 477.2 mmol) 於 DMF (900 mL) 中之混合物充填反應燒瓶，並於 135°C 攪拌 16 小時。將反應混合物濃縮並用乙酸乙酯 (1 L) 稀釋，用鹽水 (1 L × 5) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (140.0 g, 99%)。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz,

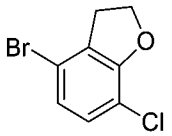
1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

步驟 2：4-溴-7-氯苯并呋喃



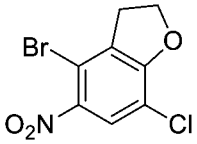
【0465】將 4-溴-1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯 (140.0 g, 432.6 mmol) 及 PPA (140 g) 於甲苯 (1.4 L) 中之反應混合物於 110°C 攪拌 5 小時。將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅並用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（100% 石油醚）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (44.0 g, 44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)。

步驟 3：4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃



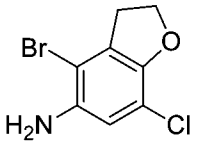
【0466】將 Rh/C (10.0 g, 95.0 mmol) 及 4-溴-7-氯苯并呋喃 (44.0 g, 190 mmol) 於 EtOH (440 mL) 中之混合物在 H_2 (15 psi) 下於室溫攪拌 2 小時。過濾反應並濃縮濾液。藉由矽膠層析法（100% 石油醚）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (33.0 g, 74%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 4：4-溴-7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



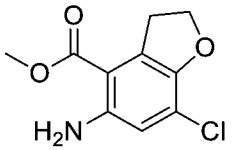
【0467】 於 0°C 向 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃 (30.0 g, 128.5 mmol) 於 TFA (300 mL) 中之混合物中緩慢地逐滴添加 HNO_3 (11.4 mL, 257.0 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將反應混合物用 NaOH 水溶液淬滅，混合物用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (27.0 g, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.97 (s, 1H), 4.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 5：4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



【0468】 向 4-溴-7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃 (20.0 g, 72 mmol) 於 MeOH (200 mL) 中之溶液中添加鐵粉 (20.0 g, 360 mmol) 及 HOAc (21 mL, 360 mmol)。將反應混合物於 60°C 攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並*在真空中*濃縮濾液。將殘餘物溶解於水 (300 mL) 中並藉由 2M NaOH 水溶液調節至 pH = 8。將混合物用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (17.0 g, 95%)。將粗產物直接用於下一步驟而不經進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.61 (s, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 247.8 $(M+H)^+$。

步驟 6：5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯

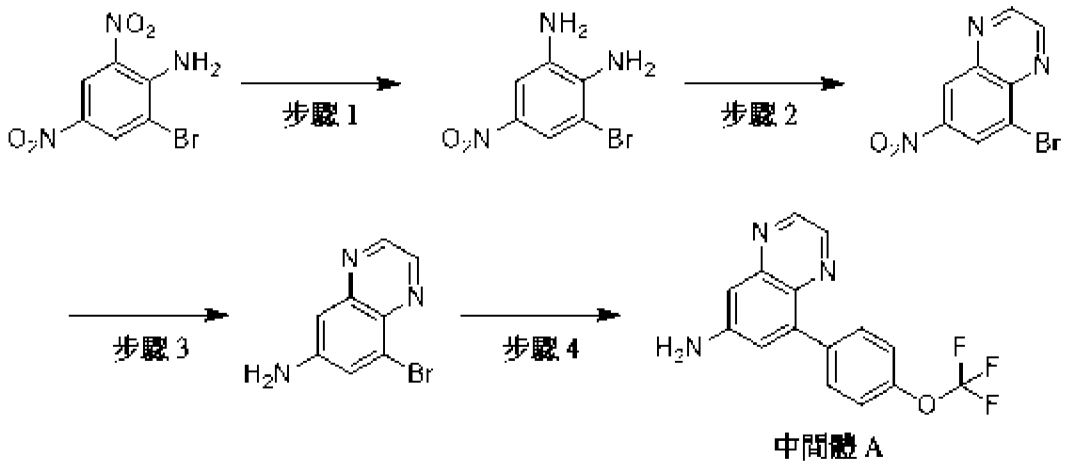


【0469】 將 $Pd(OAc)_2$ (1.5 g, 6.8 mmol)、Na_2CO_3 (22.0 g, 205 mmol)、4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (17.0 g, 68 mmol) 及 Xantphos (4.0 g, 6.8 mmol) 於

DMF (100 mL) 及 MeOH (100 mL) 中之溶液於 100°C 在 CO (15 psi) 下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並將濾液在真空下濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.2 g, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.54 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

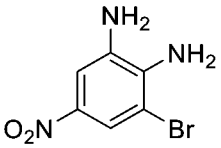
中間體 A

8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺



中間體 A

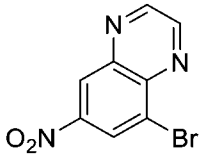
步驟 1：3-溴-5-硝基苯-1,2-二胺



【0470】將 NH_4Cl (26.95 g, 503.78 mmol) 及硫 (16.15 g, 503.78 mmol) 於 120 mL 水及 480 mL 乙醇之混合物中之混合物在氮氣下於 100°C 攪拌 1 小時。將溶液添加至 2-溴-4,6-二硝基苯胺 (120.0 g, 457.98 mmol) 及 $Na_2S{\cdot}9H_2O$ (110.0 g, 457.98 mmol) 於乙醇 (480 mL) 及水 (840 mL) 中之攪拌懸浮液中。將混合物在 80°C 下攪拌 16h。然後歷經 30 分鐘逐滴添加 540 mL 的 2N NaOH 溶液，然後將混合物在 80°C 再攪拌 15 分鐘。冷卻後，將混合物倒入 2N HCl (540 mL)、1 kg 冰及 1 L 水之混合物中，然後將混合物攪拌 15 分鐘以完成反應。將

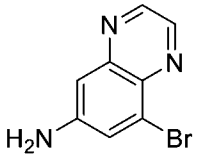
反應混合物過濾，以得到棕色固體狀標題化合物 (100.0 g, 94%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 232.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-溴-7-硝基喹喔啉



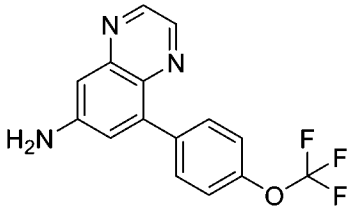
【0471】向 3-溴-5-硝基苯-1,2-二胺 (100.0 g, 430.98 mmol) 於水 (2 L) 中之混合物中添加 40% 乙二醛水溶液 (98.87 mL, 861.96 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 4 小時。冷卻至 10°C 後。將沉澱物過濾並用水 (200 mL × 2) 洗滌。將濾餅在減壓下乾燥，以得到銹色固體狀標題化合物 (100.0 g，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 254.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：8-溴喹喔啉-6-胺



【0472】向 5-溴-7-硝基喹喔啉 (400.0 g, 1.57 mol) 於乙醇 (1.5 L) 及水 (1.0 L) 中之混合物中添加鐵 (440 g, 7.87 mol) 及 NH_4Cl (422 g, 7.87 mol)。將混合物在 90°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾餅用乙酸乙酯 (1.5 L) 洗滌。將濾液濃縮並將殘餘物用水 (5.0 L) 稀釋並過濾，以得到黃色固體狀標題化合物 (300.0 g, 85%)。LCMS (ESI)：*m/z* 223.8 $(M+H)^+$。

步驟 4：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺

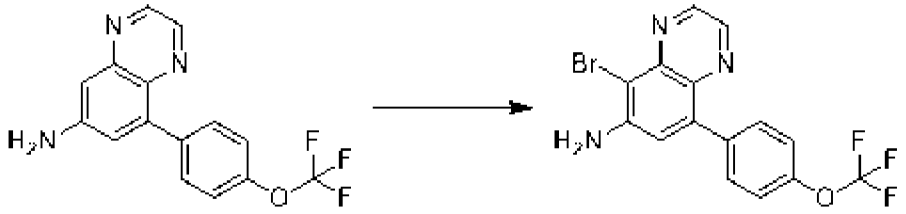


【0473】將 8-溴喹喔啉-6-胺 (200.0 g, 892.62 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (26.13 g, 35.7 mmol)、K_2CO_3 (370.11 g，2.68 mol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基) (183.82 g,

892.62 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1500 mL) 及水 (400 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (1 L) 稀釋，用乙酸乙酯 (1.5 L × 2) 萃取，並用飽和鹽水 (1 L) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (200.0 g, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 305.9 $(M+H)^+$。

中間體 B

5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺

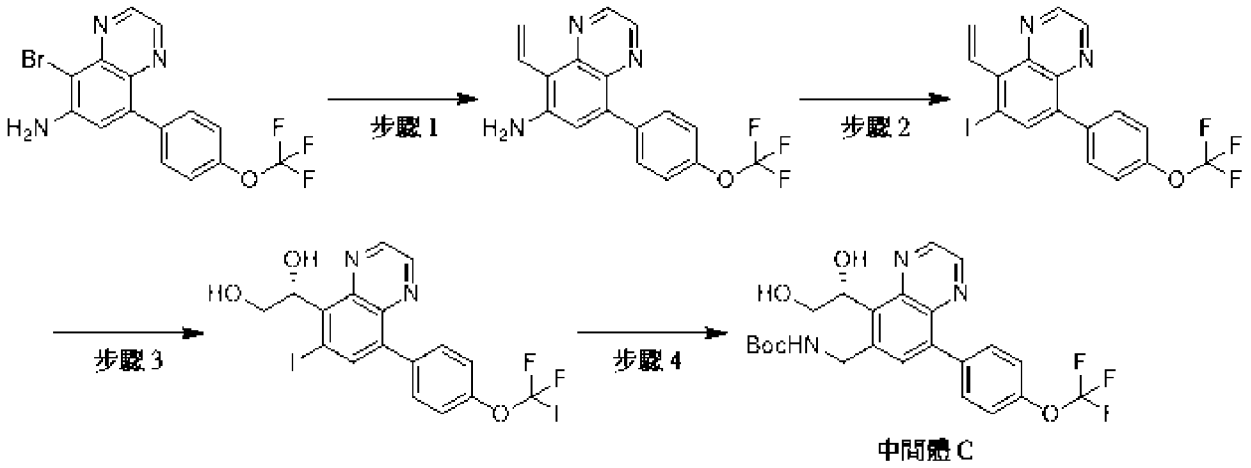


中間體 B

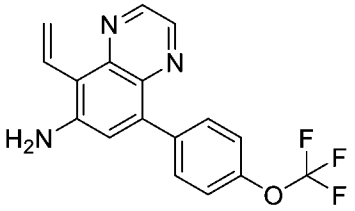
【0474】 於 0°C 向 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (300.0 g, 982.8 mmol) 於 DCM (2.5 L) 中之混合物中添加 NBS (174.92 g, 982.8 mmol)。將所得溶液在 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (1 L) 淬滅並用鹽水 (1 L × 3) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (300.0 g, 80%)。2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 4.83 (s, 2H)。

中間體 C

(*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯

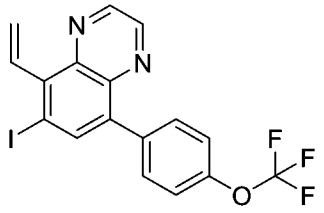


步驟 1：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-胺



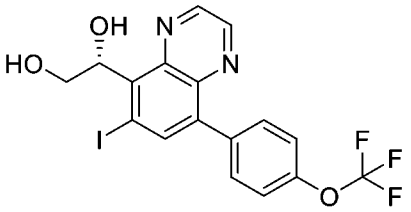
【0475】將 5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (100.0 g, 260.31 mmol)、K_2CO_3 (107.93 g, 780.94 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (7.62 g, 10.41 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (60.14 g, 390.47 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1 L) 及水 (300 mL) 中之溶液於 120°C 在下 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (500 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (1 L × 2) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (70.0 g, 81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 2H), 4.63 (s, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 332.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉



【0476】 在-10°C 向 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-胺 (50.0 g, 150.93 mmol) 於乙腈 (500 mL) 中之溶液中添加 6M HCl (250 mL)。將反應混合物於 -10°C 攪拌 5 分鐘。於 -10°C 逐滴添加 $NaNO_2$ (10.93 g, 158.47 mmol) 於水 (400 mL) 中之溶液，並將反應混合物於 -10°C 攪拌 1 小時。於 -10°C 將 KI (50.11 g, 301.85 mmol) 於水 (200 mL) 中之溶液逐滴添加至反應混合物中，並將溶液在 -10°C 攪拌 30 分鐘。反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，並用乙酸乙酯 (800 x 2 mL) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (23.0 g, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.91 - 8.90 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 442.9 $(M+H)^+$。

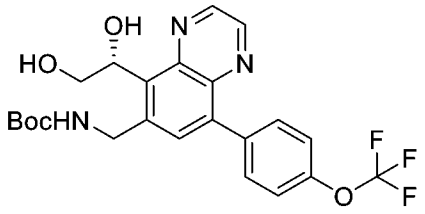
步驟 3：(*R*)-1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



【0477】 將 $K_3Fe(CN)_6$ (478.65 g, 1.09 mol)、甲磺醯胺 (51.63 g, 542.78 mmol)、$K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (2.0 g, 5.43 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (6.34 g, 8.14 mmol) 及 K_2CO_3 (150.03 g，1.09 mol) 於 *t*-BuOH (1.2 L) 及水 (1.2 L) 中之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後於 0°C 將 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉 (240.0 g, 542.78 mmol) 添加至反應混合物中。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用水 (2 L) 稀釋。將沉澱物過濾並用水 (2 L) 洗滌，以得到白色固體狀標題化合物 (220.0 g, 85%)。2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4

Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 477.0 $(M+H)^+$。

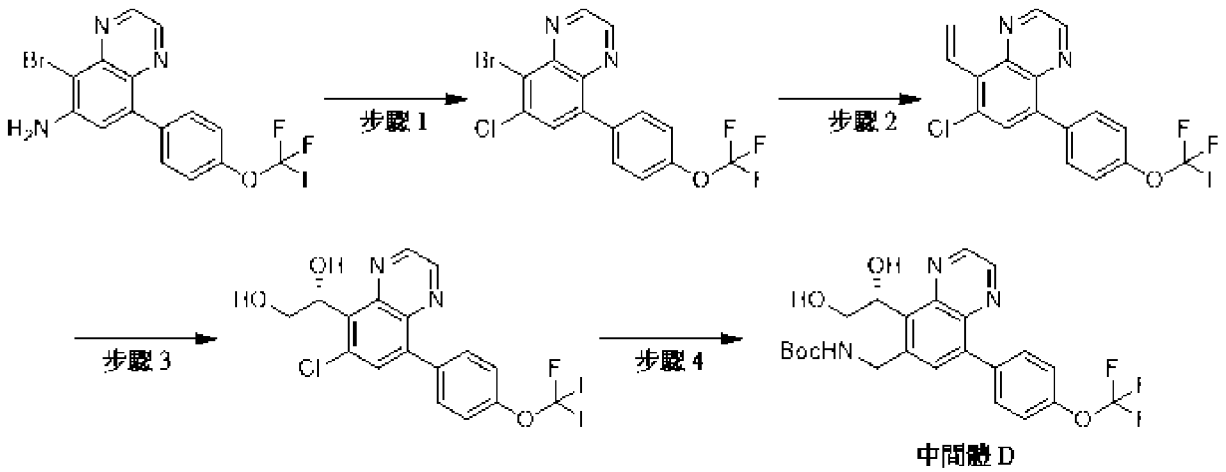
步驟 4：(*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



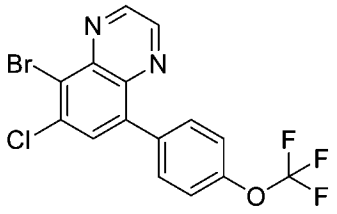
【0478】將 (*R*)-1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (11.0 g, 23.1 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (8.21 g, 34.65 mmol)、Cs_2CO_3 (22.58g,69.3 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (0.93 g, 1.39 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 及水 (20 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 稀釋並用水 (500 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 10% 甲醇) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (9.0 g, 81%)。LCMS (ESI)：*m/z* 480.2 $(M+H)^+$。

中間體 D

(*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯

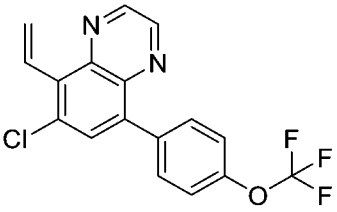


步驟 1：5-溴-6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉



【0479】 於室溫向 5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (50.0 g, 130.16 mmol)、TBAC (36.17 g, 130.16 mmol) 及 $CuCl_2$ (17.5 g, 130.16 mmol) 於乙腈 (1.0 L) 中之混合物中添加 *t*-BuONO (13.42 g, 130.16 mmol)。然後將反應於 60°C 攪拌 16 小時。將溶液濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (37.0 g, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.04 - 9.01 (m, 1H), 8.93 - 8.90 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 402.9 $(M+H)^+$。

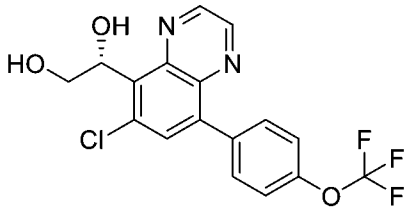
步驟 2：6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉



【0480】 將 5-溴-6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉 (100.0 g, 247.78 mmol)、K_2CO_3 (85.61 g, 619.46 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (57.24 g, 371.67 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (9.07 g, 12.39 mmol) 於 1,4-二噁烷

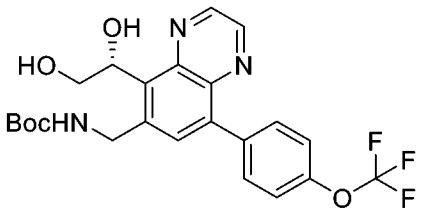
(1.0 L) 及水 (300 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 3 小時。混合物用乙酸乙酯 (1 L) 稀釋並用水 (500 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (73.0 g, 84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 6.35 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 351.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：(*R*)-1-(6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



【0481】將 K_2CO_3 (57.53 g, 416.29 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (3.24 g, 4.16 mmol)、甲磺醯胺 (19.8 g, 208.14 mmol)、$K_3Fe(CN)_6$ (137.06 g, 416.29 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (770 mg，2.08 mmol) 於 *t*-BuOH (1 L) 及水 (800 mL) 中之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後於 0°C 將 6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉 (73.0 g, 208.14 mmol) 添加至反應混合物中。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用水 (1 L) 稀釋。將沉澱物過濾並用水 (500 mL × 2) 洗滌。將濾餅在減壓下乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (58.0 g, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.03 - 9.02 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 2H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 385.1 $(M+H)^+$。

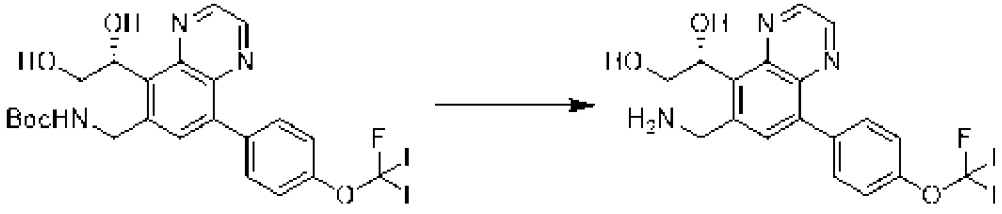
步驟 4：(*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0482】將 (*R*)-1-(6-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (58.0 g, 150.75 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (37.53 g, 158.29 mmol)、Cs_2CO_3 (147.35 g, 452.25 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (2.02 g, 3.02 mmol) 於 1,4-二噁烷 (600 mL) 及水 (100 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯 (1 L) 稀釋並用水 (500 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 10% 甲醇) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (40.0 g, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 480.2 $(M+H)^+$。

中間體 E

(*R*)-1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



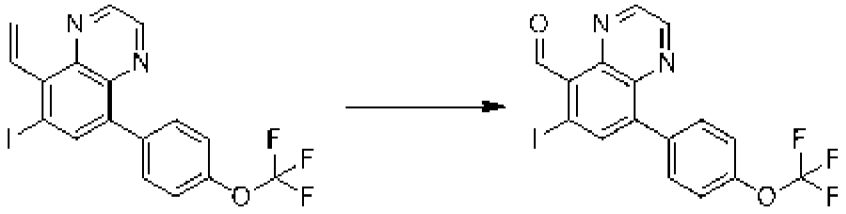
中間體 E

【0483】於 0°C 向 (*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (100.0 g, 208.57 mmol) 於 THF (1 L) 中之溶液中逐滴添加濃 HCl (250 mL)。然後將反應於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (100

mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH=8。混合物用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (75.0 g，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 380.2 $(M+H)^+$。

中間體 F

6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲醛

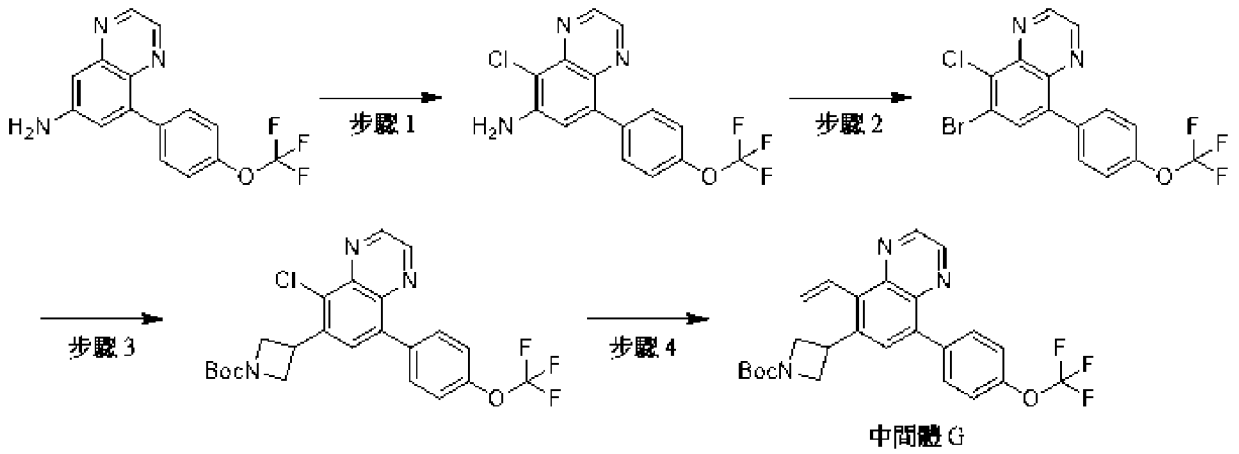


中間體 F

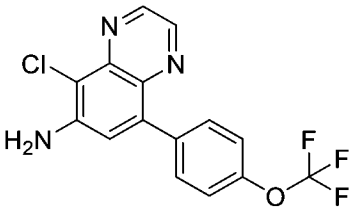
【0484】 於 0°C 向 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉 (200 mg, 0.44 mmol) 於 THF (2 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物中添加 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (17 mg, 0.04 mmol) 及 $NaIO_4$ (474 mg, 2.21 mmol)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用飽和亞硫酸鈉 (20 mL) 淬滅。然後，反應混合物用乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋，用鹽水 (60 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 10 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (150 mg, 75%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 11.13 (s, 1H), 9.02 - 9.00 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

中間體 G

3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯

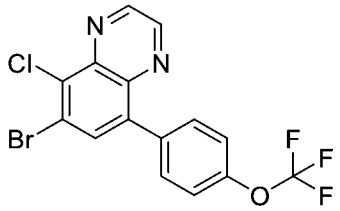


步驟 1：5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺



【0485】 於 0°C 向 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (5.0 g, 16.38 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中添加 NCS (2.19 g, 16.38 mmol)。將所得溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘。混合物用水 (100 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (5.5 g, 99%)。LCMS (ESI)：*m/z* 339.9 $(M+H)^+$。

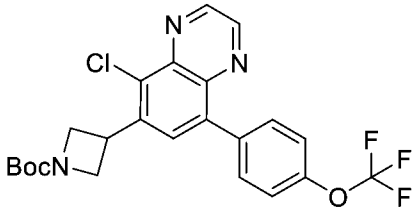
步驟 2：6-溴-5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉



【0486】 於室溫向 5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (5.6 g, 16.49 mmol)、$CuBr_2$ (3.68 g, 16.49 mmol) 及 TBAB (5.31 g, 16.49 mmol) 於乙腈 (200 mL) 中之混合物中添加亞硝酸三級丁酯 (1.96 mL, 16.49 mmol)。將反應於 60°C 攪拌 3 小時。將反應濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中

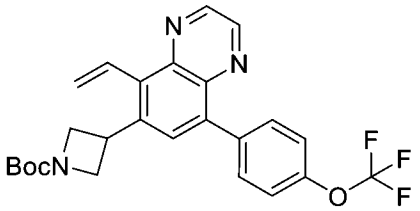
之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5.2 g, 78%)。LCMS (ESI)：*m/z* 402.8 $(M+H)^+$。

步驟 3：3-(5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0487】將 6-溴-5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉 (500 mg, 1.35 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (480 mg, 2.03 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (15 mg, 0.01 mmol)、$NiCl_2$·glyme (30 mg, 0.14 mmol)、TTMSS (0.5 mL, 1.63 mmol)、Na_2CO_3 (359 mg, 3.39 mmol) 及 dtbbpy (55 mg, 0.20 mmol) 於 DME (30 mL) 中之混合物密封並從手套箱中取出，在以風扇冷卻下用 72W Blue_LED 燈條照射 16 小時。將混合物在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 16% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (180 mg, 28%)。LCMS (ESI)：*m/z* 480.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯

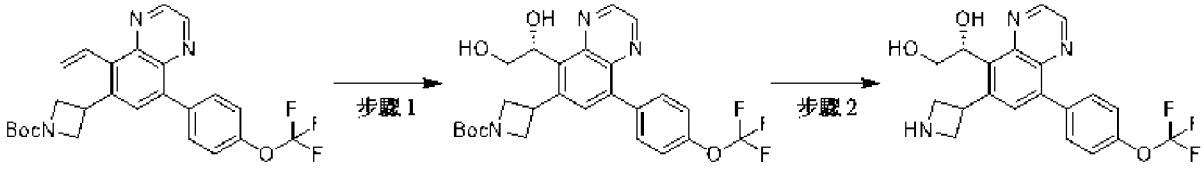


【0488】將 3-(5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.8 g, 3.43 mmol)、Xphos (164 mg, 0.34 mmol)、Xphos Pd G_2 (270 mg, 0.34 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (2.33 mL, 10.30 mmol) 及 K_3PO_4 (2.19 g, 10.30 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 2 小時。濃縮混合物。殘餘物藉由管柱層析法

在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 16% 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色油狀標題化合物 (1.4 g, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 5.85 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

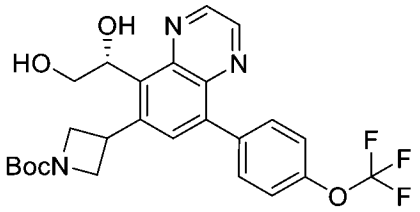
中間體 H

(*R*)-1-(6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



中間體 H

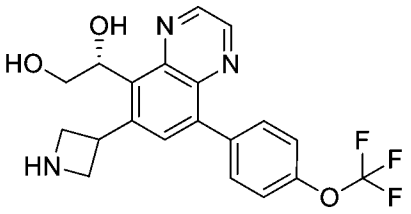
步驟 1：(*R*)-3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0489】將 K_2CO_3 (469 mg, 3.39 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (66 mg, 0.08 mmol)、甲磺醯胺 (161 mg, 1.7 mmol)、$K_3Fe(CN)_6$ (1.12 g, 3.39 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (6 mg，0.02 mmol) 於 2-甲基丙-2-醇 (200 mL) 及水 (200 mL) 中之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後於 0°C 將 3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (800 mg, 1.7 mmol) 添加至反應混合物中。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (20 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇) 純

化，以得到棕色固體狀標題化合物 (600 mg, 70%)。LCMS (ESI)：*m/z* 506.1 $(M+H)^+$。

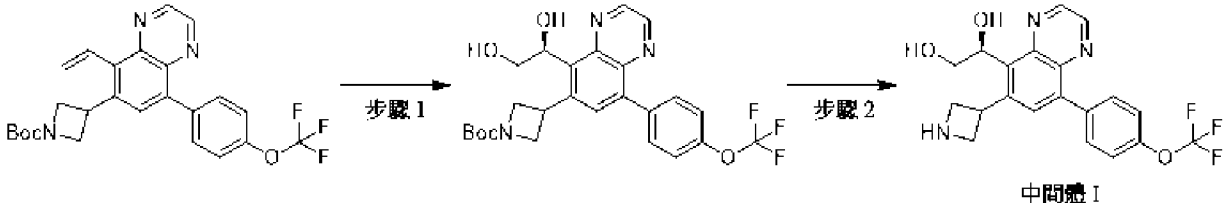
步驟 2：(*R*)-1-(6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



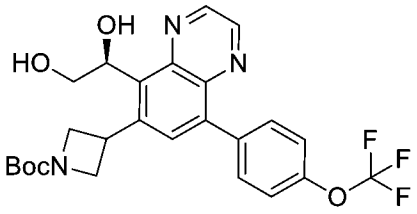
【0490】將 (*R*)-3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.19 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 1 小時。混合物用水 (100 mL) 淬滅，然後用 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至 8，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合併之有機層用水 (150 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (450 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.2 $(M+H)^+$。

中間體 I

(*S*)-1-(6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇

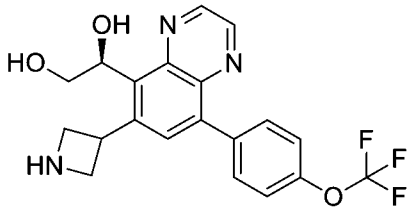


步驟 1：(*S*)-3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0491】將 K_2CO_3 (469 mg, 3.39 mmol)、$(DHQ)_2PHAL$ (66 mg, 0.08 mmol)、甲磺醯胺 (162 mg, 1.7 mmol)、$K_3Fe(CN)_6$ (1.12 g, 3.39 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (7 mg, 0.02 mmol) 於 2-甲基丙-2-醇 (200 mL) 及水 (200 mL) 中之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後，於 0°C 將 3-(8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (800 mg, 1.7 mmol) 添加至反應混合物中。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 5% 甲醇) 純化，以得到棕色固體標題化合物 (800 mg, 93%)。LCMS (ESI)：*m/z* 506.2 $(M+H)^+$

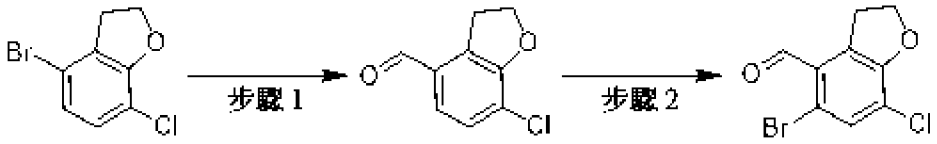
步驟 2：(*S*)-1-(6-(四氫吖啶-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



【0492】將 (*S*)-3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (800 mg, 1.58 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 1 小時。混合物用水 (100 mL) 淬滅，然後用 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至 8。溶液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋並用水 (100 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (600 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.2 $(M+H)^+$。

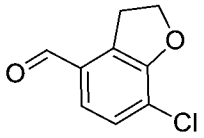
中間體 J

5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛



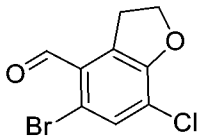
中間體 J

步驟 1：7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛



【0493】 於 -70°C 向 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃 (10.0 g, 42.8 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加 *n*-BuLi (於己烷中之 2.5 M 溶液，10.0 mL，51.4 mmol)。將溶液於 -70°C 攪拌 1 小時。然後向反應混合物中添加 DMF (3.2 g, 85.6 mmol)，並將溶液於 -70°C 攪拌 1 小時。混合物用 NH_4Cl (100 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，並用水 (200 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5.5 g, 70%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.01 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 2：5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛

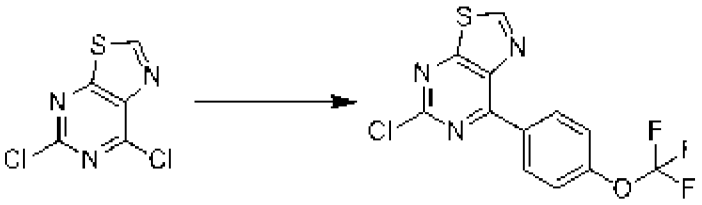


【0494】 於 0°C 向 7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛 (4.7 g, 25.8 mmol) 於 AcOH (40 mL) 中之溶液中逐滴添加 Br_2 (2.0 mL, 38.8 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅並過濾。過濾後，濾餅用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ (200 mL) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到白

色固體狀標題化合物 (4.1 g, 60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.76 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

中間體 K

5-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶

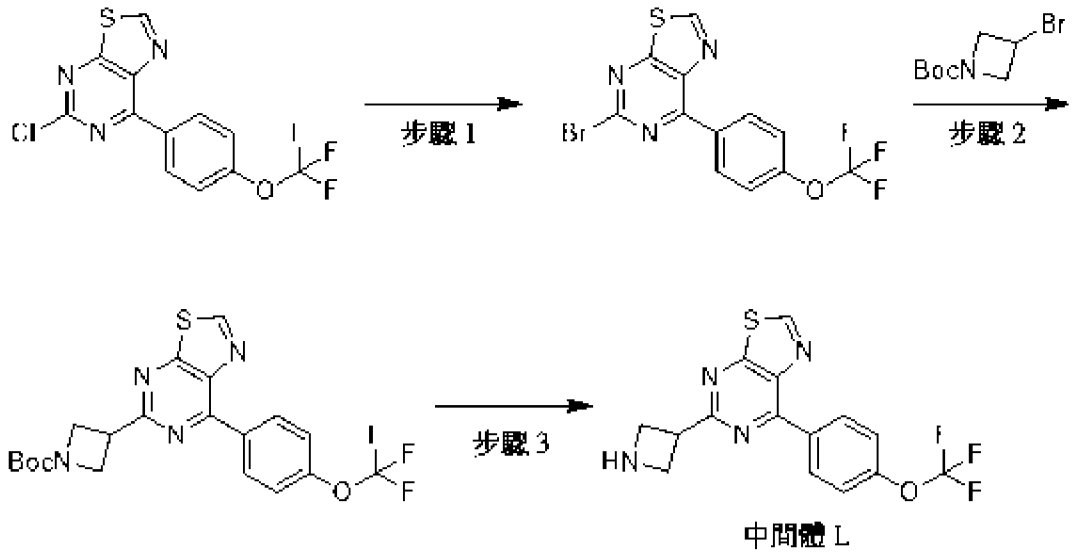


中間體 K

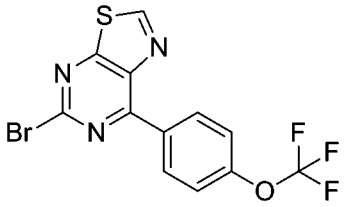
【0495】將 K_3PO_4 (1.03 g, 4.85 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (550 mg, 2.67 mmol)、5,7-二氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (500 mg, 2.43 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (178 mg, 0.24 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.30 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 10 分鐘。混合物用水 (30 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (30 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (450 mg, 56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.16 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 332.0 $(M+H)^+$。

中間體 L

5-(四氫吖唉-3-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶

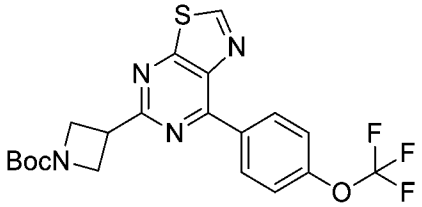


步驟 1：5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



【0496】將 5-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (2.0 g, 6.03 mmol) 於 HOAc 中之 33% HBr (15 mL) 中之溶液在 80°C 攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (2.1 g, 93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.70 (s, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 375.7 $(M+H)^+$。

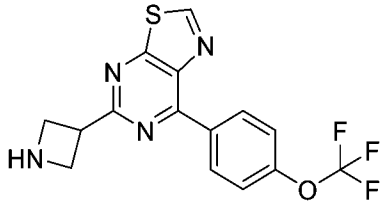
步驟 2：3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯



【0497】在手套箱中，向 3-溴四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯 (189 mg, 0.80 mmol)、5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (200 mg, 0.53 mmol) 於

DME (10 mL) 中之混合物中添加 Na_2CO_3 (141 mg, 1.33mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (6 mg, 0.01 mmol) 及 TTMSS (159 mg, 0.64 mmol)。於室溫，在手套箱中，將 $NiCl_2$·glyme (12 mg, 0.05 mmol) 及 dtbbpy (22 mg, 0.08 mmol) 於 DME (4 mL) 中之溶液添加至該混合物中。將反應混合物在 Lumidox 篩選套組下於室溫攪拌 16 小時。溶液用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於石油醚中之 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (100 mg, 42%)，2D-NMR 證實。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.16 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 - 4.40 (m, 4H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 1.49 (m, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 397.1 $(M+H-56)^+$。

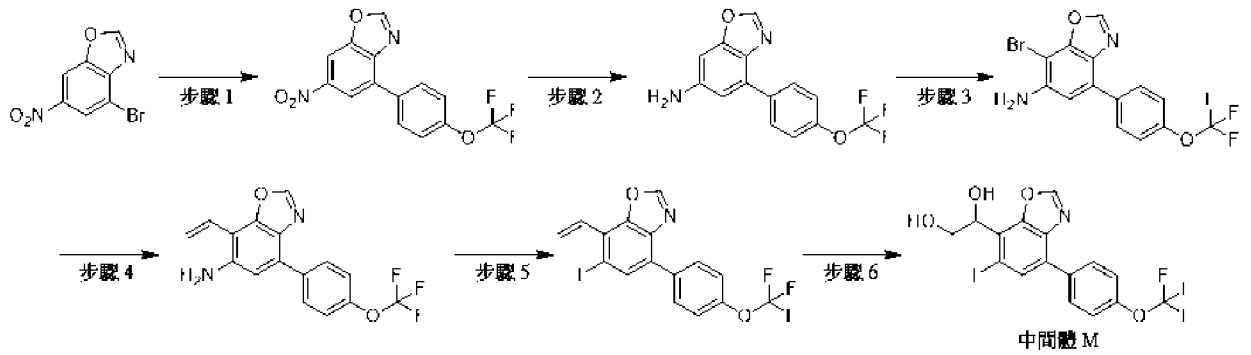
步驟 3：5-(四氫吖唉-3-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



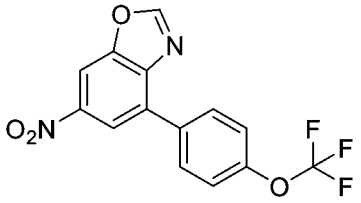
【0498】 於 0°C 向 3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (90 mg, 0.20 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之混合物添加 TFA (0.2 mL)，將所得混合物於室溫攪拌 2 小時。反應用氨 (1 mL) 淬滅。將混合物在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (70 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：m/z 353.1 $(M+H)^+$。

中間體 M

1-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇

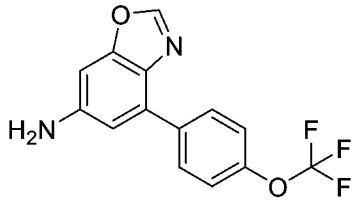


步驟 1：6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑



【0499】將 4-溴-6-硝基苯并[*d*]噁唑 (5.0 g, 20.58 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.51 g, 2.06 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (5.08 g, 24.69 mmol) 及 Na_2CO_3 (4.36 g, 41.15 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 80°C 攪拌 3 小時。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.5 g, 37%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.54 - 8.51 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 325.0 $(M+H)^+$。

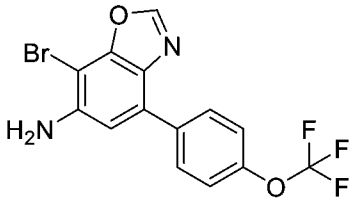
步驟 2：4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺



【0500】將 6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑 (2.8 g, 8.64 mmol) 及 10% Pd/C (92 mg, 0.86 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之混合物在 H_2 (15 psi) 下於室溫攪拌 16 小時。將反應過濾並在真空下濃縮濾液，以得到黑色固體狀標題化

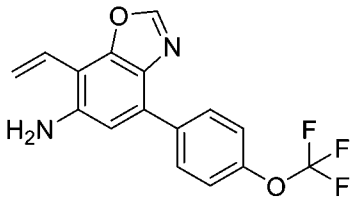
合物 (2.52 g，粗製品)。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。LCMS (ESI)：*m/z* 295.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：7-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺



【0501】 於 -15°C 向 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺 (1.5 g, 5.1 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加 NBS (908 mg, 5.1 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液，添加後，將所得溶液於 -15°C 攪拌 5 分鐘。反應用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到藍色固體狀標題化合物 (1.7 g, 89%)。2D-NMR 證實該化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.74 (s, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 373.0 $(M+H)^+$。

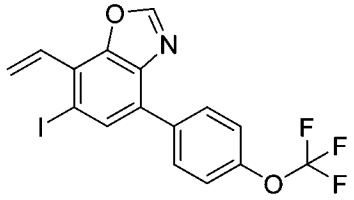
步驟 4：4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑-6-胺



【0502】 向 7-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺 (10.0 g, 26.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (150 mL) 中之溶液中添加三丁基(乙烯基)錫烷 (15.67 mL, 53.6 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (6.19 g, 5.36 mmol)。將混合物於 110°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋並用鹽水 (200 mL × 3) 洗滌。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化

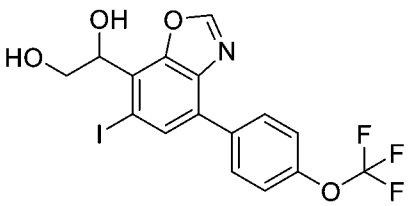
合物 (4.6 g, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 17.6, 11.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 320.9 $(M+H)^+$。

步驟 5：6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑



【0503】於 0°C 向 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑-6-胺 (2.0 g, 6.24 mmol) 於乙腈 (15 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (1.04 mL, 12.49 mmol)，並將反應混合物在 0°C 攪拌 5 分鐘。於 0°C 向其逐滴添加 $NaNO_2$ (453 mg, 6.56 mmol) 於水 (2 mL) 中之溶液，並將反應混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘。反應混合物變成澄清的淡黃色溶液。於 0°C 將 KI (2.07 g, 12.49 mmol) 於水 (2 mL) 中之溶液逐滴添加至反應混合物中。然後將溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應混合物用冷水 (100 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 15% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (895 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.88 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 17.6, 11.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 431.9 $(M+H)^+$。

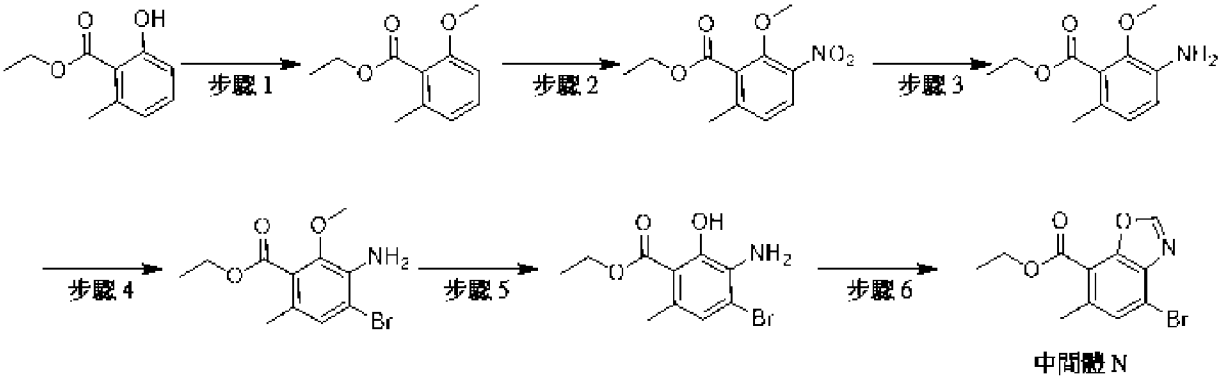
步驟 6：1-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇



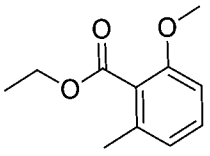
【0504】 於室溫向 6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑 (1.5 g, 3.48 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (129 mg, 0.35 mmol) 於 THF (15 mL) 及水 (3 mL) 中之溶液中添加 NMO (530 mg，4.52 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，用水 (100 mL × 2) 及鹽水 (100 mL × 2) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g, 68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 466.0 $(M+H)^+$。

中間體 N

4-溴-6-甲基苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



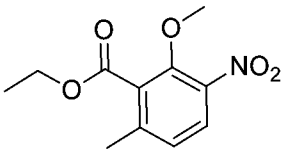
步驟 1：2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



【0505】 向經攪拌的 2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯 (40.0 g, 222.0 mmol) 於丙酮 (400 mL) 中之溶液中添加 Na_2CO_3 (60.0 g, 444.0 mmol) 及 MeI (68.5 mL, 1.11 mol)。將反應混合物於 60°C 在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。將反應混合物倒入冰水 (1 L) 中。混合物用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液 (500 mL × 3) 及鹽水 (500 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到

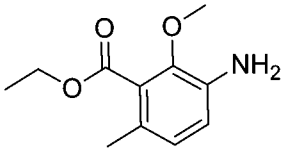
標題化合物 (40.0 g, 93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 195.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：2-甲氧基-6-甲基-3-硝基苯甲酸乙酯



【0506】於 -10°C 向 2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (1.0 g, 5.15 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (30 mL) 中之溶液中添加 $HNMO_3$ (0.46 mL, 6.18 mmol)，將所得溶液於 -10°C 攪拌 2 小時。反應混合物用冰水 (100 mL) 淬滅並藉由 2M NaOH 水溶液調節至 pH = 8。溶液用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，並且經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10 % 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (700 mg, 57%)。注意：位置異構物 (6-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯甲酸乙酯) 可以藉由管柱去除。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

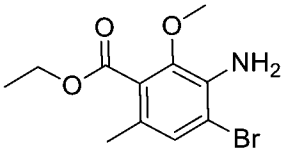
步驟 3：3-胺基-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



【0507】將 2-甲氧基-6-甲基-3-硝基苯甲酸乙酯 (20.0 g, 83.7 mmol) 及 10% Pd/C (4.5 g, 42.0 mmol) 於乙醇 (200 mL) 中之溶液在 H_2 (15 psi) 下於室溫攪拌 16 小時。過濾反應混合物。將濾液濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物

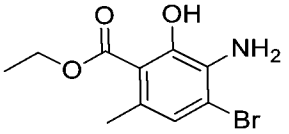
(15.0 g, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.81 - 6.74 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4：3-胺基-4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



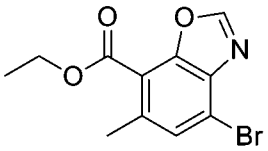
【0508】於 0°C 向 3-胺基-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (12.5 g, 59.6 mmol) 於 DCM (150 mL) 中之混合物中添加 NBS (10.0 g, 60 mmol)。將反應溶液於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (15.0 g, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.08 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：3-胺基-4-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯



【0509】於 -78°C 向 3-胺基-4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (8.0 g, 28.0 mmol) 於 DCM (120 mL) 中之溶液中添加 BBr_3 (2.7 mL, 28.0 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液。將混合物於 -78°C 攪拌 2 小時。混合物用 H_2O (300 mL) 淬滅，然後用 2M NaOH 將溶液之 pH 調節至 8。然後，溶液用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮濾液。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (15.0 g, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.85 (s, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

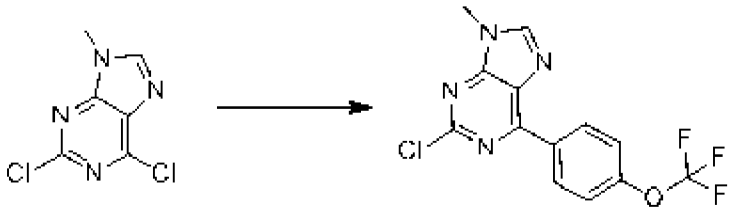
步驟 6：4-溴-6-甲基苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



【0510】將 3-胺基-4-溴-2-羥基-6-甲基-苯甲酸乙酯 (900 mg, 3.28 mmol)、三甲氧基甲烷 (20 mL, 182.81 mmol) 及一水合對甲苯磺酸 (62 mg, 0.33 mmol) 中之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。濃縮反應混合物。殘餘物用急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.17 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 284.0 $(M+H)^+$。

中間體 O

2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤

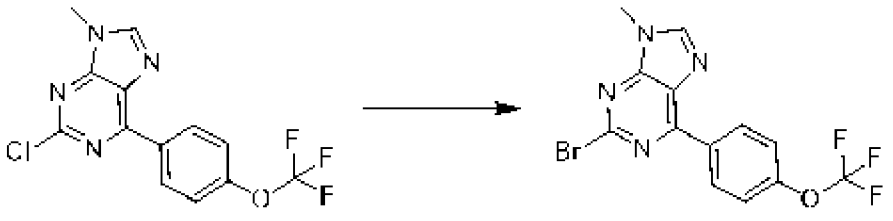


中間體 O

【0511】將 $Pd(dppf)Cl_2$ (5.41g, 7.39 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (15.21 g, 73.88 mmol)、K_3PO_4 (31.37 g, 147.76 mmol) 及 2,6-二氯-9-甲基-9*H*-嘌呤 (15.0 g, 73.88 mmol) 於 1,4-二噁烷 (150 mL) 及水 (15 mL) 中之溶液在 N_2 環境下於 80°C 攪拌 4 小時。混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (500 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (21.0 g, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 328.9 $(M+H)^+$。

中間體 P

2-溴-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤

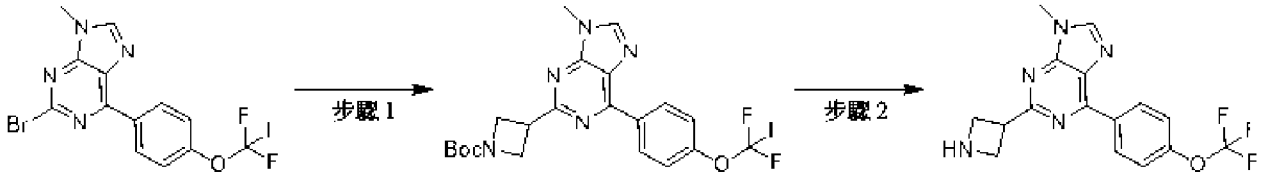


中間體 P

【0512】將 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (600 mg, 1.83 mmol) 及 33% HBr 於乙酸 (10 mL) 中之溶液於 80°C 攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM (5 mL) 稀釋，將沉澱物過濾並用 DCM (5 mL) 洗滌。將濾餅在真空中乾燥，以得到白色固體狀標題化合物 (650 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 372.8 $(M+H)^+$。

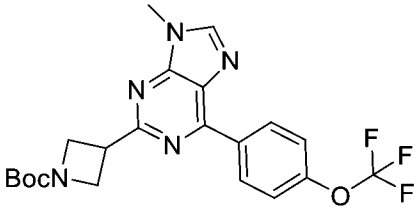
中間體 Q

2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



中間體 Q

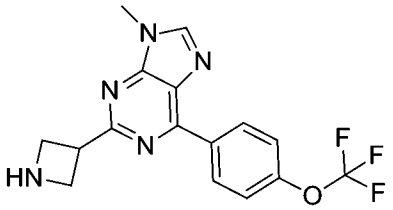
步驟 1：3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0513】在手套箱中，將 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯之 (950 mg, 4.02 mmol)、2-溴-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.0 g, 2.68 mmol)、Na_2CO_3 (710 mg, 6.70 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (30 mg, 0.03 mmol)、TTMSS (800 mg, 3.22 mmol)、$NiCl_2$.glyme (60 mg, 0.27 mmol) 及 dtbbpy (110 mg, 0.40 mmol) 於 DME (5 mL) 中之混合物在 Lumidox 篩選套組下於室溫攪拌

16 小時。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (650 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 450.0 $(M+H)^+$。

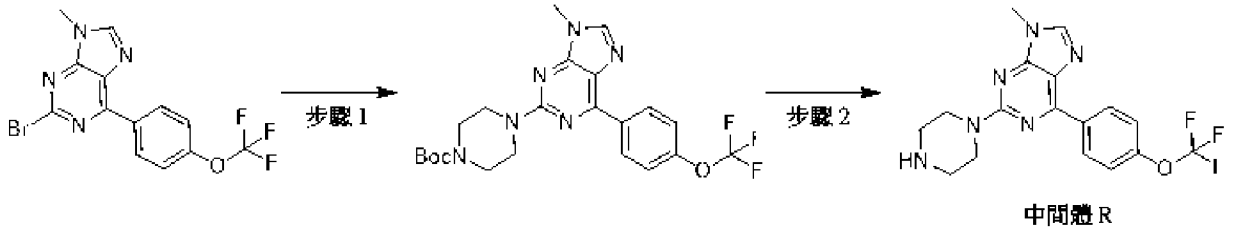
步驟 2：2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



【0514】將 3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.45 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (10 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取，合併之有機層用水 (20 mL x 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到白色固體狀粗製標題化合物 (155 mg，粗製品)。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。LCMS (ESI)：m/z 349.9 $(M+H)^+$。

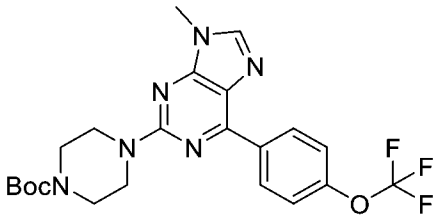
中間體 R

9-甲基-2-(哌啡-1-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



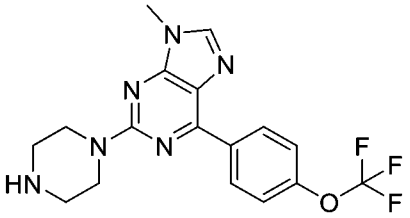
中間體 R

步驟 1：4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯



【0515】向 2-溴-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.0 g, 2.68 mmol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之溶液中添加哌啉-1-甲酸三級丁酯 (749 mg, 4.02 mmol)、Cs_2CO_3 (2.62 g, 8.04 mmol)、RuPhos (187 mg, 0.40 mmol) 及 RuPhos Pd G_2 (112 mg, 0.13 mmol)。將混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，並用水 (30 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50 % 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (600 mg, 47%)。LCMS (ESI)：*m/z* 479.1 $(M+H)^+$。

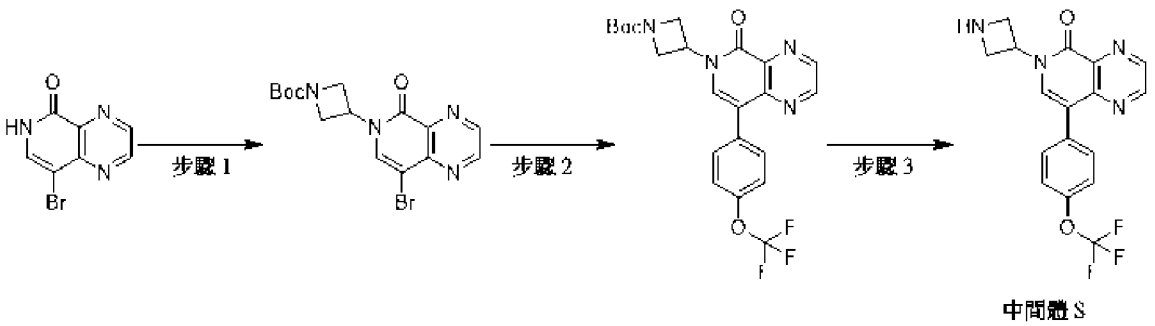
步驟 2：9-甲基-2-(哌啉-1-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 2,2,2-三氟乙酸鹽



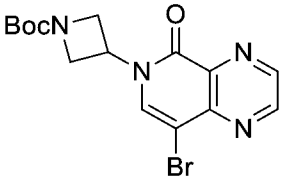
【0516】將 4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.21 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (110 mg) 中之混合物於室溫攪拌 1 小時。將混合物濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (100 mg, 粗製品)。粗製品將直接用於下一步驟。

中間體 S

6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啉-5(6*H*)-酮

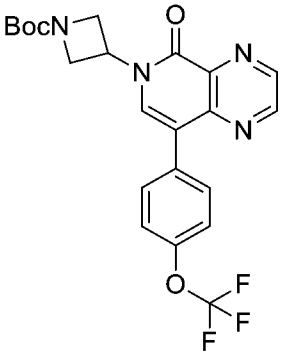


步驟 1：3-(8-溴-5-側氧吡啶并[3,4-*b*]吡啉-6(5*H*)-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



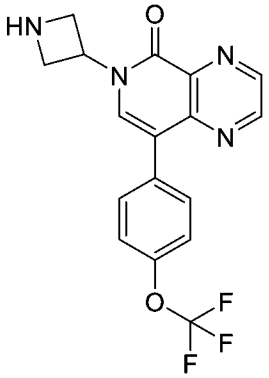
【0517】 於室溫向 8-溴吡啶并[3,4-*b*]吡啉-5(6*H*)-酮 (650 mg, 2.88 mmol) 及 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (1.02 g, 4.31 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.19 g, 8.63 mmol)。將混合物在 N_2 環境下於 80°C 攪拌 12 小時。反應混合物用 H_2O (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (410 mg, 37%)。2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

步驟 2：3-(5-側氧-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啉-6(5*H*)-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0518】向 3-(8-溴-5-側氧吡啶并[3,4-*b*]吡啉-6(5*H*)-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (370 mg, 0.970 mmol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (299 mg, 1.46 mmol) 於二噁烷 (5 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (268 mg, 1.94 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (71 mg, 0.097 mmol)。將混合物在 N_2 環境下於 80°C 攪拌 12 小時。反應混合物用 H_2O (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (370 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

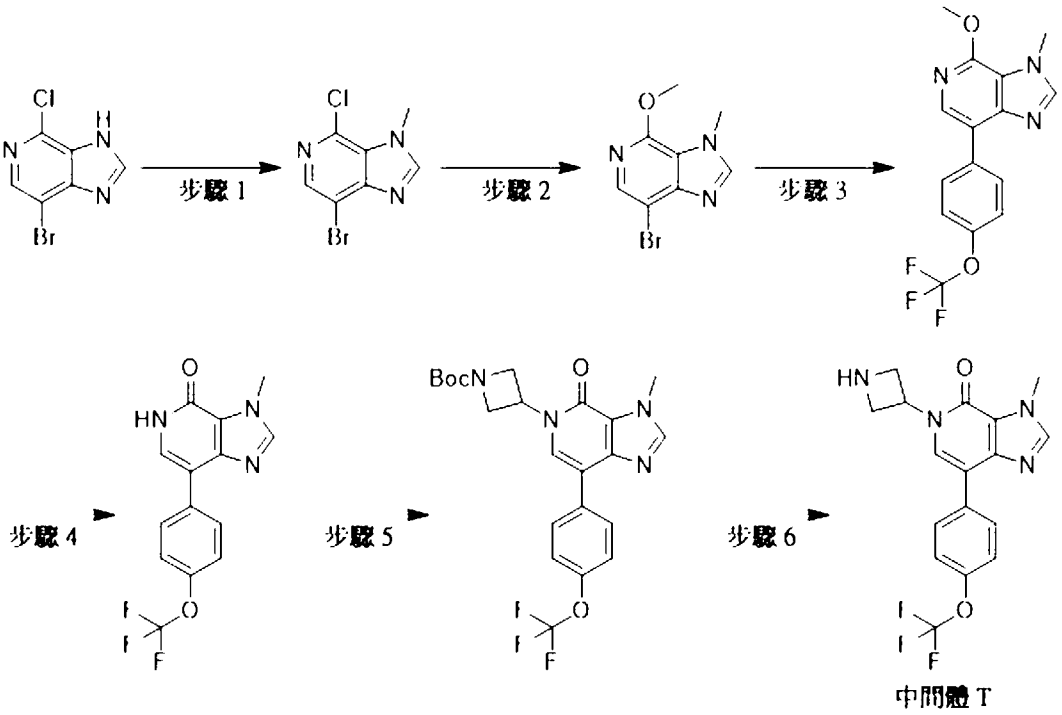
步驟 3：6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啉-5(6*H*)-酮



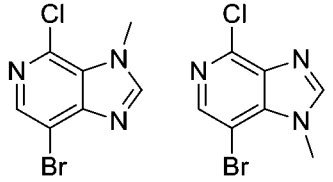
【0519】將 3-(5-側氧-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啉-6(5*H*)-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.21 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (2 mL) 中之混合物於室溫在 N_2 環境下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入 $NaHCO_3$ (10 mL) 水溶液中並用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，以得到淡黃色固體狀標題化合物 (60 mg，粗製品)。殘餘物直接用於下一步驟。

中間體 T

5-(四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮

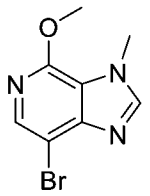


步驟 1：7-溴-4-氯-3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



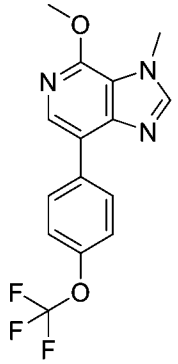
【0520】 於室溫向 7-溴-4-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (5.0 g, 21.51 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (6.0 g, 43.02 mmol) 及 MeI (5.4 mL, 86.03 mmol)，將混合物於 60°C 在 N_2 環境下攪拌 1 小時。混合物用水 (100 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，有機層用水 (50 mL × 5) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 70% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀所需化合物及位置異構物 7-溴-4-氯-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶之混合物 (5.0 g, 94%)，^{1}H NMR 顯示其比率為 1:1，並且位置異構物未藉由管柱分離。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.18 (s, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 245.7 $(M+H)^+$。

步驟 2：7-溴-4-甲氧基-3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



【0521】 於室溫向位置異構物 7-溴-4-氯-3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶及 7-溴-4-氯-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (5.0 g, 20.12 mmol) 於甲醇 (80 mL) 中之溶液中添加 KOH (5.7 g, 100.61 mmol)。將混合物在 75°C 攪拌 16 小時。將混合物濃縮，用水 (50 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取，有機層用水 (50 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 71% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.45 g, 30%)，2D-NMR 證實其組態。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 241.7 $(M+H)^+$。

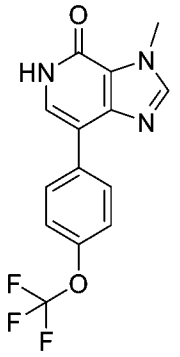
步驟 3：4-甲氧基-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



【0522】 將 7-溴-4-甲氧基-3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (500 mg, 2.07 mmol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (510 mg, 2.48 mmol)、K_3PO_4 (1.1 g, 5.16 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (151 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 1 小時。混合物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，有機層用水 (40 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-40% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (590 mg, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.06 (s, 1H),

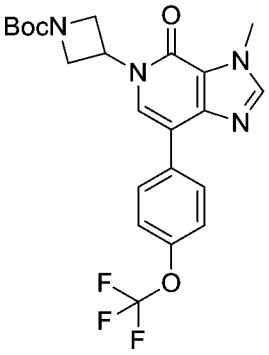
7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.11 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 323.9 $(M+H)^+$。

步驟 4：3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮



【0523】將 HBr (4.0 mL，1.83 mmol，於 H_2O 中之 40% 溶液) 及 4-甲氧基-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (590 mg, 1.83 mmol) 於 EtOH (8 mL) 中之混合物於 100°C 攪拌 1 小時。混合物用飽和 $NaHCO_3$ (150 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，有機層用水 (150 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (430 mg, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 4.06 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 309.9 $(M+H)^+$。

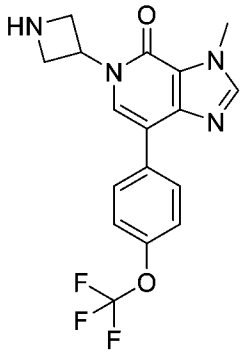
步驟 5：3-(3-甲基-4-側氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氫-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0524】將 3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮 (430 mg, 1.39 mmol)、K_2CO_3 (576 mg, 4.17 mmol) 及 3-溴四氫吖唉-1-甲酸

三級丁酯 (492 mg, 2.09 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之混合物於 100°C 攪拌 16 小時。混合物用水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，有機層用水 (20 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 41% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (280 mg, 43%)，2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.86 - 7.83 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 465.5 $(M+H)^+$。

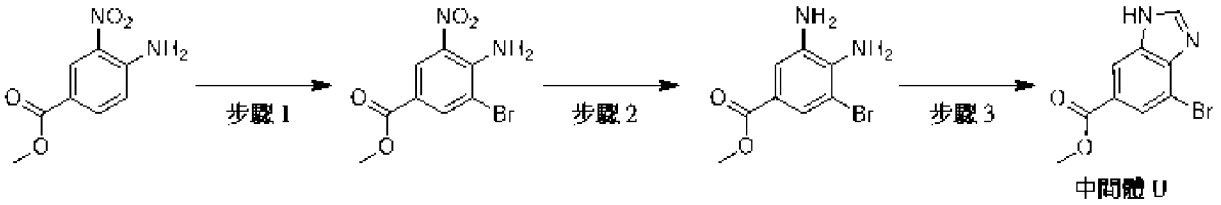
步驟 6：5-(四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮



【0525】 將 3-(3-甲基-4-側氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氫-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (230 mg, 0.50 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (6.0 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。溶液用飽和 $NaHCO_3$ (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 3)萃取，合併之有機層用水 (20 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (180 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：m/z 365.0 $(M+H)^+$。

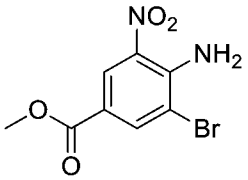
中間體 U

4-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



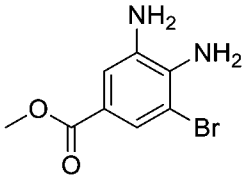
中間體 U

步驟 1：4-胺基-3-溴-5-硝基苯甲酸甲酯



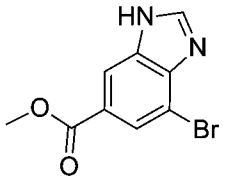
【0526】 於 0°C 向 4-胺基-3-硝基苯甲酸甲酯 (50.0 g, 204 mmol) 於 DCM (500 mL) 中之溶液中添加 Br_2 (21 mL, 382.34 mmol)，然後將反應混合物於 40°C 攪拌 2 小時。反應用飽和 Na_2SO_3 (1.5 L) 淬滅，並用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。將有機物合併，經硫酸鈉干燥，過濾並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (70.0 g，粗製品)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

步驟 2：3,4-二胺基-5-溴苯甲酸甲酯



【0527】 將 4-胺基-3-溴-5-硝基苯甲酸甲酯 (50.0 g, 181.78 mmol)、NH_4Cl (48.6 g, 908.89 mmol) 及鐵粉 (50.8 g, 908.89 mmol) 於 EtOH (500 mL) 中之溶液於 70°C 攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，並且濾液用乙酸乙酯 (2 L) 稀釋並用水 (1 L × 3) 洗滌，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (40.0 g，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 2H)。

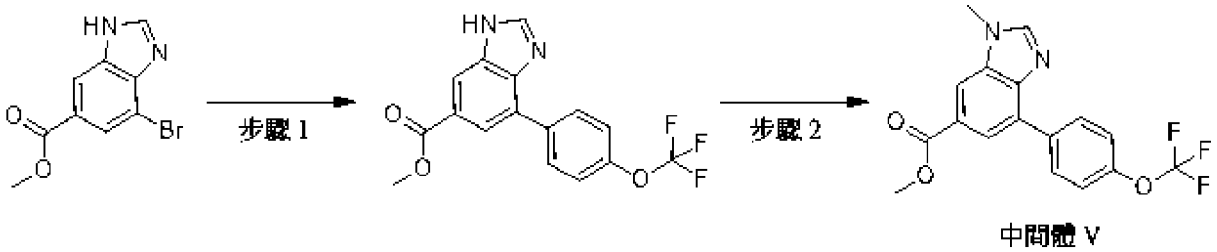
步驟 3：4-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



【0528】將 3,4-二胺基-5-溴苯甲酸甲酯 (75.0 g, 306.04 mmol)、4-甲基苯磺酸水合物 (5.8 g, 30.6 mmol)、三乙氧基甲烷 (102 mL, 612.07 mmol) 於 THF (1 L) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物在真空下濃縮，殘餘物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並將溶液於室溫攪拌 10 分鐘。然後將混合物過濾，以得到白色固體狀標題化合物 (75.0 g，粗製品)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 3H)。

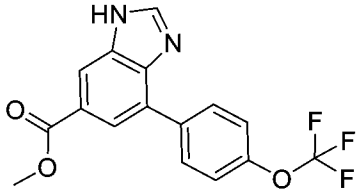
中間體 V

1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



中間體 V

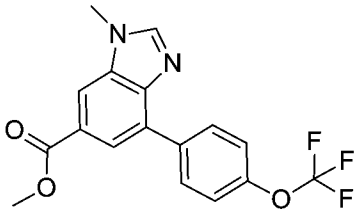
步驟 1：4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



【0529】將 4-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (100.0 g, 392.05 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (14.0 g, 19.62 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (89.0 g, 431.25 mmol) 及 K_3PO_4 (166 g, 784.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.5 L) 及水 (40 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物用水 (1 L) 稀釋並用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取，合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% EE (乙酸

乙酯:EtOH = 3:1)) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (100.0 g, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)。

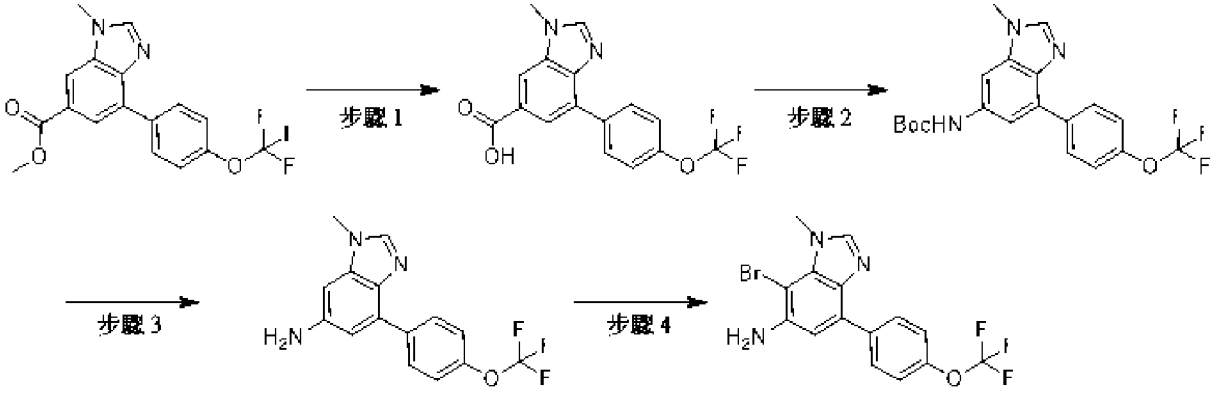
步驟 2：1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



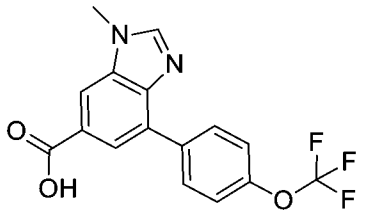
【0530】 於 0°C 向 K_3PO_4 (105.0 g, 743.45 mmol) 及 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (50.0 g, 148.69 mmol) 於 DMF (800 mL) 中之混合物中添加 MeI (24.6 mL, 297.38 mmol)。添加後，將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用乙酸乙酯 (1 L) 稀釋並過濾，濾液用水 (800 mL) 及鹽水 (800 mL × 3) 洗滌，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (30.0 g, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。

中間體 W

7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺

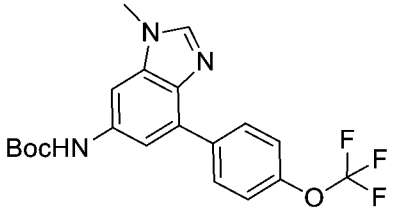


步驟 1：1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸



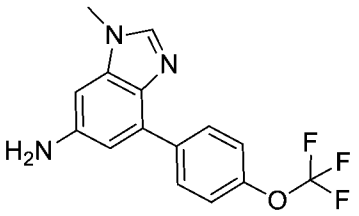
【0531】將 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (12.0 g, 34.24 mmol) 及一水合氫氧化鋰 (3.3 g, 137.0 mmol) 於 THF (150 mL) 及水 (30 mL) 中之混合物於 40°C 攪拌 16 小時。反應用水 (500 mL) 稀釋並用 2 M HCl 調節 pH = 3。混合物用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (300 mL × 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (10.0 g, 87%)。LCMS (ESI)：*m/z* 336.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)胺甲酸三級丁酯



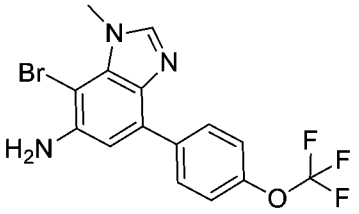
【0532】於室溫向 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 (10.0 g, 29.76 mmol) 於 *t*-BuOH (100 mL) 中之混合物中添加 DPPA (6.4 mL, 29.7 mmol) 及 DIPEA (4.5 mL, 32.7 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 16 小時。反應用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋並過濾，濾液用水 (200 mL) 及鹽水 (200 mL × 3) 洗滌，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (10.0 g, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.50 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 3：1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



【0533】 於 0°C 向經攪拌的 (1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)胺甲酸三級丁酯 (12.0 g, 29.4 mmol) 於 DCM (120 mL) 中之溶液中添加 TFA (11 mL, 147.28 mmol)。將混合物在 0°C 攪拌 2 小時。反應用水 (300 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，以得到標題化合物 (9.0 g，粗製品)。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 308.1 $(M+H)^+$。

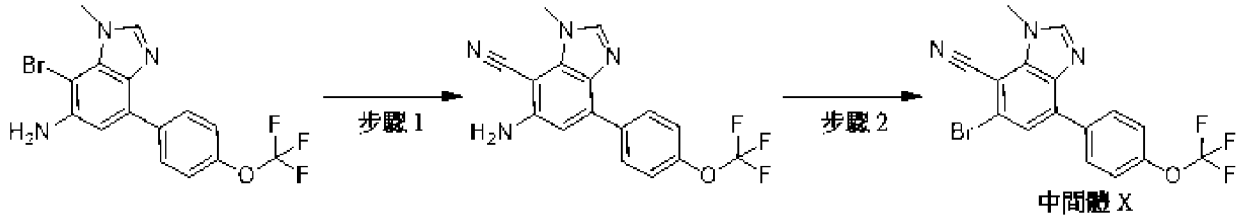
步驟 4：7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



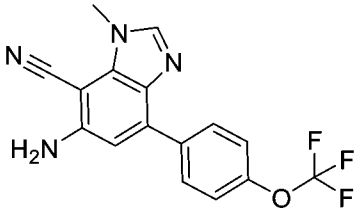
【0534】 於 0°C 向 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (9.0 g, 29.29 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液中添加 NBS (5.2 g, 29.29 mmol) 於 THF (15 ml) 中之溶液。將所得溶液於 0°C 在 N_2 環境下攪拌 10 分鐘。用水 (200 mL) 淬滅反應。混合物用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (200 mL) 洗滌。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (7.0 g, 62%)。2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)。

中間體 X

6-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈

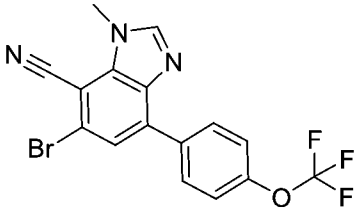


步驟 1：6-胺基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈



【0535】 向 7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (1.4 g, 3.63 mmol) 基 $Zn(CN)_2$ 於 DMAc (15 mL) 中之混合物中添加 *t*-BuXphos Pd G_3 (288 mg, 0.36 mmol)。將混合物於 140°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，有機層用水 (50 mL × 2) 及鹽水 (50 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (150 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 3H)。

步驟 2：6-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈

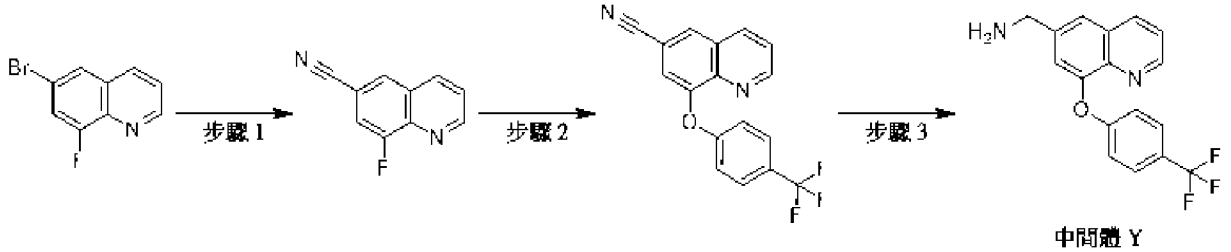


【0536】 於室溫向 6-胺基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 (1.7 g, 5.1 mmol) 及 CuBr (1.47 g, 10.2 mmol) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液中添加 *t*-BuONO (1.2 mL, 10.2 mmol)。然後將溶液於 60°C 下攪拌 3 小時。將反應用水 (200 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (150

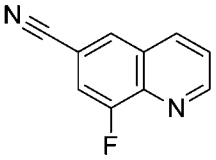
mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.0 g, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H)。

中間體 Y

(8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲胺

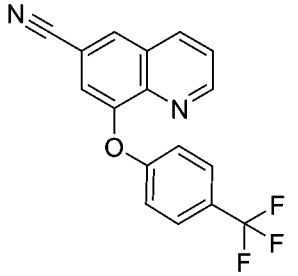


步驟 1：8-氟喹啉-6-甲腈



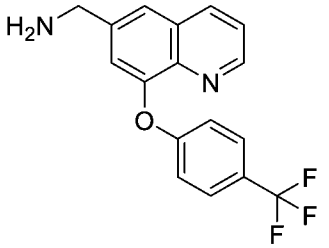
【0537】將 6-溴-8-氟喹啉 (25.0 g, 110.6 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (12.78 g, 11.06 mmol) 及 ZnCN (15.36 g, 168.1 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之溶液於 150°C 在 N_2 環境下攪拌 3 小時。過濾後，將濾餅與水相一起處理。混合物用乙酸乙酯 (1 L) 及水 (1 L × 3) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (16.6 g, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.14 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 2H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H)。

步驟 2：8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-甲腈



【0538】將 8-氟喹啉-6-甲腈 (8.0 g, 46.47 mmol)、4-(三氟甲基)苯酚 (9.04 g, 55.76 mmol) 及 Cs_2CO_3 (37.85 g, 116.17 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液於 90°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，合併之有機層用鹽水 (300 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (12.0 g, 82%)。LCMS (ESI)：*m/z* 315.1 $(M+H)^+$。

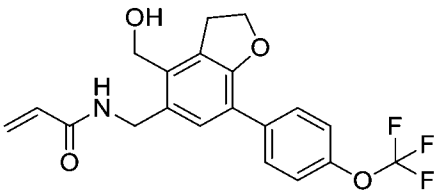
步驟 3：(8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲胺



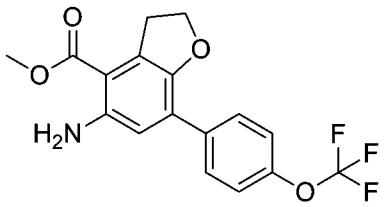
【0539】將 Raney Ni (112 mg, 1.91 mmol) 及 8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-甲腈 (6.0 g, 19.09 mmol) 於甲醇 (70 mL) 及 $NH_3 \cdot H_2O$ (30 mL) 中之溶液於室溫在 H_2 氣球下攪拌 16 小時。過濾後，將混合物濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (6.0 g，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 319.1 $(M+H)^+$。

實例 1

N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 12)

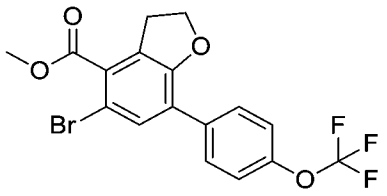


步驟 1：5-胺基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



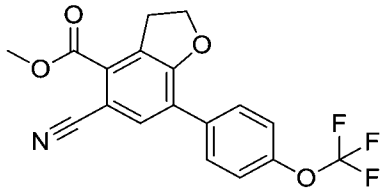
【0540】將 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (1.1 g, 5.3 mmol)、5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 4.4 mmol)、KOAc (860 mg, 8.8 mmol)、Xphos (210 mg, 0.44 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (345 mg, 0.44 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 2 小時。將反應用水 (50 mL) 萃取，並用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.4 g, 90%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 353.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



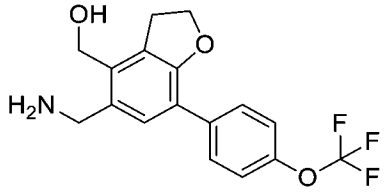
【0541】在 N_2 環境下向 5-胺基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (1.4 g, 4.0 mmol) 及 $CuBr_2$ (1.8 g, 8.0 mmol) 於 MeCN (10 mL) 中之溶液中添加 *t*-BuONO (820 mg, 8.0 mmol)，將所得混合物在 80°C 攪拌 2 小時。反應用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (780 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟3：5-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



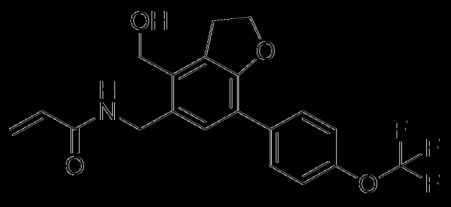
【0542】向 5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (780 mg, 1.9 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 CuCN (335 mg, 3.8 mmol)。所得混合物於 100°C 下攪拌 16 小時。然後，反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL × 4) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (430 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟4：(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0543】於 0°C 向 5-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (430 mg, 1.2 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中緩慢添加 $LiAlH_4$ (225 mg, 6.0 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用飽和 $KHSO_4$ 水溶液淬滅並經 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾並濃縮濾液，以得到黃色油狀標題化合物 (310 mg, 77%)。粗製品不經進一步純化直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 323.1 $(M\text{-}NH2)^+$。

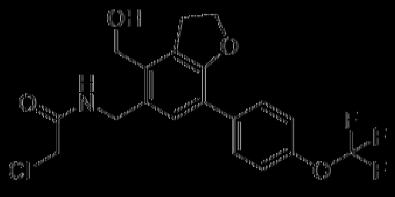
步驟 5：N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



[0544] 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (310 mg, 0.9 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (0.08 mL, 1.0 mmol)。將反應物在 0°C 攪拌 1 小時。將反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈 40% 至 70% /水 (0.225%FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (118.29 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 416.1 $(M+Na)^+$。

實例 2

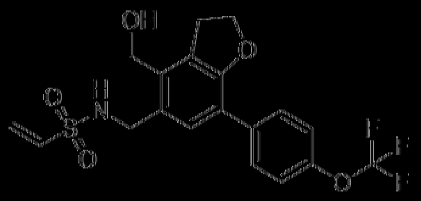
2-氯-*N*-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)乙醯胺 (化合物 25)



[0545] 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (70 mg, 0.21 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 水溶液及 2-氯乙醯氯 (25 mg, 0.23 mmol)。然後將反應在 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機物用鹽水 (100 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225%FA)-ACN，46% 至 76%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (10.06 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.52 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.06 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 437.8 $(M+Na)^+$。

實例 3

N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)乙烯磺醯胺 (化合物 19)

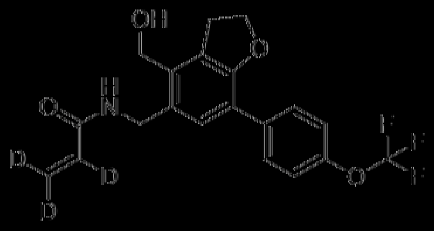


[0546] 將 2-氯乙磺醯氯 (106 mg, 0.65 mmol) 及 TEA (0.90 mL, 0.65 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物於 -78°C 攪拌 1 小時。於 -78°C 將於 THF (3 mL) 中之 (5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (200 mg, 0.59 mmol) 及 TEA (0.80 mL, 0.59 mmol) 添加至該反應混合物中。將所得混合物於室溫攪拌 2 小時。在真空下濃縮反應混合物。所得殘餘物藉由逆相層析法 (3# Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um，乙腈 65% 至 95% / 水 (0.2%FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (8.84 mg, 4%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 452.0 (M+Na)$^+$。

實例 4

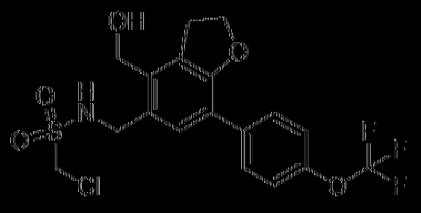
2,3,3-三氟-*N*-((4-(羥甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙-2-烯醯胺 (化合物 20)



[0547] 於 -78°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (100 mg, 0.29 mmol) 及 2,3,3-三氟丙-2-烯酸 (27 mg, 0.35 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液中添加 EEDQ (146 mg, 0.59 mmol)。將所得溶液於室溫攪拌 2 小時。在真空下濃縮反應溶液。所得殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Geminutesi-NX C18 75*30mm*3um，乙腈 40% 至 70% /水 (0.225%FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (41.93 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.35 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 419.0 (M+Na)$^+$。

實例 5

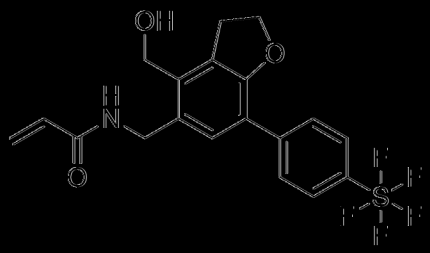
1-氰-*N*-((4-(羥甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)甲醯胺 (化合物 14)



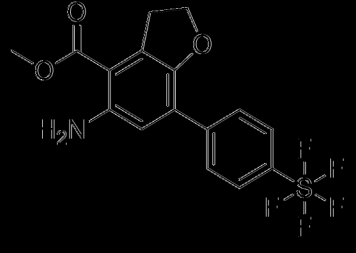
[0548] 於 0°C 向 (5-胺基-1*H*)-7-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (200 mg, 0.59 mmol) 及 DIPEA (0.15 mL, 0.88 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加氯甲磺醯氯 (88 mg, 0.59 mmol)。將所得溶液於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (5 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈 47% 至 77% /水 (FA) -ACN) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (18.12 mg, 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 450.0 (M-H)$^-$。

實例 6

N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 24)

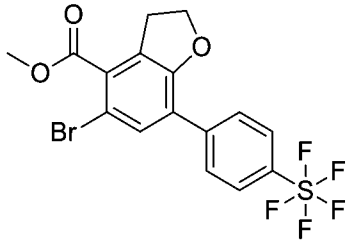


步驟 1：5-胺基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



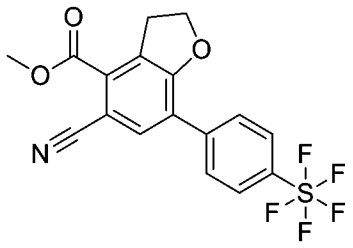
【0549】將 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (1.6 g, 4.8 mmol)、5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (900 mg, 4.0 mmol)、KOAc (786 mg, 8.0 mmol)、Xphos (190 mg, 0.4 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (311 mg, 0.4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物於 100°C 攪拌 16 小時。反應用水 (50 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，有機物用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到橙色油狀標題化合物 (700 mg, 44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.82 - 7.72 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 396.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-溴-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



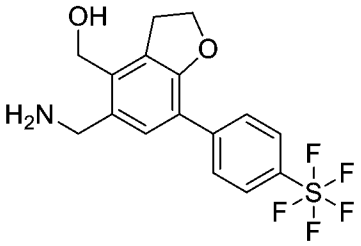
【0550】在 N_2 氣氛下，於室溫向 5-胺基-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (700 mg, 1.8 mmol) 及 $CuBr_2$ (791 mg, 3.6 mmol) 於 MeCN (10 mL) 中之混合物中添加 *t*-BuONO (365 mg, 3.6 mmol)。添加後，將所得混合物於 60°C 攪拌 2 小時。將反應在真空下濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (330 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.69 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 3：5-氰基-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



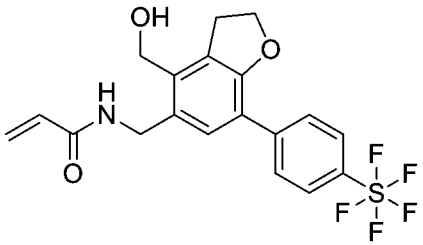
【0551】向 5-溴-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (330 mg, 0.7 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 CuCN (130 mg, 1.4 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。然後，將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (120 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.80 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 4：(5-(胺基甲基)-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0552】於 0°C 向 5-氰基-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (110 mg, 0.27 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (52 mg, 1.35 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用飽和 $KHSO_4$ 水溶液淬滅並經 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾，並將濾液濃縮為黃色固體狀標題化合物 (60 mg, 58%)。LCMS (ESI)：m/z 364.9 $(M\text{-}NH_2)^+$。

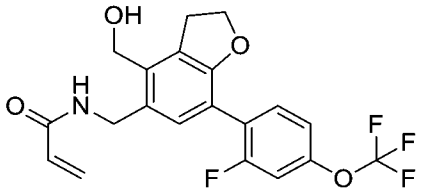
步驟 5：N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



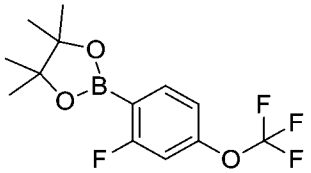
【0553】 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(4-(五氟-l6-氫硫基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (60 mg, 0.16 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.2 mL) 及丙烯醯氯 (0.10 mL, 0.17 mmol)。然後將反應在 0°C 攪拌 1 小時。將反應用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈 42% 至 72% /水 (NH4HCO3)-ACN) 及製備型 TLC (於石油醚中之 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (2.45 mg, 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 458.0 $(M+Na)^+$。

實例 7

N-((7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 8)

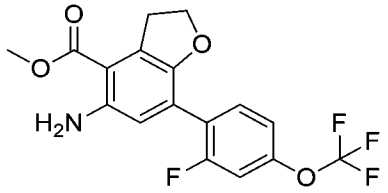


步驟 1：2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷



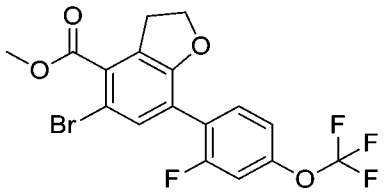
【0554】將 1-溴-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯 (2.5 g, 9.6 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (2.9 g, 11.6 mmol)、KOAc (2.4 g, 24.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (706 mg, 1.0 mmol) 於 1,4-二噁烷 (25 mL) 中之混合物在 N_2 氣氛下於 90°C 攪拌 16 小時。然後在真空中去除溶劑，並且殘餘物用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 及水 (300 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.5 g, 51%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.80 (dd, J = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 12H)。

步驟 2：5-胺基-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



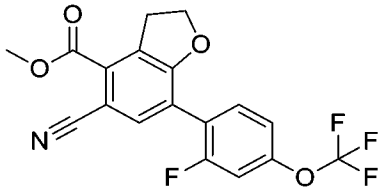
【0555】將 2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (800 mg, 2.6 mmol)、5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (500 mg, 2.2 mmol)、KOAc (431 mg, 4.4 mmol)、Xphos (105 mg, 0.2 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (173 mg, 0.2 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 16 小時。反應用水 (50 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。有機物用鹽水 (50 mL × 3) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 6% 乙酸乙酯) 純化，以得到橙色油狀標題化合物 (600 mg, 73%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.54 (t, J = 8.4, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 372.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：5-溴-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



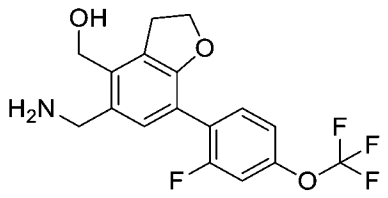
【0556】 於室溫向 5-胺基-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (600 mg, 1.6 mmol) 及 $CuBr_2$ (722 mg, 3.2 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之混合物中添加 *t*-BuONO (333 mg, 3.2 mmol)。添加後，將所得混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將反應在真空下濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (600 mg, 85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 4.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 435.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：5-氰基-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



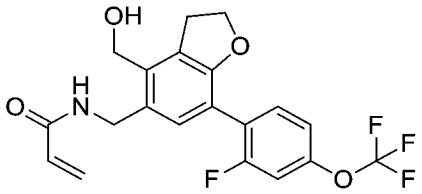
【0557】 向 5-溴-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (300 mg, 0.7 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 CuCN (322 mg, 3.6 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時。將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (150 mg, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.69 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.76 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 382.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：(5-(胺基甲基)-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0558】 於 0°C 向 5-氰基-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (150 mg, 0.4 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (76 mg, 2.0 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用飽和 $KHSO_4$ 水溶液淬滅並經 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾並濃縮濾液，以提供黃色固體狀標題化合物 (90 mg, 64%)。LCMS (ESI)：*m/z* 341.1 $(M-NH_2)^+$。

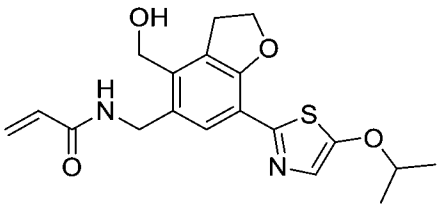
步驟 6：N-((7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



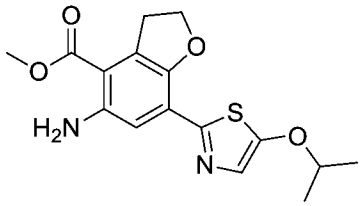
【0559】 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (80 mg, 0.2 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.2 mL) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加丙烯醯氯 (20 mg, 0.2 mmol)。將反應物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (10 mL × 3) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (乙腈 49-79%/於水中之 0.225% FA) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (11.87 mg, 12%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 4H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 8.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 434.0 $(M+Na)^+$。

實例 8

N-((4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 22)

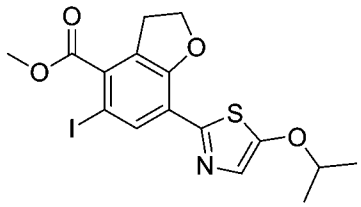


步驟 1：5-胺基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



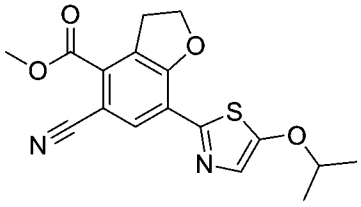
【0560】 於室溫向 5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 4.39 mmol)、$Ni(PMe_3)_2Cl_2$ (124 mg, 0.44 mmol) 及 CsF (1.33 g, 8.79 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (1.23 g, 4.83 mmol) 於 THF (20 mL) 中之混合物中添加三甲基(2,2,2-三氟乙氧基)矽烷 (1.59 g, 9.23 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛下於 100°C 攪拌 16 小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫後，並將 2-溴-5-異丙基噻唑 (1.07 g, 4.83 mmol)、Na_2CO_3 (1.39 g, 13.16 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (321 mg, 0.44 mmol) 及水 (1 mL) 添加至反應溶液中。然後將溶液於 100°C 下攪拌 2 小時。將反應冷卻至 RT，然後用水 (100 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.4 g, 95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.22 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 335.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-碘-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



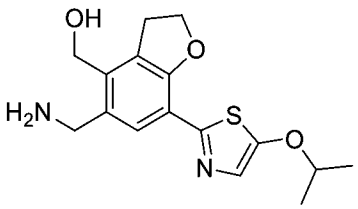
【0561】 於 0°C 向亞硝酸三級丁酯 (0.16 mL, 1.32 mmol) 及 5-胺基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (400 mg, 1.2 mmol) 於乙腈 (8 mL) 中之混合物中添加 CH_2I_2 (0.98 mL, 12.11 mmol)。混合物於室溫攪拌 16 小時。反應溶液用 H_2O (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (130 mg, 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.78 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 3：5-氰基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



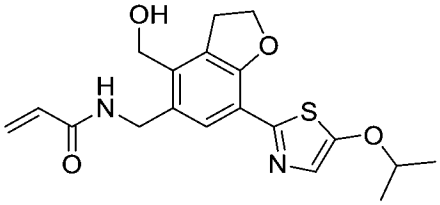
【0562】 向 5-碘-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (130 mg, 0.33 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 CuCN (60 mg, 0.66 mmol)。將混合物於 80°C 攪拌 16 小時。將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (100 mg, 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.89 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 345.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：(5-(胺基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0563】 於 0°C 向 5-氰基-7-(5-異丙氧基愛做-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (90 mg, 0.26 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中緩慢添加 $LiAlH_4$ (49.6 mg, 1.31 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用飽和 $KHSO_4$ 水溶液淬滅並經 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾並濃縮濾液，以得到黃色固體狀標題化合物 (83 mg, 99%)。LCMS (ESI)：*m/z* 321.1 $(M+H)^+$。

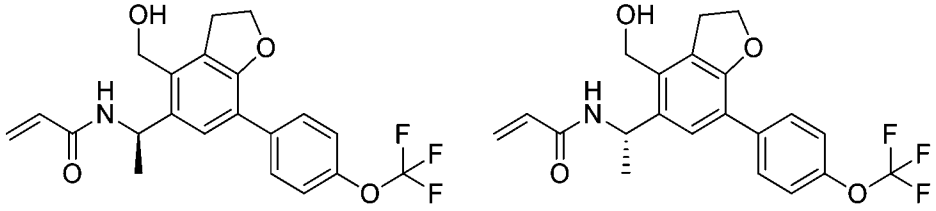
步驟 5：*N*-((4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



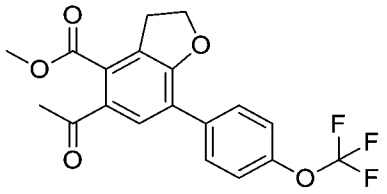
【0564】 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (60 mg, 0.09 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.2 mL) 及丙烯醯氯 (8.5 mg, 0.09 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (乙腈 30-60/於水中之 0.225% FA) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (7.83 mg, 22%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 3H), 3.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：*m/z* 375.0 $(M+H)^+$。

實例 9

(*R*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 (化合物 17 至 18)

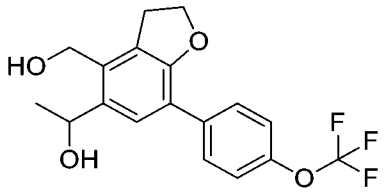


步驟 1：5-乙醯基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



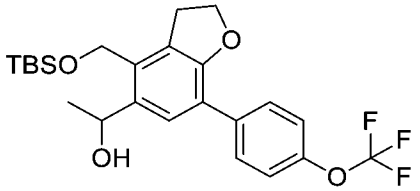
【0565】 向 5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (500 mg, 1.2 mmol) 於 1,4-二噁烷 (6 mL) 中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (0.81 mL, 2.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (253 mg, 0.36 mmol)。將混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。反應用水 (20 mL) 稀釋，混合物與稀鹽酸水溶液 (2 M, 40 mL) 一起攪拌 1 小時，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。有機物用水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (420 mg，92% 產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 381.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙醇



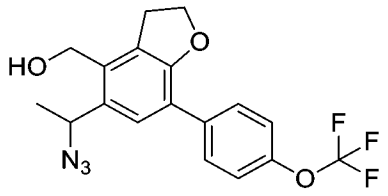
【0566】 於 0°C 向 5-乙醯基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (320 mg, 0.84 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (160 mg, 4.20 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時。混合物用水 (0.1 mL)、1 M NaOH 水溶液 (0.1 mL) 及水 (0.1 mL) 淬滅。所得混合物經硫酸鈉乾燥，過濾並在濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (290 mg, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 3H), 5.11 - 4.98 (m, 3H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

步驟 3：1-(4-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙醇



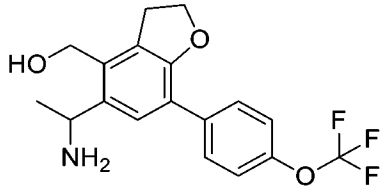
【0567】 將 1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙醇 (150 mg, 0.42 mmol) 及氫化鈉 (100 mg，2.5 mmol，於礦物油中之 60% 分散體) 於 THF (10 mL) 中之溶液於 0°C 攪拌 10 分鐘。於 0°C 將三級丁基二甲基氯矽烷 (75 mg, 0.50 mmol) 添加至溶液中。將反應於 0°C 攪拌 2 小時。混合物用水 (10 mL) 萃取，用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到無色油狀標題化合物 (190 mg, 95%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 3H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.74 - 4.65 (m, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)。

步驟 4：(5-(1-疊氮基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



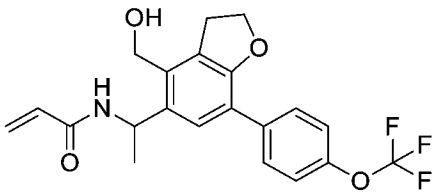
【0568】將 $TMSN_3$ (0.06 mL, 0.48 mmol)、$Cu(OTf)_2$ (5.7 mg, 0.02 mmol) 及 1-(4-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙醇 (150 mg, 0.32 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到無色油狀標題化合物 (100 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 5.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

步驟 5：(5-(1-胺基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



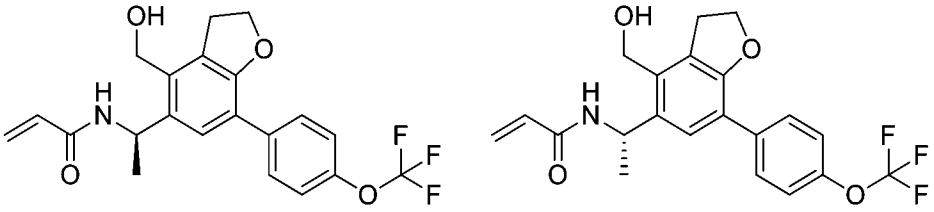
【0569】將 PPh_3 (72 mg, 0.27 mmol) 及 (5-(1-疊氮基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (100 mg, 0.26 mmol) 於 THF (1.5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之溶液於 60°C 攪拌 16 小時。然後將混合物濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於 DCM 中之 20% MeOH) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (30 mg, 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 6：N-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺



【0570】 於 0°C 向 (5-(1-胺基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (28 mg, 0.08 mmol)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.2 mL) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加丙烯醯氯 (8 mg, 0.08 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (乙腈 50-80/於水中之 0.225% FA) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (6 mg, 18%)。LCMS (ESI)：*m/z* 430 $(M+Na)^+$。

步驟 7：(R)-N-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 & (S)-N-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺



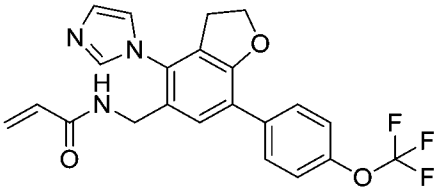
【0571】 *N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 (6.0 mg, 0.01 mmol) 係藉由手性 SFC (儀器：SFC-12；管柱：OD(250mm*30mm,10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B:30%；流速 (ml/min)：70) 分離，以得到第一峰 (*R*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 (1.95 mg, 31%) 及第二峰 (*S*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺 (2.06 mg, 32%)，兩者皆為白色固體。

【0572】 (*R*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.29 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 430 $(M+Na)^+$。

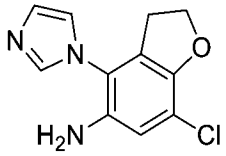
【0573】 (*S*)-*N*-(1-(4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)乙基)丙烯醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.29 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 430.1 $(M+Na)^+$。

實例 10

N-((4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 23)



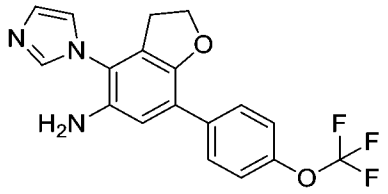
步驟 1：7-氯-4-(1H-咪唑-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



【0574】 將咪唑 (1.23 g, 18.11 mmol)、4-溴-7-氯-2,3- 二氫苯并呋喃-5-胺 (3.0 g, 12.07 mmol)、Cs_2CO_3 (7.92 g, 24.14 mmol)、Cu_2O (86 mg, 0.60 mmol) 及喹啉-8-醇 (350 mg, 2.41 mmol) 於戊腈 (32 mL, 306 mmol) 中之混合物於 135°C

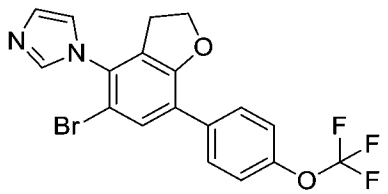
在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。將反應用水 (200 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。有機物用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 100 % 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (1.25 g, 44%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 236.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：4-(1H-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



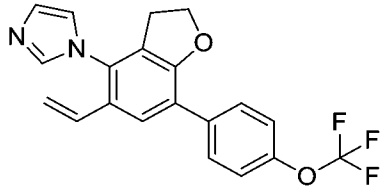
【0575】將 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (1.31 g, 6.36 mmol)、7-氯-4-(1*H*-咪唑-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (1.25 g, 5.3 mmol)、KOAc (1.56 g, 15.91 mmol)、Xphos (253 mg, 0.53 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (417 mg, 0.53 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 攪拌 16 小時。反應用水 (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 3% 甲醇) 純化，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC (Xtimate C18 150*40mm*5um，水 (0.05%NH3H2O)-ACN，43% 至 73%，55 mL/min) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (830 mg, 43%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 4H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 362.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：1-(5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1H-咪唑



【0576】 於 0°C 在 N_2 氣氛下，向 4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (770 mg, 2.13 mmol)、$CuBr_2$ (571 mg, 2.56 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之混合物中添加亞硝酸三級丁酯 (439 mg, 4.26 mmol)。將混合物於 60 °C 下攪拌 4 小時。將反應用水 (30 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (25 mL × 2) 萃取。有機物用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-60% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 425.0 $(M+H)^+$。

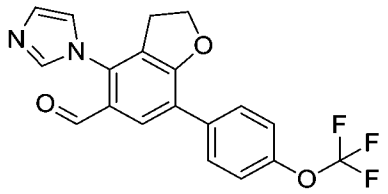
步驟 4：1-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1H-咪唑



【0577】 向 Na_2CO_3 (149 mg, 1.41 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基 l-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (79 mg, 0.52 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之混合物中添加 1-(5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1*H*-咪唑 (200 mg, 0.47 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (34 mg, 0.05 mmol)。將反應混合物在 N_2 氣氛下於 100°C 攪拌 2 小時。添加水 (3 mL)，反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取並用鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (170 mg, 97%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.78 - 7.76 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 17.6,

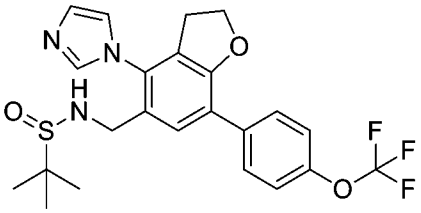
11.2 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 373.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：4-(1H-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲醛



【0578】於 0°C 向 1-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1*H*-咪唑 (170 mg, 0.46 mmol) 於 THF (1 mL) 及水 (0.2 mL) 中之溶液中添加 OsO_4 (17.0 mg, 0.07 mmol) 及 $NaIO_4$ (391 mg, 1.83 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。反應混合物用飽和 $NaHSO_3$ 水溶液淬滅。所得混合物用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (120 mg, 70%)。LCMS (ESI)：*m/z* 375.1 $(M+H)^+$。

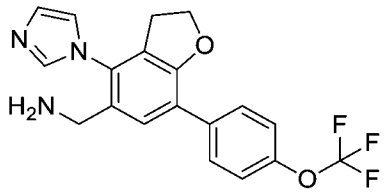
步驟 6：N-((4-(1H-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0579】將 4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲醛 (160 mg, 0.43 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (52 mg，0.43 mmol) 及乙醇鈦 (195mg，0.85 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物於 60°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。然後將 $NaBH_4$ (25 mg, 0.67 mmol) 添加至該反應中。反應混合物於室溫在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，用水 (30 mL) 洗滌。將有機層分離並經 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，將有機層濃縮至乾。殘

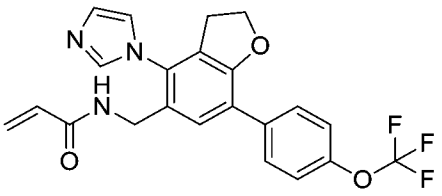
餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 10% 甲醇) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (150 mg, 73%)。LCMS (ESI)：*m/z* 480.2 $(M+H)^+$。

步驟 7：(4-(1H-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺



【0580】將 *N*-((4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (140 mg, 0.29 mmol)、HCl (1 mL, 4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之混合物於室溫攪拌 2 小時。殘餘物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 淬滅，藉由乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。殘餘物藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225%FA)-CAN，15% 至 45%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (20 mg, 18 %)。LCMS (ESI)：*m/z* 376.1 $(M+H)^+$。

步驟 8：N-((4-(1H-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺

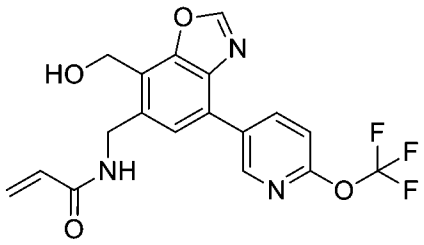


【0581】將 (4-(1*H*-咪唑-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺 (20 mg, 0.05 mmol)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.02 mL) 及丙烯醯氯 (6 mg，0.06 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。混合物用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225%FA)-CAN，16% 至 46%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (0.62 mg, 2.7%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.73 - 7.70 (m, 3H),

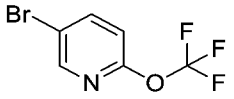
7.53 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 1H), 6.05 - 6.06 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 3.13 - 3.11 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 430.0 $(M+H)^+$。

實例 11

N-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 3)

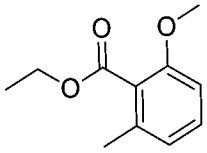


步驟 1：5-溴-2-(三氟甲氧基)吡啶



【0582】向 1-三氟甲基-1,2-苯并碘雜氧雜環戊-3-(1*H*)-酮 (35.0 g, 110.74 mmol) 於 $MeNO_2$ (580 mL) 中之溶液中添加 5-溴吡啶-2-醇 (57.82 g, 332.3 mmol)，於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。將反應混合物濃縮，並且殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (100% 石油醚) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (3.8 g, 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

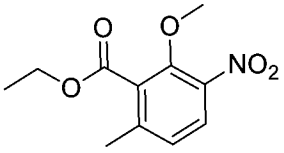
步驟 2：2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



【0583】向經攪拌的 2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯 (40.0 g, 222.0 mmol) 於丙酮 (400 mL) 中之溶液中添加 Na_2CO_3 (60.0 g, 444.0 mmol) 及 MeI (68.5 mL, 1.11 mol)。將反應混合物於 60°C 在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。然後將反應混合物倒

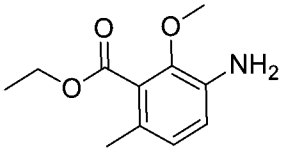
入冰水 (1 L) 中。混合物用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液 (500 mL × 3) 及鹽水 (500 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到標題化合物 (40.0 g, 93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 195.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：2-甲氧基-6-甲基-3-硝基苯甲酸乙酯



【0584】 於 0°C 向 2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (20.0 g, 103.0 mmol) 於 Ac_2O (200 mL) 中之溶液中添加 HNO_3 (9.3 mL, 123.0 mmol)，將所得溶液於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (25.0 g, 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

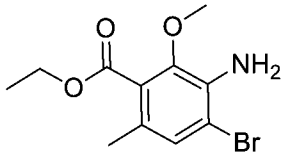
步驟 4：3-胺基-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



【0585】 將 2-甲氧基-6-甲基-3-硝基苯甲酸乙酯 (20.0 g, 83.7 mmol)、10% Pd/C (4.5 g, 42.0 mmol) 於 EtOH (200 mL) 中之溶液在 H_2 (15 psi) 氣氛下於室溫攪拌 16 小時。然後，將反應混合物透過 Celite® 過濾。將濾液濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (15.0 g, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.83 - 6.71

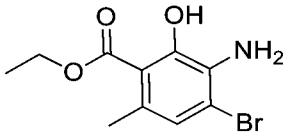
(m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：3-胺基-4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯



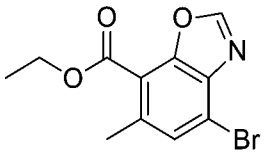
【0586】 於 0°C 向 3-胺基-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (12.5 g, 59.6 mmol) 於 DCM (150 mL) 中之混合物中添加 NBS (10 g, 60 mmol)。將反應溶液於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (15.0 g, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.08 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6：3-胺基-4-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯



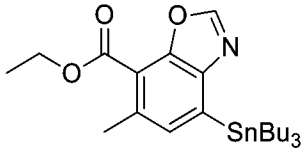
【0587】 於 -78°C 向 3-胺基-4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯 (8.0 g, 28.0 mmol) 於 DCM (120 mL) 中之溶液中添加 BBr_3 (2.7 mL, 28.0 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液。將混合物於 -78°C 攪拌 2 小時。然後，混合物用 H_2O (300 mL) 淬滅並用 2M NaOH 水溶液將溶液調節至 pH 8。然後，溶液用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.85 (s, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 7：4-溴-6-甲基苯并[d]噁唑-7-甲酸乙酯



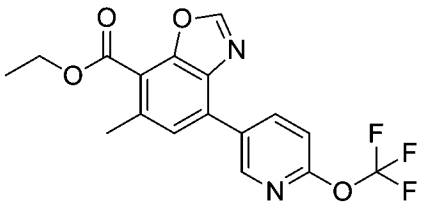
【0588】將 3-胺基-4-溴-2-羥基-6-甲基-苯甲酸乙酯 (900 mg, 3.28 mmol)、三甲氧基甲烷 (20 mL, 182.81 mmol) 及一水合對甲苯磺酸 (62 mg, 0.33 mmol) 中之混合物於 80°C 攪拌 16 小時。然後將反應混合物濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (700 mg, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.17 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 284.0 $(M+H)^+$。

步驟 8：6-甲基-4-(三丁基甲錫烷基)苯并[d]噁唑-7-甲酸乙酯



【0589】將 4-溴-6-甲基苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (3.0 g, 10.56 mmol)、Pd(PPh3)2Cl2 (741 mg, 1.06 mmol) 及 1,1,1,2,2,2-六丁基二錫烷 (6.94 mL, 13.73 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。混合物用水 (300 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。有機層用水 (300 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 15% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (3.8 g, 73%)。

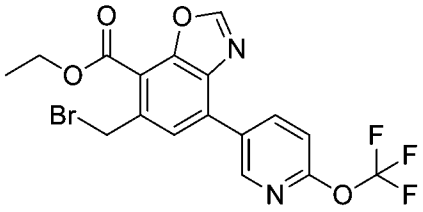
步驟 9：6-甲基-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲酸乙酯



【0590】將 6-甲基-4-(三丁基甲錫烷基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (1.5 g, 3.03 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (213 mg, 0.30 mmol)、CsF (1.36 g, 9.1 mmol)、CuCl

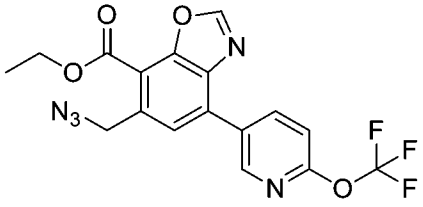
(30 mg, 0.30 mmol) 及 5-溴-2-(三氟甲氧基) 吡啶 (881 mg, 3.64 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時.混合物用水 (100 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。然後，有機層用水 (100 mL × 3) 洗滌。收集有機物，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.0 g, 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 367.1 $(M+H)^+$。

步驟 10：6-(溴甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲酸乙酯



【0591】 於 0°C 向 6-甲基-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (900 mg, 2.46 mmol) 於 CCl_4 (10 mL) 中之混合物中添加 AIBN (80 mg, 0.49 mmol) 及 NBS (524 mg, 2.95 mmol)。將反應溶液於 80°C 攪拌 16 小時，此時將溶液濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (900 mg, 82 %)。LCMS (ESI)：*m/z* 445.0 $(M+H)^+$。

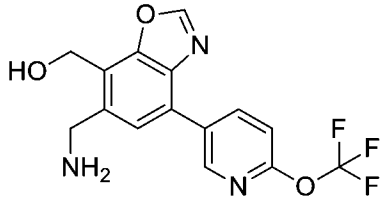
步驟 11：6-(疊氮甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-7-甲酸乙酯



【0592】 於室溫向 6-(溴甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (500 mg, 1.12 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物中添加 NaN_3 (80 mg,

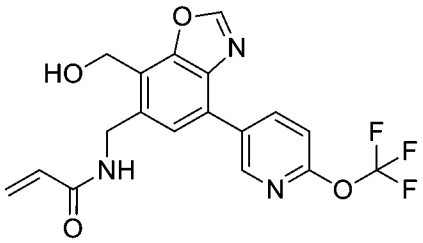
1.24 mmol)。然後將反應於室溫攪拌 16 小時。反應溶液用水 (200 mL) 淬滅，於乙酸乙酯 (300 mL) 中萃取，經 MgSO4 乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (0.40 g, 87%)。LCMS (ESI)：*m/z* 408.1 $(M+H)^+$。

步驟 12：(6-(胺甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-7-基)甲醇



【0593】 於 0°C 向 6-(疊氮基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (100 mg, 0.25 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (0.22 mL，0.54 mmol，於 THF 中之 2.5 mol/L 溶液)。然後將反應在 0°C 攪拌 1 小時。反應用水 (1 mL) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 mL) 淬滅。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色液體狀標題化合物 (80 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 340.1 $(M+H)^+$。

步驟 13：N-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

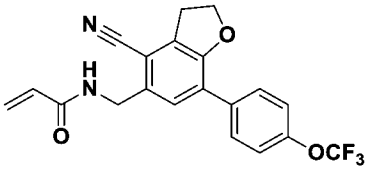


【0594】 於 0°C 向 (6-(胺基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-基)甲醇 (80 mg, 0.24 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 mL) 及丙烯醯氯 (25 mg, 0.28 mmol)。然後將反應在 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (100 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 及製備型 HPLC (Welch Xtimate C18

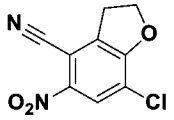
150*25mm*5um，水 (NH_4HCO_3)-ACN，30% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (6.28 mg, 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 416.0 $(M+Na)^+$。

實例 12

N-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 2)

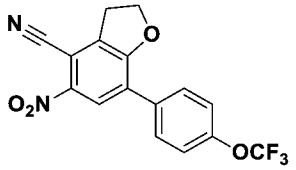


步驟 1：7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



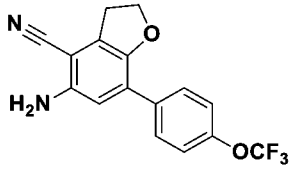
【0595】 用 4-溴-7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃 (1000 mg, 3.59 mmol) 及氰化銅(I) (354 mg, 3.95 mmol) 充填小瓶。添加 NMP (5 mL)，並將小瓶蓋上蓋子並在微波反應器中於 150°C 照射 20 分鐘。然後，反應用 EtOAc (75 mL) 稀釋，用 50% NH_4OH (2 x 25 mL) 及飽和 NaCl 水溶液 (3 x 25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法在矽膠上 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供黃色固體狀 7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (564 mg，70% 產率)。LCMS (ESI) $[M-H]^-$ = 223.2。

步驟 2：5-硝基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



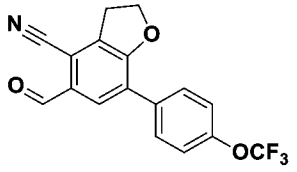
【0596】 用 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (568.8 mg, 2.76 mmol)、7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (564 mg, 2.51 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (145.1 mg, 0.13 mmol) 充填小瓶。將小瓶蓋上蓋子並添加二噁烷 (10 mL)，然後添加 1M Na_2CO_3 (3.77 mL, 3.77 mmol)。混合物用氮氣吹掃 5 分鐘，並在微波反應器中於 150°C 照射 10 分鐘。反應用 EtOAc (40 mL)稀釋，使用 EtOAc (2 x 10 mL) 透過 Celite® 過濾，並在減壓下濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供黃色固體狀 5-硝基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (679 mg，77% 產率)。LCMS (ESI) $[M-H]^-$ = 349.0。

步驟 3：5-胺基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



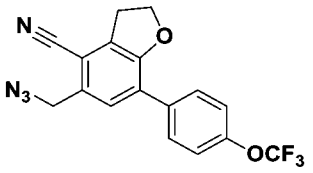
【0597】 用 5-硝基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (529 mg, 1.51 mmol) 及 10% w/w Pd/C (97 mg，濕) 充填燒瓶。將燒瓶蓋上蓋子，用氮氣吹掃 5 分鐘並用 EtOAc (25 mL) 充填。反應用 H_2 吹掃 10 分鐘，然後在 H_2 氣氛下於室溫攪拌 16 小時直至完成。反應混合物用 N_2 吹掃然，然後使用 EtOAc (30 mL) 接著使用 MeOH (30 mL) 透過 Celite® 過濾。在減壓下濃縮濾液，以提供綠色固體狀粗製 5-胺基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (445 mg，92% 產率)，其不經進一步純化即進行下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 321.1。

步驟 4：5-甲醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



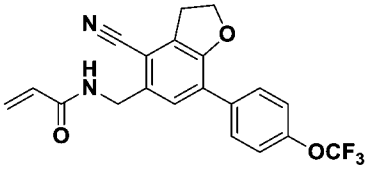
【0598】用 $CuBr_2$ (369.6mg, 1.65 mmol) 及 MeCN (4 mL) 充填燒瓶，然後添加亞硝酸三級丁酯 (0.25 mL, 2.07 mmol)。然後將燒瓶加熱至 65°C，並藉由注射器添加 5-胺基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (265 mg, 0.83 mmol) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液。將反應攪拌 1 小時，冷卻至室溫，用 EtOAc (75 mL) 稀釋，用 1N HCl 水溶液 (25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供棕色固體狀粗製 5-溴-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (343 mg)。將該固體與三氟(乙烯基)硼鉀 (379.7 mg，2.83 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (70.1 mg, 0.09 mmol) 混合。添加二噁烷 (12 mL) 及 H_2O (2 mL)，隨後添加三乙胺 (0.4 mL, 2.83 mmol)。將混合物加熱至 100°C，保持 16 小時。然後將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (75 mL) 稀釋，用 Na_2SO_4 乾燥，使用 EtOAc (50 mL) 透過頂部覆蓋有 Celite® 的二氧化矽塞過濾，並在減壓下濃縮，以提供棕色蠟狀半固體狀粗製 7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (397 mg)。將該固體溶解於丙酮 (10 mL) 與水 (5 mL) 的混合物中。添加(間)高碘酸鈉 (Sodium (meta)periodate) (978 mg, 4.58 mmol)，然後添加 4% 的四氧化鋨水溶液 (0.29 mL, 0.05 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。然後，反應混合物用 EtOAc (75 mL) 稀釋並用水 (25 mL)、10% $Na_2S_2O_3$ (2 × 10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗製混合物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供白色固體狀 5-甲醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (74 mg，19% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 324.1。

步驟 5：5-(疊氮基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



【0599】將 5-甲醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (74 mg, 0.22 mmol) 溶解於 MeOH (10 mL) 中並冷卻至 0°C。添加 $NaBH_4$ (12.6 mg, 0.33 mmol) 並攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物濃縮至乾，再溶解於 MeOH (3 mL) 中並再次濃縮至乾，三重複。將粗製殘餘物溶解於 EtOAc (80 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 洗滌。有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮至乾，以提供黃色固體狀 5-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (85 mg)。將該固體溶解於 DCM (3 mL) 中並冷卻至 0°C。添加三乙胺 (0.05 mL, 0.38 mmol)，隨後添加甲磺醯氯 (0.02 mL, 0.28 mmol)。將反應攪拌 90 分鐘，此時用 DCM (50 mL) 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供棕色固體狀 [4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基甲磺酸酯 (108 mg)。然後將該固體溶解於 DMF (2 mL) 中。添加疊氮化鈉 (25 mg, 0.39 mmol) 並將反應於 55°C 攪拌越夜。然後，反應混合物用 EtOAc (40 mL) 稀釋，用 H_2O 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。反應藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供白色固體狀 5-(疊氮基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (23 mg，24% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 361.9。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 4.77 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H)。

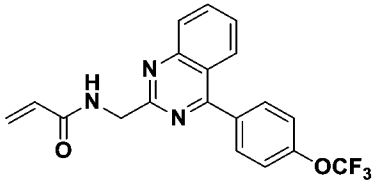
步驟 6：N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



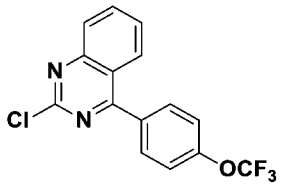
【0600】 用 5-(疊氮基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (23 mg, 0.06 mmol) 及 10% w/w Pd/C (9 mg) 充填燒瓶。燒瓶用氮氣吹掃 5 分鐘，然後用 EtOAc (3 mL) 充填。然後，燒瓶用氫氣吹掃 10 分鐘並在氫氣氣氛下攪拌 90 分鐘直至完成。反應用氮氣吹掃，用 EtOAc (10 mL) 稀釋，並使用 EtOAc (20 mL) 接著使用 MeOH (20 mL) 透過 Celite® 過濾。將濾液濃縮至乾，以提供棕色蠟狀粗製 5-(胺基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (15 mg)。將其溶解於 THF (2 mL) 與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 的混合物中。添加丙烯醯氯 (4.4 L, 0.05 mmol) 於 THF (0.1 mL) 中之溶液，並將混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後，反應用水 (20 mL) 稀釋並用 EtOAc (2 x 40 mL) 萃取。合併有機萃取物並濃縮。有機物質藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化。將獲得的固體凍乾，以提供白色粉末狀 N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (7 mg，30% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 389.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 6.27 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

實例 13

N-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 7)

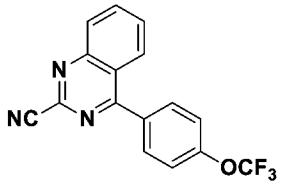


步驟 1：2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉



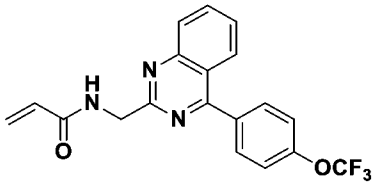
【0601】在用氮氣吹掃的同時，將 2,4-二氯喹唑啉 (300 mg, 1.51 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (295 mg, 1.43 mmol)、K_3PO_4 (642 mg, 3.03 mmol)、1,4-二噁烷 (8 mL) 及水 (2 mL) 的混合物攪拌 5 分鐘。添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (115 mg, 0.16 mmol)，並將反應加熱至 100°C，保持 30 分鐘。然後將反應冷卻至室溫，用水稀釋，用 EtOAc 萃取兩次，經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下去除溶劑。粗製混合物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 5% EtOAc/庚烷) 純化，以產生 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉 (90 mg，18% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 325.0。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.09 (td, J = 9.1, 0.5 Hz, 2H), 7.97 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H)。

步驟 2：4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-甲腈



【0602】將 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉 (90 mg, 0.28 mmol) 及氰化鋅 (0.04 mL, 0.55 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物脫氣 5 分鐘，之後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0.03 mmol)。將混合物在 100°C 加熱 1 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋，用 H_2O 洗滌三次，經 $MgSO_4$ 乾燥。將有機溶液在減壓下濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 20% EtOAc/庚烷) 純化，以產生 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-甲腈 (82 mg，94% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 316.1。

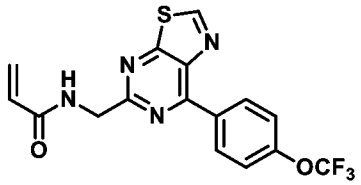
步驟 3：N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺



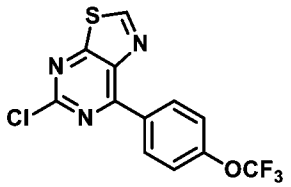
【0603】將 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑啉-2-甲腈 (44 mg, 0.14 mmol) 於甲苯 (4 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。在攪拌下將庚烷中之 DIBAL-H (1.0 M, 0.68 mL, 0.68 mmol) 緩慢添加至該溶液中。然後使反應緩慢溫熱至室溫，並攪拌 30 分鐘。反應混合物用水稀釋，用 EtOAc 萃取兩次，經 $MgSO_4$ 乾燥，並在減壓下去除溶劑，以得到粗製 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑啉-2-基]甲胺 (40 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 320.1。將該粗製物質溶解於 THF (3 mL) 及 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (0.25 mL) 中。添加丙烯醯氯 (0.02 mL, 0.20 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。在減壓下去除溶劑，並且殘餘物藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以產生 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (5 mg，11% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 374.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

實例 14

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 21)

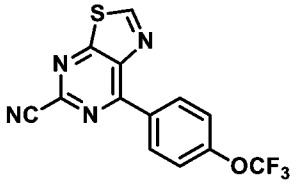


步驟 1：5-氯-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶



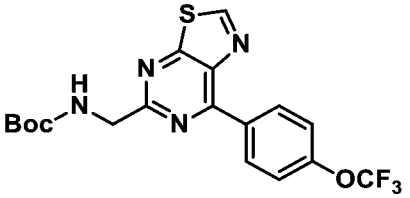
【0604】將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (500 mg, 2.43 mmol)、5,7-二氯噻唑并[5,4-d]嘧啶 (500 mg, 2.43 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (177.38 mg, 0.24 mmol)、K_3PO_4 (1029 mg, 4.85 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL)/水 (0.30 mL) 中混合，並將混合物於室溫攪拌 20 分鐘，然後於 100°C 加熱 2 分鐘。反應用水/乙酸乙酯 (10 mL/20 mL) 快速稀釋，並且分離有機層並經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並用二氧化矽在真空中濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 5-氯-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶 (460 mg，57% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 332.5

步驟 2：7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲腈



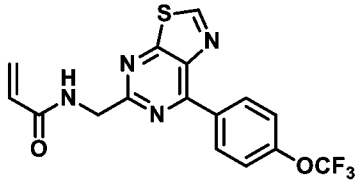
【0605】將 5-氯-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶 (460 mg, 1.39 mmol)、$Zn(CN)_2$ (163 mg, 1.39 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0.07 mmol) 添加至微波小瓶中的 DMF (3 mL) 中。混合物用 N_2 吹掃 5 分鐘並於 180°C 在微波中加熱 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (75 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25 mL)、鹽水 (3 x 25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並與二氧化矽在真空中一起濃縮。粗製物質藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀 7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲腈 (250 mg，56% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 323.5

步驟 3：N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0606】 將 7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲腈 (250 mg, 0.78 mmol) 溶解於甲醇 (10 mL) 中，並向該溶液中添加二碳酸二-三級丁酯 (846 mg, 3.88 mmol) 及雷氏鎳 (332 mg)。將反應在氫氣氣氛 (1 atm) 下於室溫攪拌 3 天直至起始材料耗盡。反應透過 Celite® 過濾並在真空中濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (190 mg，57% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 427.1。

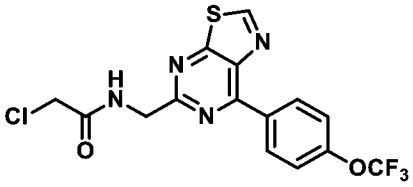
步驟 4：N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0607】 將 N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (66 mg, 0.15 mmol) 溶解於 DCM (4 mL) 中，並向該溶液中添加 TFA (1 mL)。將反應物於室溫攪拌 1 小時直至完成。向混合物中添加甲苯 (3 mL) 並在真空中濃縮。將粗製品溶解於 1,4-二噁烷/飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3 mL/0.5 mL) 中並攪拌 10 分鐘。向混合物中添加丙烯醯氯 (16 uL, 0.20 mmol)，並攪拌 10 分鐘直至完成。然後，反應用水 (10 mL) 稀釋並用 EtOAc (30 mL) 萃取。將有機層分離並用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (C18，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (15 mg，25% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 381.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.69 (s, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.43 (dd, J = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

實例 15

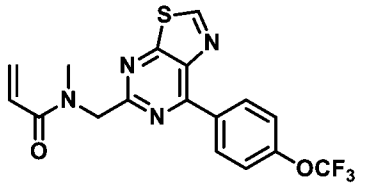
2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺 (化合物 15)



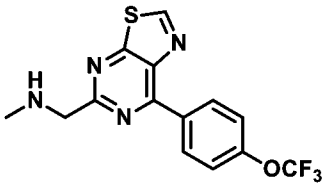
【0608】 將 N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (30 mg, 0.07 mmol) (如實例 14 步驟 3 中所述) 溶解於 DCM (1 mL) 中，並向該溶液中添加 TFA (0.3 mL)。將反應於室溫攪拌 30 分鐘。粗製反應混合物用甲苯 (2 mL) 稀釋，然後濃縮。然後將粗製中間體溶解於 DCM (1 mL) 中，並向該溶液中添加 TEA (97 uL, 0.70 mmol)，然後添加氯乙醯氯 (6 uL, 0.08 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。LCMS 指示一些 SM 剩餘，並添加另一部分氯乙醯氯 (6 uL, 0.08 mmol)。繼續攪拌 30 分鐘，直到全部起始材料耗盡，如 LCMS 分析所指示。反應用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 淬滅並用 DCM (20 mL × 3) 萃取產物。將有機層合併並用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 20% DCM/MeOH) 純化，以得到 2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺 (16 mg，56% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 403.5。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H)。

實例 16

N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 11)

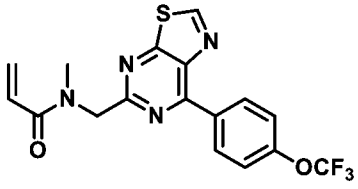


步驟 1：N-甲基-1-[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺



【0609】將 N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (58.mg, 0.14 mmol) (描述於實例 15，步驟 3) 溶解於 DCM (1 mL) 中，並添加 TFA (0.3 mL)。將反應攪拌 30 分鐘直至完成，用甲苯 (3 mL) 稀釋並在真空中濃縮。將粗製物質溶解於 EtOAc/飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL/2 mL) 中，並分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中去除溶劑並將 HFIP (1 mL) 添加至該粗製品中。然後，於室溫將三氟甲磺酸甲酯 (23 uL, 0.20 mmol) 添加至該溶液中。將反應於室溫攪拌 90 分鐘。使反應混合物通過二氧化矽墊 (60 mL 二氧化矽)，用 EtOAc/庚烷 (1/1 比率，總計 100 mL) 洗滌，並棄去濾液。然後用 MeOH/DCM (4/1 比率，總計 200 mL) 洗滌二氧化矽墊以溶析出產物，並在真空中濃縮濾液，以得到粗製 N-甲基-1-[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺 (45 mg，97% 產率)，與起始材料及雙甲基化副產物一起作為不可分離之混合物。該粗製品不經進一步純化即進行下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 341.5。

步驟 2：N-甲基-1-[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺

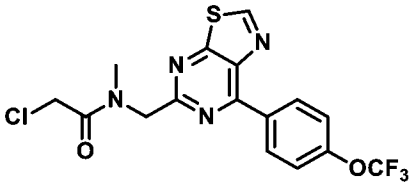


【0610】將 N-甲基-1-[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺 (15 mg, 0.05 mmol) 溶解於 THF (1 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (200 uL) 及水 (0.50 mL)。將丙烯醯氯 (4 uL，0.05 mmol) 添加至該溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。粗製反應混合物用乙酸乙酯/水 (20 mL/10 mL) 稀

釋，分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製有機混合物藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (5.8 mg，32% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 395.6。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.87 - 8.72 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.07 - 6.72 (m, 1H), 6.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 58.3, 10.3 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 42.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H)。

實例 17

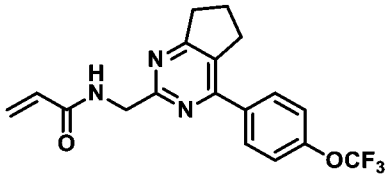
2-氯-N-甲基--[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺 (化合物 1)



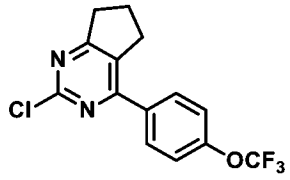
【0611】 將 N-甲基-1-[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺 (15 mg, 0.05 mmol) (描述於實例 16，步驟 1) 溶解於 DCM (1 mL) 中，並向溶液中添加 TEA (63uL, 0.45 mmol)，然後添加氯乙醯氯 (4 uL, 0.05 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮並藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 2-氯-N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺 (6.8 mg，36% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 417.5。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 - 8.71 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.07 - 4.85 (m, 2H), 4.52 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 102.1 Hz, 3H)。

實例 18

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 6)

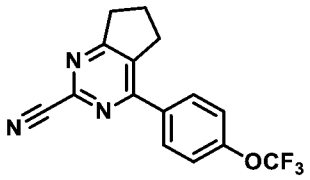


步驟 1：2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶



【0612】將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (762 mg, 3.7 mmol)、2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶 (700 mg, 3.7 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (135 mg, 0.19 mmol)、K_3PO_4 (1570 mg, 7.41 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (10 mL) / 水 (2 mL) 中，並將混合物在密封管中於 85°C 攪拌 30 分鐘，此時 LC-MS 分析指示起始材料耗盡。反應用 EtOAc/水 (100 mL/30 mL) 稀釋，用 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並且粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，以甲苯加載，0 至 100% EA/庚烷) 純化，以提供白色固體狀 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶 (710 mg，61% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 315.5。

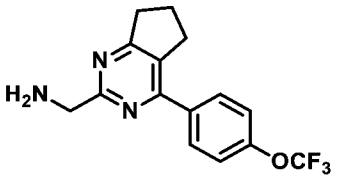
步驟 2：4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-甲腈



【0613】在小瓶中，將 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶 (710.mg, 2.26 mmol)、$Zn(CN)_2$ (265 mg, 2.26 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (130 mg, 0.11 mmol) 合併在 DMF (6 mL) 中。混合物用 N_2 吹掃 5 分鐘，然後在微波反應器中於 180°C 加熱 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (75 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25 mL) 洗滌，然後用鹽水 (3 x 25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾

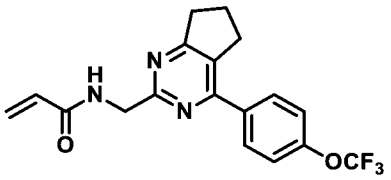
燥，過濾並在真空中濃縮。粗製物質藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EA/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-甲腈 (470 mg，68% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 306.5

步驟 3：[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲胺



【0614】 將 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-甲腈 (470 mg, 1.54 mmol) 溶解於無水 THF (15 mL) 中，並將溶液冷卻至 0°C。向該溶液中逐滴添加 DIBAL-H (4.62 mL，4.62 mmol，於庚烷中之 1M 溶液) 並攪拌 20 分鐘。LCMS 指示起始材料完全耗盡，並將反應混合物倒入 0.5 M HCl 水溶液 (50 mL) 中並用 EtOAc (50 mL) 洗滌。棄去有機層，並且水層用 NaOH (10 M, 50 mL) 鹼化，並用 EtOAc (50 mL x 2) 萃取產物。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲胺 (152 mg，32% 產率)。粗產物不經進一步純化即進行下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 310.5

步驟 4：N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

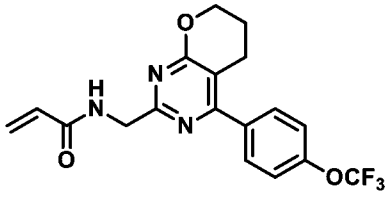


【0615】 將 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲胺 (152.mg, 0.49 mmol) 溶解於 THF/飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL/1 mL) 中。向溶液中添加丙烯醯氯 (0.04 mL, 0.54 mmol)，並攪拌 10 分鐘直至完成。然後，反應用 EtOAc/水 (50 mL/30 mL) 稀釋。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾

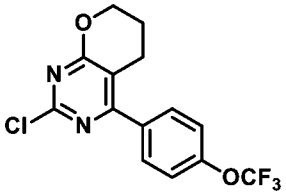
並在真空中濃縮。粗製混合物藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，30% 至 50% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊烷[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (112 mg，63% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 364.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H)。

實例 19

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 4)



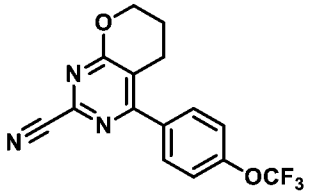
步驟 1：2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶



【0616】 將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (100 mg, 0.49 mmol)、2,4-二氯-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶 (100 mg, 0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (35 mg, 0.034 mmol) 及 K_3PO_4 (41 mg, 0.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 / 水 (1.5 mL / 0.25 mL) 中混合，並將混合物於 100°C 攪拌 20 分鐘，此時起始材料耗盡。然後，反應用水 / 乙酸乙酯 (10 mL / 30 mL) 稀釋。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中與二氧化矽一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 40%

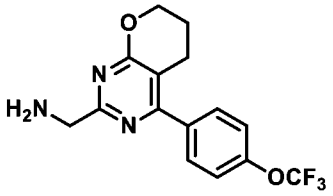
EtOAc/庚烷) 純化，以得到 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶 (22 mg，14% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 331.6。

步驟 2：4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈



【0617】將 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶 (120.mg, 0.36 mmol)、$Zn(CN)_2$ (85 mg, 0.73 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (42 mg, 0.04 mmol) 溶解於 DMF (0.50 mL) 中，並且混合物用氮氣吹掃 5 分鐘。將反應於 160°C 攪拌 1 小時。粗製品用乙酸乙酯/水 (30 mL/20 mL) 稀釋，分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈 (56 mg，48% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 322.6。

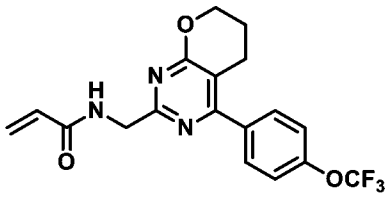
步驟 3：[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲胺



【0618】將 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈 (56.mg, 0.17 mmol) 溶解於甲苯 (5 mL) 中，然後將溶液在氮氣氣氛下冷卻至 0°C。向溶液中緩慢添加 DIBAL-H (於甲苯中之 1 M 溶液) (435 uL, 0.44 mmol)，並攪拌 20 分鐘直至完成。向溶液中添加 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (500 mg) 以淬滅反應，並攪拌 10 分鐘。將混合物過濾並在真空中濃縮。粗製物質藉由急速管柱層析法 (C18，0 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化。將來自純化之流份合

併並濃縮至約 20 mL。將飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) 添加至殘餘物中，並且用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取產物。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲胺 (29 mg，51% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 326.6。

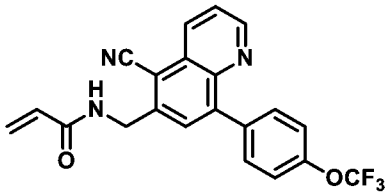
步驟 4：N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺



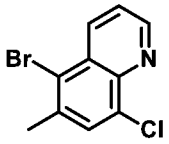
【0619】將 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (29.mg, 0.07 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中，並向溶液中添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.2 mL)，接著添加丙烯醯氯 (7 uL, 0.09 mmol)，並攪拌 10 分鐘直至完成。然後，反應用水 (10 mL) 稀釋並用 EtOAc (30 mL) 萃取。分離有機層並用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製混合物藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (18 mg，70% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 380.7。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)。

實例 20

N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 16)

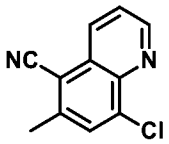


步驟 1：5-溴-8-氯-6-甲基-喹啉



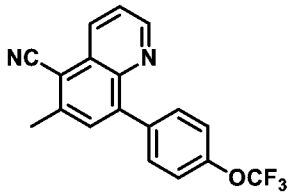
【0620】將 8-氯-6-甲基-喹啉 (1000 mg, 5.63 mmol) 溶解於 DMF (6 mL) 中，並向該溶液中添加 NBS (4000 mg, 22.52 mmol)。將反應於 60°C 攪拌越夜。反應用乙酸乙酯/水 (50 mL/20 mL) 稀釋，分離有機層並用鹽水洗滌。然後將有機層在真空中濃縮到二氧化矽上。粗製混合物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 5-溴-8-氯-6-甲基-喹啉 (1.3 g，90% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 258.0

步驟 2：4-氯-2-甲基-萘-1-甲腈



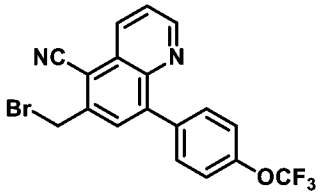
【0621】將 1-溴-4-氯-2-甲基-萘 (480 mg, 1.88 mmol)、$Zn(CN)_2$ (110 mg, 0.94 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (108 mg, 0.09 mmol) 添加至 DMF (7 mL) 中，並且反應用 N_2 吹掃 5 分鐘。將混合物於 180°C 在微波中加熱 15 分鐘。然後，反應用乙酸乙酯/水 (50 mL/20 mL) 稀釋，並且有機層用水洗滌兩次，然後用鹽水洗滌。分離有機層並在真空中濃縮到二氧化矽上。反應藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，從於庚烷中之 0% EA 到於庚烷中之 50% EA) 純化，以得到 4-氯-2-甲基-萘-1-甲腈 (288 mg，76% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 203.4

步驟 3：6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲腈



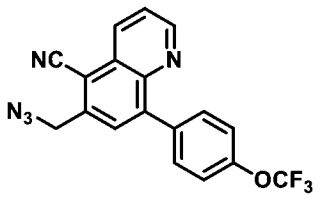
【0622】將 8-氯-6-甲基-喹啉-5-甲腈 (40 mg, 0.20 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (61 mg, 0.30 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (45.6 mg, 0.04 mmol) 及 Na_2CO_3 (42 mg, 0.39 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (1 mL) / 水 (0.30 mL) 中。將混合物用氮氣脫氣 5 分鐘，並於 150°C 在微波中加熱 15 分鐘。然後，反應用 EtOAc/水 (30 mL/20 mL) 稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，用甲苯加載，0 至 40% EtOAc/庚烷二氧化矽) 純化，以得到 6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-喹啉-5-甲腈 (45 mg，69% 產率)。LCMS (ESI) [M+H]+= 329.6

步驟 4：6-(溴甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲腈



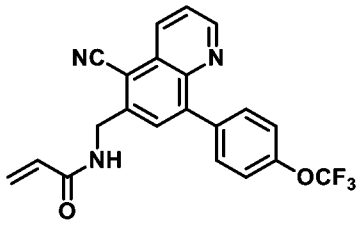
【0623】將 6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲腈 (200 mg, 0.61 mmol)、NBS (141 mg, 0.79 mmol) 及過氧化苯甲醯 (15 mg, 0.06 mmol) 於四氯化碳 (4 mL) 中之溶液攪拌回流 3 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，直接加載到矽膠柱上並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 6-(溴甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲腈 (240 mg，97% 產率)。(ESI) [M+H]+= 409.5

步驟 5：[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基-重氮陽離子基-亞胺化物



【0624】將 6-(溴甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲腈 (240 mg, 0.59 mmol) 及 NaN_3 (46 mg, 0.71 mmol) 添加至 DMF (2 mL) 中，並於室溫下攪拌 2 小時。然後，反應用水/EtOAc (20 mL/20 mL) 稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾。將粗製溶液在真空中濃縮到二氧化矽上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 [5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基-重氮陽離子基-亞胺化物 (130 mg，59% 產率)。(ESI) [M+H]+= 370.6

步驟 6：N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

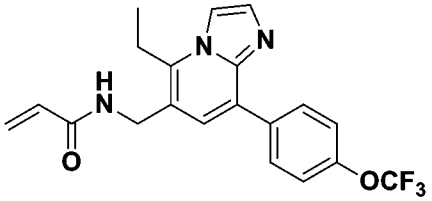


【0625】[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基-重氮陽離子基-亞胺化物 (80 mg, 0.22 mmol) 及 Pd/C (10% 濕) (80 mg) 懸浮於 EtOAc (5 mL) 中。將反應於室溫在 H_2 氣氛 (1 atm) 下攪拌 30 分鐘，並且 LCMS 分析顯示起始材料完全耗盡。將反應混合物透過 Celite® 過濾並在真空中濃縮。將粗製混合物溶解於 THF (3 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.5 mL)。向混合物中添加丙烯醯氯 (19 uL, 0.24 mmol)，並將反應於室溫攪拌 20 分鐘。反應用 EtOAc/水 (20 mL/10 mL) 稀釋並分離有機層。有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製品藉由半製備型 LCMS (CSH 管柱，35% 至 55% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺 (23 mg，26% 產率)。(ESI) [M+H]+= 398.6。1H NMR (400

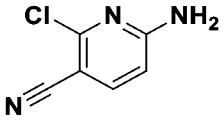
MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (ddd, J = 5.8, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

實例 21

N-((5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 26)

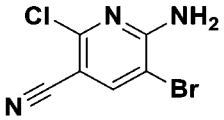


步驟 1：6-胺基-2-氯菸鹼甲腈



【0626】 向裝有 2,6-二氯吡啶-3-甲腈 (1.73 g, 10.02 mmol) 的 20 mL 微波小瓶中添加於 MeOH 中之 7N 氨 (15 mL, 105 mmol)。將小瓶密封並於 120°C 攪拌 25 分鐘。用總計 5.20 g 之 2,6-二氯吡啶-3-甲腈將該反應重複三次。將三次反應在矽膠上濃縮至乾。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀 6-胺基-2-氯菸鹼甲腈 (2.78 g，60.2% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 154.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

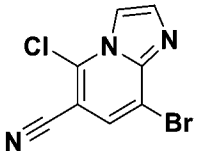
步驟 2：6-胺基-5-溴-2-氟菸鹼甲腈



【0627】 向於 DCM (60.3 mL) 及 MeCN (60.3 mL) 中之 6-胺基-2-氯-吡啶-3-甲腈 (2.78 g, 18.1 mmol) 中添加 N-溴代丁二醯亞胺 (6.44 g, 36.2 mmol)。將混

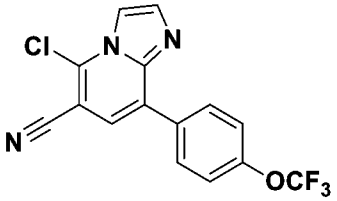
合物於室溫攪拌 3 小時。形成沉澱物，藉由在真空中濃縮將溶劑體積減半並過濾，用 DCM 潤洗並在真空下乾燥，以得到奶油色固體狀 6-胺基-5-溴-2-氯菸鹼甲腈 (3.25g，77.2% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 232.3, 234.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 5.75 (s, 2H)

步驟 3：8-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



【0628】 在裝有 6-胺基-5-溴-2-氯-吡啶-3-甲腈 (3.25 g, 13.98 mmol) 之密封管中添加於水中之 50% 氯乙醛 (39 mL, 307.03 mmol)，並將混合物於 100°C 攪拌 2 小時。然後將溶液冷卻至室溫並在真空中濃縮。將丙酮 (75 mL) 添加至殘餘物中，並將所得混合物快速攪拌 1.5 小時。透過過濾收集所得固體並乾燥，以得到米色固體狀 8-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (3.38 g，94.3% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 256.3, 258.3 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H)。

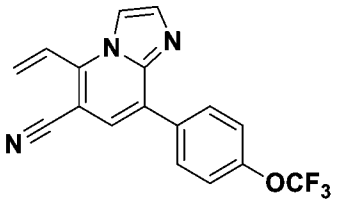
步驟 4：5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



【0629】 用 8-溴-5-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (195 mg, 0.76 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (140.9 mg, 0.68 mmol) 及 K_2CO_3 (315.2 mg, 2.28 mmol) 充填微波小瓶。添加經脫氣之 1,4-二噁烷/經脫氣之水 (4 mL/1 mL) 混合物，然後添加肆(三苯基膦)鈀(0) (87.9 mg, 0.07 mmol)。反應用 N_2 吹掃並在微波中於 130°C 加熱 10 分鐘。使用總計 1.56 g 之 8-溴-5-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈重複該製程八次。合併全部反應並倒入 EtOAc/水中，萃取，用鹽水洗滌，經無水

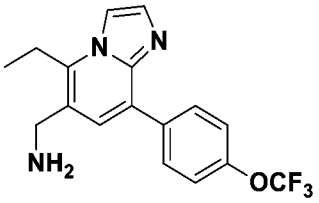
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀 5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (1.19 g，57.8% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 338.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

步驟 5：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



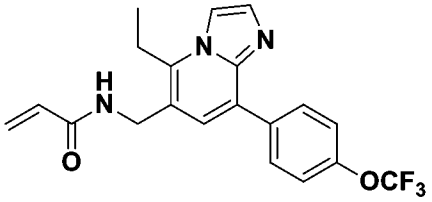
【0630】 在經氮氣吹掃之 RBF 中，添加 5-氯-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (560 mg, 1.66 mmol) 及三氟(乙烯基)硼鉀 (888.6 mg, 6.63 mmol)。向混合物中添加經脫氣之 1,4-二噁烷 (12 mL)，隨後添加三乙胺 (0.46 mL, 3.32 mmol) 及 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀 (123 mg, 0.17 mmol)。將反應混合物進一步脫氣 2 分鐘，並於 80°C 加熱 3 小時。將反應冷卻至室溫並濃縮到矽膠上。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (382 mg，69.9% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 330.0。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 17.6, 11.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H)

步驟 6：(5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺



【0631】 於 0°C 向 8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (110 mg, 0.33 mmol) 於甲醇 (3.34 mL) 中之懸浮液中添加六水合氯化鎳(II) (39.7 mg, 0.17 mmol)，然後分批添加硼氫化鈉 (50.5 mg, 1.34 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫。向反應中添加氫氧化銨 (於 H_2O 中之 28% 溶液，0.5 mL)，並將反應於室溫攪拌 15 分鐘。反應用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 20% DCM/MeOH) 純化，以得到 (5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺 (44 mg，39.3% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 336.2

步驟 7：N-((5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺

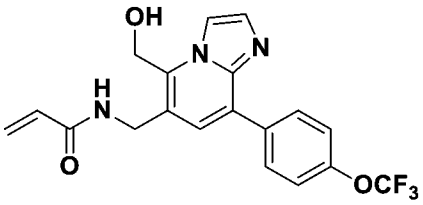


【0632】 向於 THF (1.14 mL) 及 1 mL 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中之 (5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺 (42 mg, 0.13 mmol) 中添加丙烯醯氯 (10.7 uL, 0.13 mmol)。將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。然後添加 EtOAc / 水 (20 mL/20 mL)。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，25% 至 45% MeCN/10 mM AmF 水) 純化。收集純流份並凍乾，以提供 N-((5-乙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺 (23.5 mg，48% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 390.2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J =

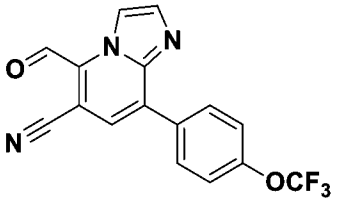
17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

實例 22

N-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 5)

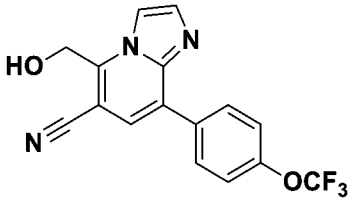


步驟 1：5-甲醯基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



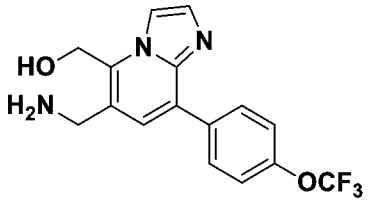
【0633】 向於丙酮 (1.8 mL) 及水 (0.3 mL) 中之 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (100 mg, 0.30 mmol) (描述於實例 25，步驟 5) 中添加四氧化鋨 (於水中之 4% wt 溶液，77.2 uL，0.01 mmol) 及(間)高碘酸鈉 (194.9 mg, 0.91 mmol)。將反應於室溫下攪拌 14 小時。向反應中添加 EtOAc 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液。進行相分離，有機相用 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 5-甲醯基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (79 mg，78.5% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 332.1

步驟 2：5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



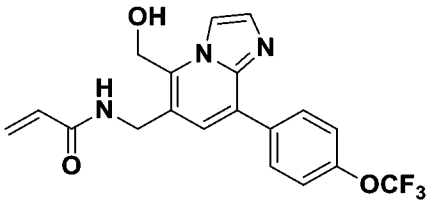
【0634】 向於甲醇 (2 mL) 中之 5-甲醯基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (79 mg, 0.24 mmol) 中添加硼氫化鈉 (18.1 mg, 0.48 mmol)。將反應於室溫攪拌 35 分鐘。向反應混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水 / EtOAc，然後用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到 5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈，其為粗製混合物，不經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 334.1

步驟 3：(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇



【0635】 於 0°C 向 5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 (79 mg, 0.24 mmol) 於甲醇 (2.4 mL) 中之懸浮液中添加六水合氯化鎳(II) (28.2 mg, 0.12 mmol)，然後分批添加硼氫化鈉 (35.9 mg, 0.95 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 5 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫，保持 2 小時。向反應中添加氫氧化銨 (於 H_2O 中之 28% 溶液，0.5 mL)、水，並將反應於室溫攪拌 15 分鐘。添加 DCM 並用 DCM 萃取 3 次。合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。獲得之粗製物質藉由急速管柱層析法 (C18，10% 至 70% MeCN/10 mM AmF 水) 純化。將合適之流份合併並凍乾，以提供 (6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇 (17 mg，21% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 338.1

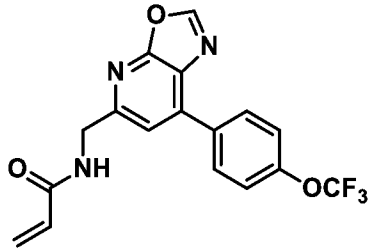
步驟 4：N-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺



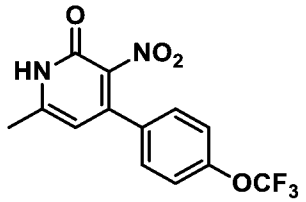
【0636】向於 THF (0.5 mL) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.5 mL) 中之 (6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇 (17 mg, 0.05 mmol) 中添加丙烯醯氯 (4.3 uL, 0.05 mmol)。將混合物在室溫攪拌 45 分鐘。添加 EtOAc 及水，並用 EtOAc 萃取。將合併之有機層分離，經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，25% 至 45% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以提供 N-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺 (4.2 mg，21% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^-$ = 390.1。^1H NMR (400 MHz, d6-DMOS) 8.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, J = 6.6 Hz, 3H), 6.20 (dd, J = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。

實例 23

N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 9)

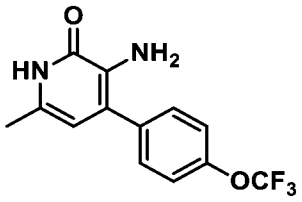


步驟 1：6-甲基-3-硝基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮



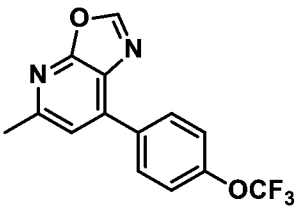
【0637】 用 4-氯-6-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮 (1.0 g, 5.3 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (1.2 g, 5.83 mmol)、K_2CO_3 (2.2 g, 15.91 mmol)、1,4-二噁烷 (21 mL) 及水 (5 mL) 充填燒瓶。將混合物脫氣 5 分鐘，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (306.4 mg, 0.27 mmol)，並進一步脫氣 2 分鐘。將反應密封並於 90°C 加熱 18 小時。添加水 / EtOAc，並使乳液通過砂，然後用 EtOAc 萃取 3 次。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，1:4 MeOH:EtOAc/庚烷之 5% 至 100% 梯度) 純化，以得到黃色泡沫狀 6-甲基-3-硝基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮 (1.4 g，85% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 315.6$

步驟 2：3-胺基-6-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮



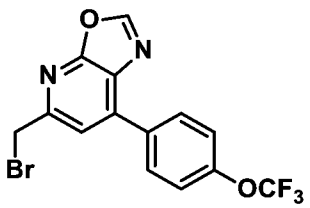
【0638】 於 0°C 向 6-甲基-3-硝基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮 (1.37 g, 4.36 mmol) 於甲醇 (21.8 mL) 中之懸浮液中添加六水合氯化鎳(II) (517.8 mg, 2.18 mmol)，然後分批添加硼氫化鈉 (659.3 mg, 17.43 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘。添加氫氧化銨 (於 H_2O 中之 28% 溶液，5 mL) 及水 (20 mL)，並將反應於室溫攪拌 15 分鐘。然後，反應用 DCM 萃取 3 次。合併之有機相用鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀粗製 3-胺基-6-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮 (1.32 g，定量)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 285.5$

步驟 3：5-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶



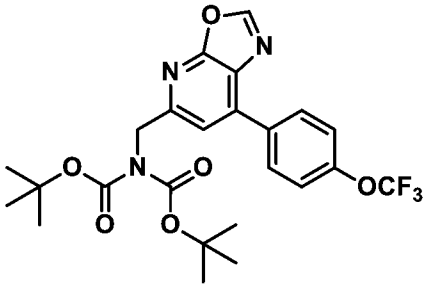
【0639】 向 3-胺基-6-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮 (600 mg, 2.11 mmol) 於甲苯 (4.2 mL) 中之懸浮液中添加一水合對甲苯磺酸物 (20.0 mg, 0.11 mmol) 及原甲酸三甲酯 (1.39 mL, 12.67 mmol)。將反應混合物於 100°C 攪拌 90 分鐘。添加額外之原甲酸三甲酯 (1.39 mL, 12.67 mmol) 及一水合對甲苯磺酸物 (20.1 mg, 0.11 mmol)，並於 100°C 繼續攪拌 1.5 小時。將混合物冷卻，並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 5-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶 (262 mg，42% 產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.38 – 8.27 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)。

步驟 4：5-(溴甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑并[5,4-b]吡啶



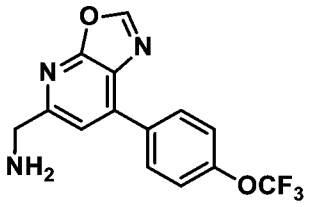
【0640】 將 5-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶 (260 mg, 0.88 mmol)、N-溴代丁二醯亞胺 (204.5 mg, 1.15 mmol) 及過氧化苯甲醯 (32.1 mg, 0.13 mmol) 於四氯化碳 (4.42 mL) 中之溶液攪拌回流 18 小時。將反應冷卻至室溫並濃縮到矽膠上。粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 5-(溴甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶 (174 mg，53% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 372.9, 374.9

步驟 5：N-三級丁氧基羰基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



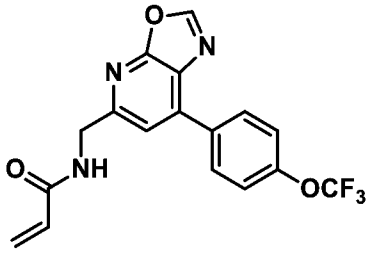
【0641】將 5-(溴甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶 (174 mg, 0.47 mmol) 及 N-三級丁氧基羰基胺甲酸三級丁酯 (131.7 mg, 0.61 mmol) 溶解於 DMF (2.3 mL) 中，並在攪拌下添加碳酸銫 (305.7 mg, 0.93 mmol)。將反應於室溫下攪拌 18 小時。反應用乙酸乙酯及水稀釋。收集有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮在矽膠上。產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 N-三級丁氧基羰基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (171 mg，72% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H-2Boc]^+$ = 310.6。

步驟 6：[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲胺



【0642】將 N-三級丁氧基羰基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (171 mg, 0.34 mmol) 溶解於 DCM (1.2 mL) 中。添加三氟乙酸 (1.2 mL)，並將反應攪拌 15 分鐘，於室溫保持 15 分鐘。將反應濃縮至乾，倒入 DCM 中，並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。水相用 DCM 萃取，然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到 [7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲胺 (77 mg，74% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 310.6。

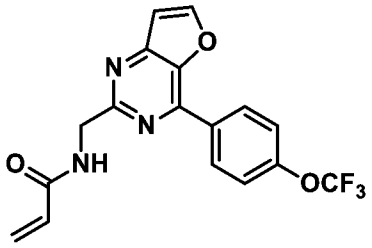
步驟 7：N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)甲基)丙烯醯胺



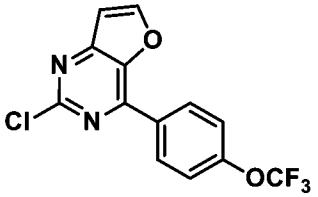
【0643】向 [7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲胺 (77 mg, 0.25 mmol) 於 THF (1.25 mL) 中之溶液中添加 1 mL 飽和 $NaHCO_3$ 溶液，然後添加丙烯醯氯 (21.2 uL, 0.26 mmol)。將混合物在室溫攪拌 45 分鐘。添加 EtOAc 及水，收集有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。然後，產物藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，30% 至 50% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)甲基)丙烯醯胺 (4.5 mg，5.0% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 364.6。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.35 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.1, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

實例 24

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 10)

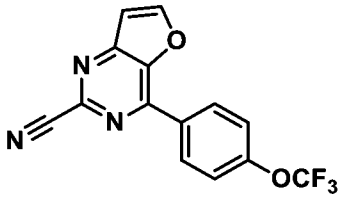


步驟 1：2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶



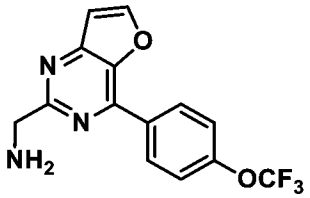
【0644】 用 2,4-二氯呋喃并[3,2-d]嘧啶 (300 mg, 1.59 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (300 mg, 1.46 mmol)、K_3PO_4 (675.mg, 3.18 mmol)、1,4-二噁烷 (8 mL) 及水 (2 mL) 充填燒瓶。將混合物脫氣 5 分鐘，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg, 0.16 mmol)。將反應於 100°C 加熱 30 分鐘。反應混合物用 H_2O 稀釋，用 AcOEt 萃取兩次。合併之有機相用 $MgSO_4$ 乾燥，在真空中濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 20% AcOEt/庚烷) 純化，以得到 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶 (360 mg，72% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 315.1$。

步驟 2：4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈



【0645】 將 2-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶 (310 mg, 0.99 mmol) 及氰化鋅 (153 mg, 1.32 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液藉由 N_2 脫氣 5 分鐘，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (124 mg, 0.11 mmol)。將反應在微波輻射下於 180°C 加熱 20 分鐘。反應混合物用 EtOAc 稀釋，用水洗滌兩次，用 $MgSO_4$ 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 30% EtOAc/庚烷) 純化，以得到 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈 (241 mg，80% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 306.1$

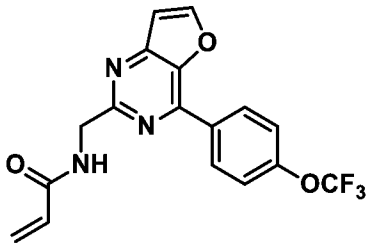
步驟 3：[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲胺



【0646】 將 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈 (50 mg, 0.16 mmol) 於甲苯 (2 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，並緩慢添加 DIBAL-H (1M/庚烷，

0.41 mL，0.41 mmol)。移除冰浴並將反應於室溫攪拌 30 分鐘。將其在真空中濃縮，用水稀釋，用 EtOAc 萃取兩次，用 $MgSO_4$ 乾燥並完全濃縮至乾。粗製混合物不經進一步純化並直接用於下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 310.1

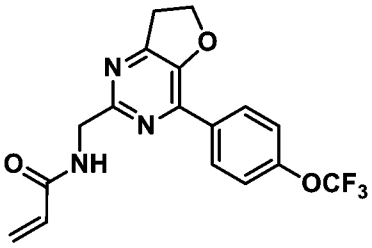
步驟 4：N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺



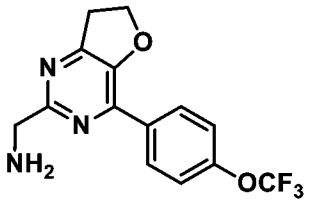
【0647】 向 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲胺 (44 mg, 0.14 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.25 mL)，然後添加丙烯醯氯 (0.02 mL, 0.22 mmol)。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘直至完成。殘餘物用水稀釋，並用 EtOAc 萃取兩次。合併之有機相在真空中濃縮並藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，30% 至 50% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (16 mg，31% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 364.1，1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

實例 25

N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 13)

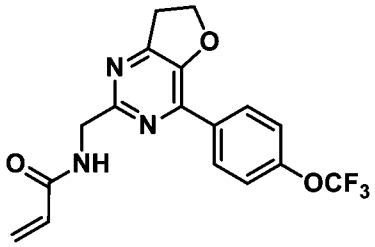


步驟 1：[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲胺



【0648】向 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈 (75 mg, 0.25 mmol) (描述於實例 28，步驟 2) 於乙醇 (7.5 mL) 中之溶液中添加 HCl (1N, 0.75 mL, 0.74 mmol)，然後添加 $Pd(OH)_2$ (20%/C 濕，75 mg)。將反應於室溫在 H_2 氣氛 (15 PSI) 下攪拌 18 小時。將反應混合物於 Celite® 墊上過濾並用 MeOH 潤洗。在真空中蒸發揮發物，以提供 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲胺 (76 mg，99% 產率)，其為粗製物質，不經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 312.1。

步驟 2：N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

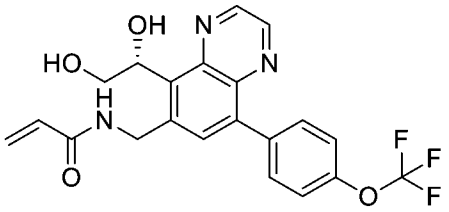


【0649】向 [4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲胺 (85 mg, 0.27 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.50 mL)，然後添加丙烯醯氯 (0.03 mL, 0.42 mmol)。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘，直到起始材料耗盡。殘餘物用 H_2O 稀釋，並用 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機相濃縮並藉由製備型 LCMS (CSH 管柱，30% 至 50% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到 N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (23 mg，23% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 366.1，1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J =

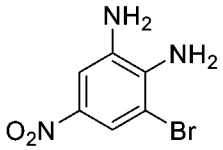
8.4 Hz, 2H), 6.40 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.9 Hz, 2H)。

實例 26（化合物 28）

(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

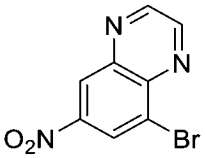


步驟 1：3-溴-5-硝基苯-1,2-二胺



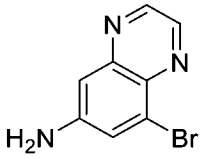
【0650】將硫 (16.15g, 503.78 mmol) 及 $Na_2S·9H_2O$ (110.0 g, 457.98 mmol) 於水 (120 mL) 與乙醇 (480 mL) 之混合物中之混合物在氮氣下加熱回流 1 小時。將該溶液添加至 2-溴-4,6-二硝基-苯胺 (120.0 g, 457.98 mmol) 及 NH_4Cl (27.0 g, 503.78mmol) 於水 (840 mL) 與乙醇 (480 mL) 混合物中之經攪拌的懸浮液中。將混合物於 80°C 攪拌 16 小時。然後逐滴添加 2N NaOH 水溶液 (540 mL)，然後將混合物於 80°C 進一步攪拌 15 分鐘。冷卻後，將混合物倒入 2N HCl 水溶液 (540 mL) 與冰 (500 g) 之混合物中，攪拌 15 分鐘以完成反應。將混合物濃縮以去除 EtOH。將殘餘物過濾，以得到銹色固體狀標題化合物 (100 g，95%，粗製品)，其不經進一步純化即直接用於下一步。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.49 (s, 2H)。

步驟 2：5-溴-7-硝基喹喔啉



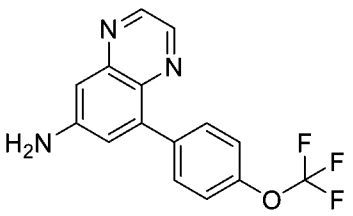
【0651】向 3-溴-5-硝基苯-1,2-二胺 (27.0 g, 116.36 mmol) 於水 (1 L) 中之混合物中添加乙二醛 (於 H_2O 中之 40% 溶液，32.0 mL)。將混合物在 100 °C 攪拌 4 小時。冷卻至 10°C 後，將沉澱物過濾並用水 (200 mL × 2) 洗滌。將濾餅在減壓下乾燥，以得到銹色固體狀標題化合物 (25.0 g，84%，粗製品)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

步驟 3：8-溴喹喔啉-6-胺



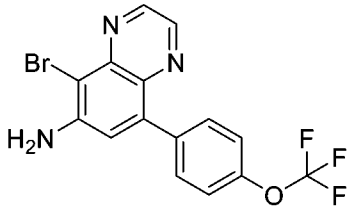
【0652】向 5-溴-7-硝基喹喔啉 (25.0 g, 98.41 mmol) 於 EtOH (250 mL) 及水 (80 mL) 中之混合物中添加 Fe (27.5 g, 492.05 mmol) 及 NH_4Cl (26.3 g, 492.05 mmol)。將混合物在 90 °C 攪拌 2 小時。TLC 指示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾餅用 EtOAc (500 mL) 洗滌。濃縮濾液，並且殘餘物用水 (400 mL) 稀釋，用 EtOAc (500 mL × 2) 萃取並用飽和鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% EtOAc) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (16.0 g, 64%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.62 - 8.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

步驟 4：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺



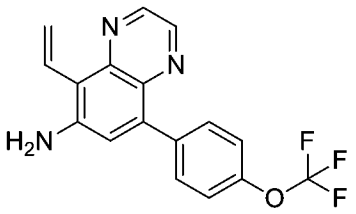
【0653】將 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (2.0 g, 9.82 mmol)、8-溴喹喔啉-6-胺 (2.0 g, 8.93 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (653 mg, 0.89 mmol) 及 Na_2CO_3 (1.9 g, 17.85 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 3 小時。TLC (於石油醚中之 50% 乙酸乙酯，R_f = 0.4) 指示反應完成。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋，用 EtOAc (50 mL × 2) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% EtOAc) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.5 g, 55%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 4.14 (s, 2H)。

步驟 5：5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺



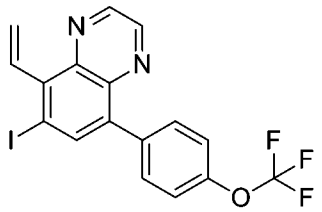
【0654】於 0°C 向 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (1.0 g, 3.25 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之混合物中添加 NBS (579 mg, 3.25 mmol)。將所得溶液於 0°C 攪拌 10 分鐘。TLC (於石油醚中之 20% EtOAc，R_f = 0.5) 指示反應完成。反應藉由水 (10 mL) 淬滅。混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% EtOAc) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.2 g, 96%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.84 (s, 2H)。

步驟 6：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-胺



【0655】將 5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (1.2 g, 3.12mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(229 mg, 0.3100 mmol)、Na_2CO_3(0.66 g, 6.25mmol) 及 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (0.53 g, 3.44 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (5 mL) 中之溶液於 120°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋並用 EtOAc (200 mL × 2) 萃取。將有機層濃縮並藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% EtOAc) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (700 mg, 68%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.90 - 5.78 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H)。

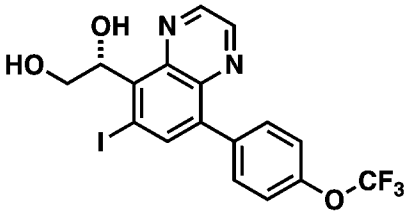
步驟 7：6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉



【0656】於 -10°C 向 6M HCl 溶液 (10 mL) 中添加於乙腈 (10 mL) 中之 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-胺 (1.0 g, 3.12 mmol)。並將反應混合物於 -10°C 攪拌 5 分鐘。於 -10°C 逐滴添加 $NaNO_2$ (226.15 mg, 3.28 mmol) 於水 (5 mL) 中之溶液，並將反應混合物攪拌 1 小時。反應混合物變成澄清的淡黃色溶液。於 -10°C 將 KI (1.03 g, 6.24 mmol) 於水 (5 mL) 中之溶液逐滴添加至反應混合物中，並將該溶液於 -10°C 攪拌 30 分鐘。反應混合物用冷水 (100 mL) 淬滅並用 EtOAc (80 mL × 2) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥。將有機層濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% EtOAc) 純化，以得到

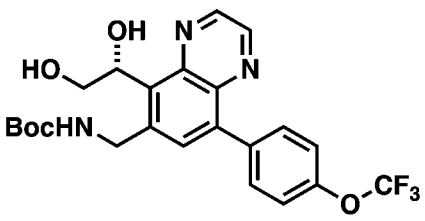
白色固體狀標題化合物 (400 mg, 30%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.90 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 17.6, 12.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H)。

步驟 8：1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



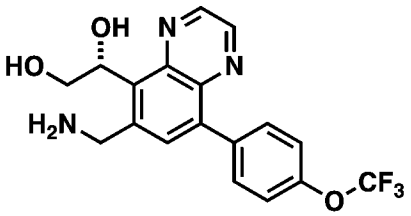
【0657】將 $K_3Fe(CN)_6$ (2.87 g, 6.52 mmol)、甲磺醯胺 (310 mg, 3.26 mmol)、$K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (12.0 mg, 0.03 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (127 mg, 0.16 mmol) 及 K_2CO_3 (900 mg, 6.52 mmol) 於 t-BuOH (20 mL) 及水 (20 mL) 中之溶液於 25°C 攪拌 20 分鐘。將混合物冷卻至 0°C，並將 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉 (1.5 g, 3.26 mmol) 添加至該反應混合物中。將所得混合物於 25°C 攪拌 16 小時。TLC (於 DCM 中之 10% MeOH，R_f = 0.6) 指示反應完成。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用 EtOAc (200 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 10% MeOH) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (0.9 g, 56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 476.9 $(M+H)^+$。

步驟 9：((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



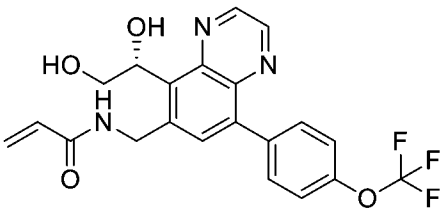
【0658】將 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (1.31 g, 5.54 mmol)、1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (880 mg, 1.85 mmol)、Cs_2CO_3 (1.81 g, 5.54 mmol) 及 CATACXIUM-A Pd G2 (123 mg, 0.18 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。TLC (於 DCM 中之 10% MeOH，R_f = 0.4) 指示反應完成。混合物用 EtOAc (100 mL × 3) 稀釋並用水 (50 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 10 % MeOH) 純化，以得到淡棕色固體狀標題化合物 (850 mg, 95%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.14 - 5.99 (m, 1H), 5.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.64 - 4.62 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 480.2 $(M+H)^+$。

步驟 10：1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



【0659】將 ((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (850 mg, 1.77 mmol) 及濃 HCl (3 mL) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物於 20°C 攪拌 16 小時。反應用飽和 NaHCO3 水溶液 淬滅至 pH = 7。用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取混合物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (650 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 380.1 $(M+H)^+$。

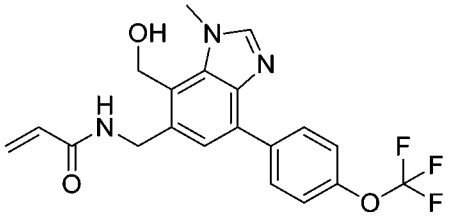
步驟 11：(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



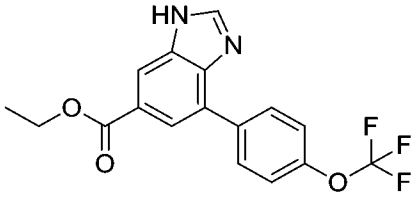
【0660】 於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (650mg, 1.7mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (238 mg, 1.88 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (Xtimate C18 150*40mm*10um，水 (FA)-ACN，35% 至 65%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (350 mg, 47%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.14 - 6.11 (m, 2H), 5.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 434.1 $(M+H)^+$。

實例 27（化合物 29）

***N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

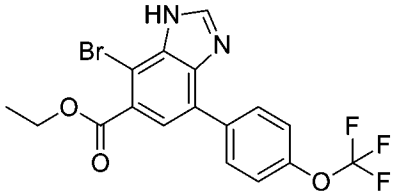


步驟 1：7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



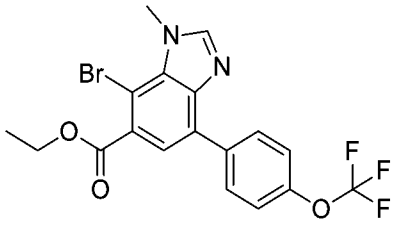
【0661】將 7-溴-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (3.0 g, 11.1 mmol)、4-(三氟甲氧基)-苯基硼酸 (2.75 g, 13.4 mmol)、K_3PO_4 (5.91 g, 27.9 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (815 mg, 1.11 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (25 mL) 及水 (8 mL) 中。向混合物配備冷凝器並於 100°C 攪拌 17 小時。反應用水 (70 mL) 稀釋並用 EtOAc (100 mL) 萃取。有機萃取物用鹽水 (20 mL) 洗滌並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 50% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (4.0 g，99% 產率)。LCMS (ESI)：m/z 351.2 $(M+H)^+$

步驟 2：4-溴-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



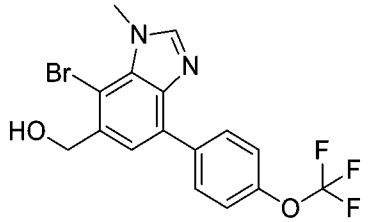
【0662】在 250 mL 燒瓶中，將 7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (4.0 g, 11.3 mmol) 溶解於氯仿 (35 mL) 中。向混合物中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (4.91 g, 27.6 mmol)，將燒瓶於室溫攪拌 17 小時。LCMS 顯示反應完成並具有雙溴化副產物。反應用 50 mL 之 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液淬滅並用 DCM (150 mL) 稀釋。將混合物攪拌 10 分鐘。進行相分離，然後，有機相用水 (2 × 50 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至大約 50 mL 之粗製溶液。粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 90% DCM/EtOAc) 純化，以得到標題化合物與二溴化副產物之混合物 (3.9 g，76% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 429.2 $(M+H)^+$

步驟 3：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯



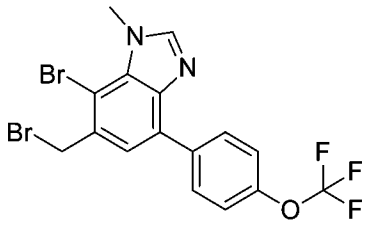
【0663】向於 DMF (22 mL) 中之 4-溴-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (2.72 g, 6.34 mmol) 中添加 K_3PO_4 (4.1 g, 19.0 mmol)，隨後歷經 10 分鐘添加 MeI (0.59 mL, 9.5 mmol)。將混合物於室溫攪拌 45 分鐘。反應用 EtOAc (400 mL) 稀釋，用水 (2 x 100 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，30% 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.89 g，67% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 445.1 $(M+H)^+$

步驟 4：(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



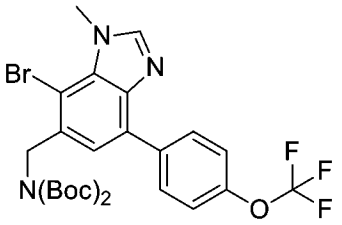
【0664】將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (4.60 g, 10.4 mmol) 溶解於 THF (28 mL) 中並冷卻至 0°C。將於 THF 中之 1.0 M 二異丁基氫化鋁 (**51**.9 mL, 51.9 mmol) 逐滴添加至該溶液中。於室溫攪拌 1 小時。反應用 THF (100 mL) 稀釋。分小份添加 Na_2SO_4-$10H_2O$ (2 g)。然後將反應於室溫攪拌 20 分鐘。將混合物透過矽藻土過濾，用 EtOAc 洗滌。濃縮濾液以產生粗製標題化合物 (4.10 g，98% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 403.1 $(M+H)^+$

步驟 5：7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯并咪唑



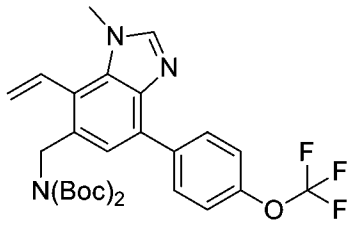
【0665】將 [4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇 (4.47 g, 11.1 mmol) 及三苯基膦 (5.85 g, 22.3 mmol) 溶解於 DCM (55 mL) 中. 緩慢添加四溴化碳 (7.39 g, 22.3 mmol)，並攪拌 1.5 小時。將反應直接與二氧化矽一起濃縮，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以提供無色固體狀標題化合物 (3.56 g，69% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 465.0 $(M+H)^+$

步驟 6：*N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



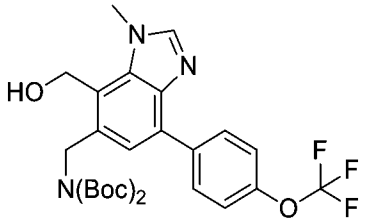
【0666】將 7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑 (3.56 g, 7.67 mmol)、亞胺基二甲酸二-三級丁酯 (1.67 g, 7.67 mmol) 及碳酸銫 (2.51 g, 7.67 mmol) 添加至具有 DMF (20 mL) 的燒瓶中。將反應攪拌 1.5 小時。反應用 EtOAc (200 mL) 稀釋並用水 (2 × 100 mL) 洗滌，然後用鹽水 (50 mL) 洗滌。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到灰白色固體狀標題化合物 (4.6 g，99% 產率)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ESI)：*m/z* 600.0 $(M+H)^+$

步驟 7：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0667】用 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (500 mg, 0.83 mmol)、三氟(乙烯基)硼鉀 (334 mg, 2.5 mmol)、K_3PO_4 (337 mg, 3.33 mmol) 及肆(三苯基膦)鈀 (96 mg, 0.08 mmol) 充填反應容器。將 1,4-二噁烷 (6 mL) 及水 (2 mL) 添加至該混合物中並用 N_2 吹掃。將混合物於 110°C 攪拌 3 小時。取出有機層並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 80% EA/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (270 mg，59% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 548.3 $(M+H)^+$

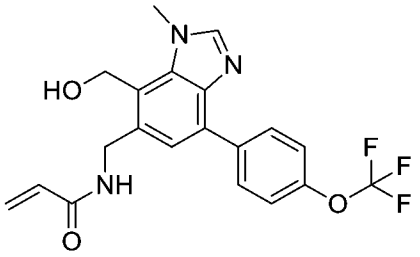
步驟 8：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯



【0668】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]-甲基]胺甲酸三級丁酯 (780 mg, 1.42 mmol) 溶解於甲醇 (10 mL) 中，並將混合物在 N_2 下冷卻至 -78°C。然後，以臭氧鼓泡 3 至 5 分鐘直至顏色變為淡藍色。停止反應並於 -78°C 將 N_2 吹掃至混合物 3 分鐘。向混合物中分小份添加硼氫化鈉 (539 mg, 14.24 mmol)，並將反應於 -78°C 攪拌 5 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫。將反應倒入 EtOAc (100 mL) 與鹽水 (50 mL) 之混合物中。分離有機層，用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 100% (於 EtOAc 中之 30%

MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (650 mg，82% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 552.3 $(M+H)^+$

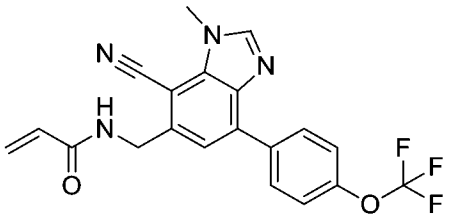
步驟 9：*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



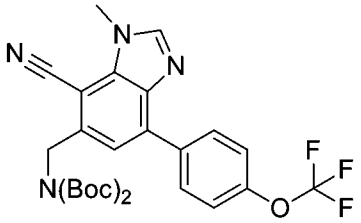
【0669】 將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯 (650 mg, 1.18 mmol) 溶解於 DCM (5 mL) 中，並添加 TFA (1 mL)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘。向混合物中添加甲苯 (2 mL) 並濃縮。將殘餘物溶解於 THF (10 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3 mL)。向混合物中逐滴添加於 THF (1 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (135 μL, 1.18 mmol)。將反應於室溫攪拌 40 分鐘。然後，反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。取有機層並與 DMSO (2 mL) 一起濃縮以去除 EtOAc。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽/ C18，0 至 50% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到標題化合物 (313 mg，66% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.23 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H)。

實例 28（化合物 27）

***N*-((7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**

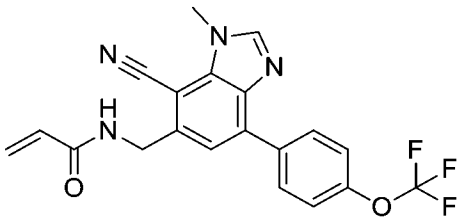


步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0670】將 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (1.00 g, 1.67 mmol) (描述於實例 27，步驟 6)、肆(三苯基磷)鈀 (289 mg, 0.25 mmol) 及氰化鋅 (584 mg, 5.0 mmol) 添加至 DMA (8 mL) 中，並用 N_2 將混合物脫氣。然後將混合物於 110°C 攪拌 1 小時。然後，反應用 EtOAc (100 mL) 稀釋並用水 (2 × 50 mL) 洗滌，然後用鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機層與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (810 mg，89% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 547.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-((7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

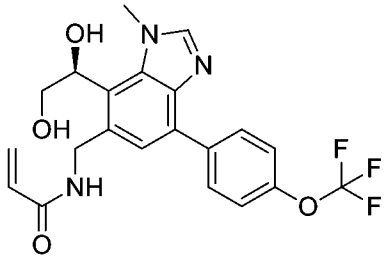


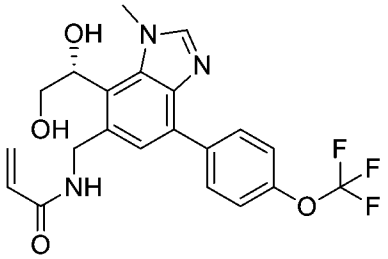
【0671】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯 (760 mg, 1.39 mmol) 溶解於 DCM (5 mL) 中，並添加 TFA (1.0 mL)。將反應於室溫攪拌 20 分鐘。向混合物中添加甲

苯 (2 mL) 並濃縮。將殘餘物溶解於 THF (10 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3. mL)。向混合物中逐滴添加於 THF (1 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (160 µL, 1.39 mmol)。將反應於室溫攪拌 20 分鐘。然後，反應用 EtOAc (100 mL) 及水 (30 mL) 稀釋。有機層用水 (50 mL) 洗滌，然後用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到大約 400 mg 產物 (92% 純度)。然後將產物懸浮於 EtOAc (10 mL) 中，於 80°C 攪拌。向混合物中添加 EtOAc 直至全部固體溶解。然後將混合物在攪拌下緩慢冷卻至 0°C。過濾沉澱物，以提供標題化合物 (312 mg，56% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 401.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.28 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H)。

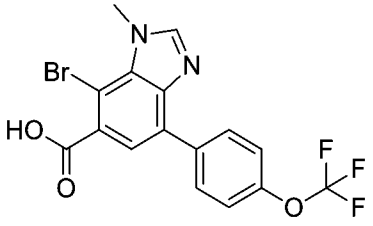
實例 29 (化合物 30 & 31)

***N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 *N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**



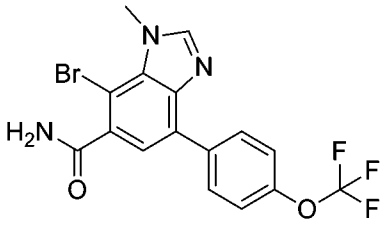


步驟 1：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸



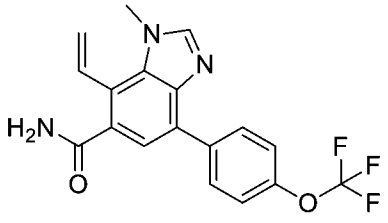
【0672】 用 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (450 mg, 1.0 mmol) (描述於實例 27，步驟 3)，然後添加 LiOH（ (於水中之 4 M 溶液) (1 mL) 及 1,4-二噁烷 (3 mL) 充填燒瓶。將燒瓶於 60°C 攪拌 30 分鐘。反應用 EtOAc (50 mL) 及 5% 檸檬酸 (20 mL) 稀釋。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物 (421 mg，99% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 417.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲醯胺



【0673】 將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸 (421 mg, 1.0 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中，並向該溶液中添加 HATU (1.156 g, 3.0 mmol)、三乙胺 (0.56 mL, 4.1 mmol)，然後添加氨 (於 MeOH 中之 7 M 溶液) (1.45 mL, 10 mmol)。將反應於室溫攪拌並快速形成沉澱。然後，反應用 EtOAc (50 mL) 及鹽水 (20 mL) 稀釋。有機層用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到標題化合物 (421 mg，100% 產率)。粗製品不經進一步純化即使用。LCMS (ESI): m/z 416.4 $(M+H)^+$。

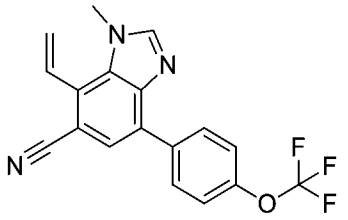
步驟 3：3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-甲醯胺



【0674】 將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲醯胺 (421 mg, 1.0 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀 (272 mg, 2.0 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (117 mg, 0.10 mmol)、K_3PO_4 (646 mg, 3.0 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (6 mL) 與水 (2

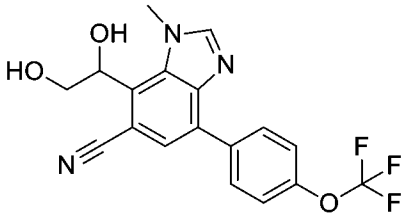
mL) 之混合物中。反應用 N_2 吹掃 5 分鐘，然後於 150°C 在微波中攪拌 30 分鐘。反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。將有機層與矽膠一起濃縮。產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (367 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 362.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-甲腈



【0675】將 3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-甲醯胺 (432 mg, 1.2 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中，並向該溶液中添加氰尿醯氯 (110 mg, 0.60 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1 小時。向混合物中添加另一份氰尿醯氯 (110 mg, 0.60 mmol) 並攪拌 1 小時。反應用水 (20 mL) 稀釋，並且產物用 EtOAc (50 mL) 萃取。分離有機層並用水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (180 mg，44% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 344.6 $(M+H)^+$。

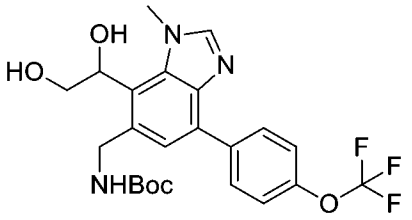
步驟 5：4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈



【0676】將 3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-甲腈 (180 mg, 0.52 mmol) 溶解於丙酮 (3 mL) 中，並向混合物中添加於水中之 4% wt 四氧化鋨在 (166 mg, 0.03 mmol)，然後添加 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (245 mg, 2.1

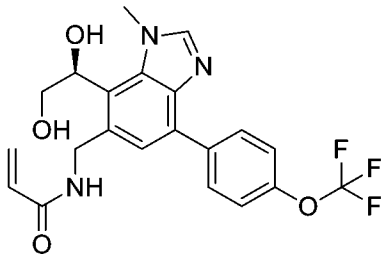
mmol)。將反應於室溫攪拌 8 小時。然後，反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 20% MeOH/DCM) 純化，以得到標題化合物 (120 mg，61% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 378.1 $(M+H)^+$。

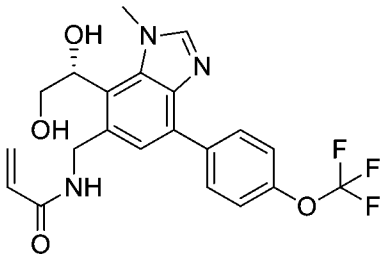
步驟 6：*N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0677】將 4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈 (120 mg, 0.32 mmol) 溶解於 THF (3.0 mL) 中，並向該混合物中添加硼烷 (於 THF 中之 1 M 溶液) (0.64 mL, 0.64 mmol)。將混合物於室溫攪拌並在大約 60% 轉化率時停止。將混合物倒入飽和 Na_2CO_3 水溶液 (10 mL) 中，並用 EtOAc (30 mL) 萃取。有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗製品溶解於 DCM (5 mL) 中，添加三乙胺 (137 μL, 0.95 mmol) 及二碳酸二-三級丁酯 (208 mg, 0.95 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，並加載到二氧化矽管柱上進行不經後處理之純化 (二氧化矽，0 至 20% MeOH/DCM)，以提供標題化合物 (62 mg，40% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 482.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：*N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 *N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺





【0678】 將 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.10 mmol) 溶解於 DCM (3 mL) 中，並添加 TFA (0.5mL)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘。向混合物中添加甲苯 (2 mL) 並濃縮。將殘餘物溶解於 THF (3 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.3 mL)。向混合物中逐滴添加於 THF (1 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (13 mg, 0.10 mmol)。將反應於室溫攪拌 20 分鐘。然後，反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (10 mL) 稀釋，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0 至 100% MeCN/於水中之 10 mM 甲酸銨) 純化，以得到 (25 mg，56% 產率) 之所需產物，其為鏡像異構物之混合物。

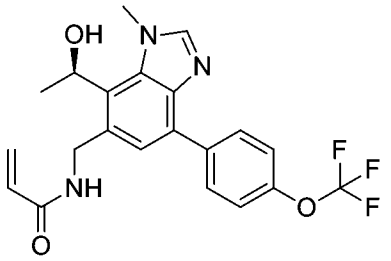
【0679】 上述外消旋物藉由手性 SFC (管柱 = IC；管柱尺寸 = 250 mm × 10 mm × 5 μm；流速 = 10 mL/min；運行時間 = 18 分鐘；管柱溫度 = 40°C；移動相：20% IPA + 10 mM AmF，80% 超臨界 CO_2) 進一步純化，以得到：

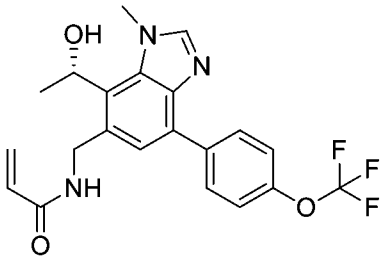
【0680】 *N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (9.4 mg，21% 產率) (峰 1，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 436.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 23.1, 11.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 28.1 Hz, 1H)。

【0681】 *N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (8.3 mg，18% 產率) (峰 2，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 436.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 23.1, 11.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 28.1 Hz, 1H)。

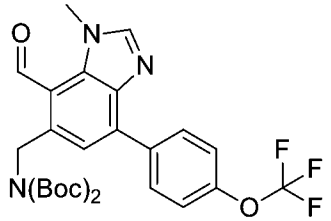
實例 30 (化合物 32 & 33)

N-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 N-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺





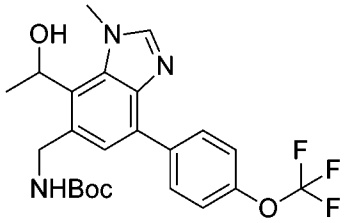
步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-甲醯基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0682】 將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]-甲基]胺甲酸三級丁酯 (134 mg, 0.24 mmol) (描述於實例 27，步驟 7) 及吡啶 (20 µL, 0.24 mmol) 溶解於 DCM (8 mL) 中，並將混合物在 N_2 下

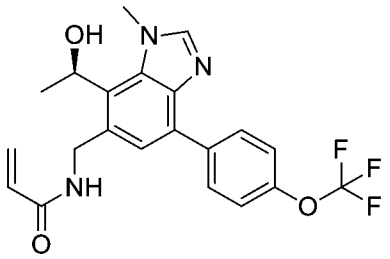
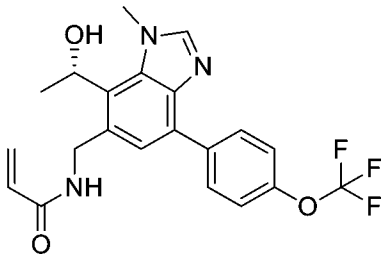
冷卻至 -78℃。然後，以臭氧鼓泡 3 至 5 分鐘直至顏色變為藍色。LCMS 證實起始材料耗盡。停止反應並於 -78℃ 將 N_2 吹掃至混合物 3 分鐘。向混合物中添加三苯基膦 (129 mg, 0.49 mmol)，並將該混合物在攪拌下溫熱至室溫。將粗製品與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 80% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (127 mg，95% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 550.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-[[4-(1-羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0683】 於室溫向於 THF (2 mL) 中之甲基溴化鎂 (於 Et_2O 中之 3.0 M 溶液) (200 µL, 0.60 mmol) 中添加於 THF (2.0 mL) 中之 *N* 三級丁氧基羰基-*N*-[[4-甲醯基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (110 mg, 0.20 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘。向該混合物中添加另外 5 當量之 MeMgBr 並攪拌 10 分鐘。反應用飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 淬滅並用 EtOAc (20 mL) 萃取。將有機層與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 70% (於 EA 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (52 mg，56% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 466.3 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 *N*-[[3-甲基-4-[(1*S*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

【0684】將 *N*-[[4-(1-羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (52 mg, 0.11 mmol) 溶解於 DCM (2 mL) 中，並添加 TFA (0.5mL)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘。向混合物中添加甲苯 (2 mL) 並濃縮。將殘餘物溶解於 THF (2 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.3. mL)。向混合物中緩慢添加於 THF (0.2 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (14 mg, 0.11 mmol)。將反應於室溫攪拌 20 分鐘，然後用 EtOAc (30 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0 至 100% MeCN/於水中之 10 mM 甲酸銨) 純化，以得到 22 mg 之所需產物，其為鏡像異構物之混合物。

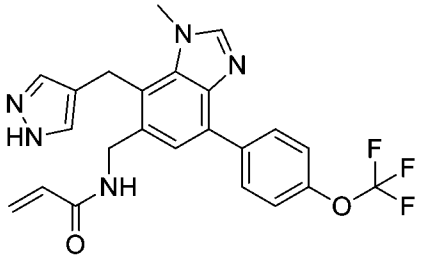
【0685】上述外消旋物藉由手性 SFC (管柱 = Cel-4，管柱尺寸 = 250 mm × 10 mm × 5 μm；流速 = 10 mL/min；運行時間 = 15 分鐘；管柱溫度 = 40°C，20 % ACN/EtOH (1:1) + 10 mM AmF，80% 超臨界 CO_2) 進一步純化，以得到：

【0686】*N*-[[3-甲基-4-[(*1R*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (10 mg，21% 產率) (峰 1，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 420.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

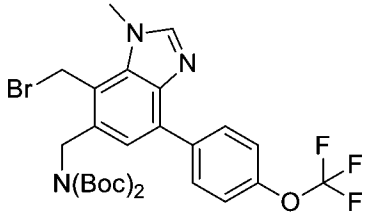
【0687】 *N*-[[3-甲基-4-[(*1S*)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (10 mg，21% 產率) (峰 2，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 420.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

實例 31（化合物 34）

***N*-[[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**



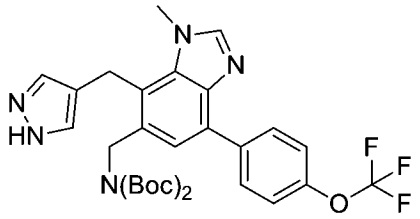
步驟 1：*N*-[[4-(溴甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



【0688】 將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]-甲基]胺甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.54 mmol) (描述於實例 27，步驟 9) 及三苯基膦 (156 mg, 0.6 mmol) 溶解於 DCM (5.0 mL) 中。緩慢添加於 DCM (1 mL) 中之四溴化碳 (198 mg, 0.60 mmol)，並攪拌 40 分鐘。反應藉由急速層析法 (二氧化矽，10% 至 60% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 直接

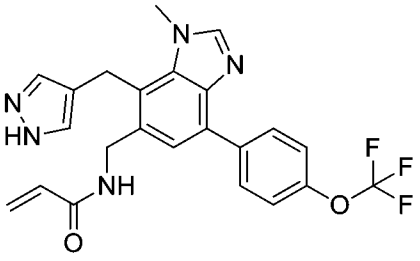
純化，以得到無色固體狀標題化合物 (243 mg，73% 產率)，其應快速使用。LCMS (ESI)：*m/z* 616.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：4-[[5-[[雙(三級丁氧基羰基)胺基]甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲基]吡唑-1-甲酸三級丁酯



【0689】向 *N*-[[4-(溴甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.16 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑-1-甲酸三級丁酯 (96 mg, 0.33 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (19 mg, 0.02 mmol)、K_3PO_4 (104 mg, 0.49 mmol) 之混合物中添加 DME (1 mL)、乙醇 (0.20 mL) 及水 (0.20 mL)。將溶液於室溫脫氣 2 分鐘，然後將混合物於 60°C 加熱 1 小時。反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。分離有機層並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 70% (於 EA 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (96 mg，84% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 702.5 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-[[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

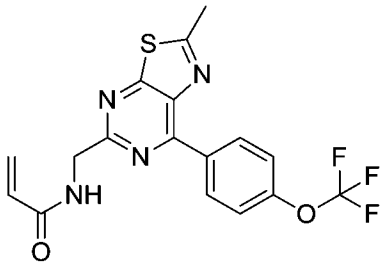


【0690】將 4-[[5-[[雙(三級丁氧基羰基)胺基]甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲基]吡唑-1-甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.14 mmol) 溶解於

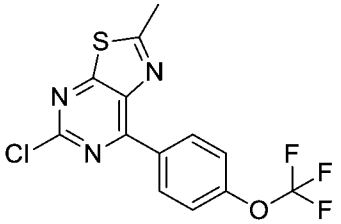
DCM (0.50 mL) 中，並添加 TFA (0.5mL)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘並添加甲苯 (2 mL)，然後濃縮。將殘餘物溶解於 THF (0.50 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.3 mL)。向混合物中緩慢添加於 THF (0.3 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (18 mg, 0.14 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後用 EtOAc (20 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：(管柱：CSH Prep C18 OBD，5 μm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 20% MeCN 至 40% MeCN)，以得到標題化合物 (7.5 mg，11% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 456.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.20 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

實例 32（化合物 35）

***N*-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**



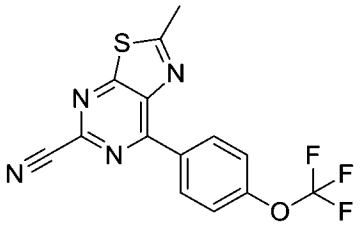
步驟 1：5-氯-2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



【0691】將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (234 mg, 1.14 mmol)、5,7-二氯-2-甲基-噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (250 mg, 1.14 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg, 0.11 mmol)、

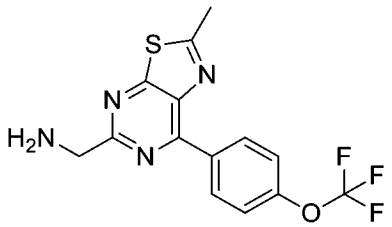
K_3PO_4 (481 mg, 2.27 mmol) 混合在 1,4-二噁烷 (2 mL) 及水 (200 μL) 中，並將混合物於室溫攪拌 20 分鐘，然後於 100°C 加熱 2 分鐘。混合物用水 (10 mL) 及 EtOAc (20 mL) 稀釋並分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (255 mg，65% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 346.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲腈



【0692】 將 5-氯-2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (255 mg, 0.74 mmol)、氰化鋅 (86 mg, 0.74 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (42 mg, 0.04 mmol) 添加至無水 DMF (1 mL) 中，並將混合物用 N_2 吹掃 5 分鐘。將混合物在微波中於 180°C 加熱 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (15mL) 稀釋，有機層用水 (2 x 30 mL) 洗滌，然後用鹽水 (10 mL) 洗滌。將有機層與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (190 mg，77% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 335.1 $(M+H)^+$。

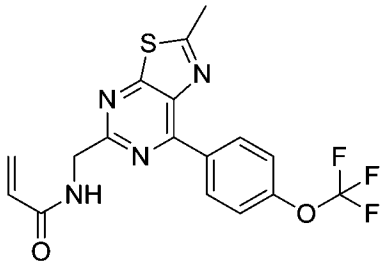
步驟 3：[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲胺



【0693】 於 0°C 向 2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲腈 (100 mg, 0.30 mmol) 於甲醇 (3.0 mL) 中之溶液中添加六水合氯化鎳(II) (35 mg, 0.15 mmol)，然後分批添加硼氫化鈉 (45 mg, 1.2 mmol)，並於室溫攪拌 15 分鐘。添加 NH_4OH (0.5 mL) 及水 (5 mL) 並攪拌 15 分鐘。混合物用 EtOAc (2 ×

20 mL) 萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物 (70 mg，69% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 341.6 $(M+H)^+$。

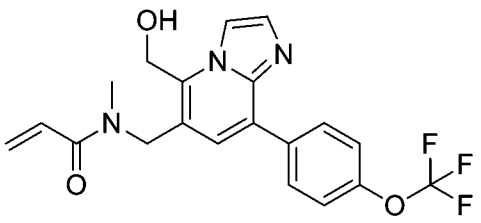
步驟 4：*N*-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



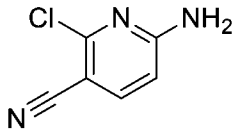
【0694】 於室溫向於 DCM (3 mL) 中之 [2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲胺 (70 mg, 0.21 mmol) 及 DIPEA (107 µL, 0.62 mmol) 中緩慢添加 丙-2-烯酸丙-2-二烯醯酯 (33 mg, 0.27 mmol) 於 DCM (0.50 mL) 中之溶液。將混合物於 25°C 攪拌 15 分鐘。粗製品用 MeOH (1 mL) 淬滅並濃縮。將粗製品溶解於 DMF 中並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0 至 80% MeCN/10 mM AmF) 純化，以得到標題化合物 (29 mg，36% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 395.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.79 – 8.74 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.40 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H)。

實例 33：(化合物 36)

***N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺**，

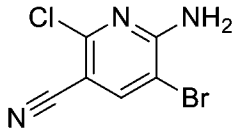


步驟 1：6-胺基-2-氯菸鹼甲腈



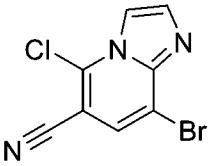
【0695】 在 20 mL 微波小瓶中，向 2,6-二氯吡啶-3-甲腈 (1.73 g, 10.02 mmol) 中添加於 MeOH 中之 7 N 氨 (15 mL, 105 mmol)。將小瓶密封並在微波反應器中於 120°C 加熱 25 分鐘，用總計 5.20 g 之 2,6-二氯吡啶-3-甲腈重複該製程三次。將三次反應與矽膠一起濃縮至乾。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，10% EtOAc/庚烷至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (2.78 g，60.2% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 154.2 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)。

步驟 2：6-胺基-5-溴-2-氟菸鹼甲腈



【0696】 向於 DCM (60.3 mL) 及 MeCN (60.3 mL) 中之 6-胺基-2-氯-吡啶-3-甲腈 (2.78 g, 18.1 mmol) 中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (6.44 g, 36.2 mmol)。將混合物於室溫攪拌 3 時。形成沉澱，去除少量溶劑並過濾，用 DCM 潤洗並在真空下乾燥，以得到奶油色固體狀標題化合物 (3.25 g，77.2% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 232.3, 234.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 5.75 (s, 2H)

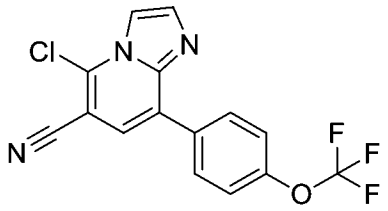
步驟 3：8-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



【0697】 在密封管中，向 6-胺基-5-溴-2-氯-吡啶-3-甲腈 (3.25 g，13.98 mmol) 中添加於水中之 50% 氯乙醛 (39 mL，307.03 mmol)，並將混合物於

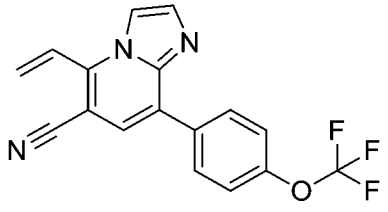
100°C 攪拌 2 小時。然後將溶液冷卻至室溫並濃縮以去除大部分水。將丙酮 (75 mL) 添加至殘餘物中，並將所得混合物快速攪拌 1.5 小時。透過過濾收集所得固體並乾燥，以得到米色固體狀標題化合物 (3.38 g，94% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 256.3, 258.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H)。

步驟 4：5-氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



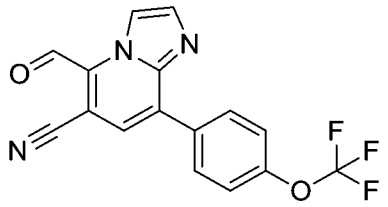
【0698】 用 8-溴-5-氯-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (195 mg, 0.76 mmol) 充填微波小瓶，添加 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (140.9 mg, 0.68 mmol)、K_2CO_3 (315.2 mg, 2.28 mmol)、經脫氣之 1,4-二噁烷 (3.9 mL) 及經脫氣之水 (0.98 mL)，並將混合物脫氣 1 分鐘，然後添加肆(三苯基膦)鈀 (87.9 mg, 0.07 mmol)。將反應在微波反應器中於 130°C 加熱 10 分鐘。用總計 1.56 g 之 8-溴-5-氯-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈重複該製程八次。合併全部反應並倒入 EtOAc (200 mL) 及水 (75 mL) 中，萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.19 g，57.8% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 338.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 – 7.97 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H)

步驟 5：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈



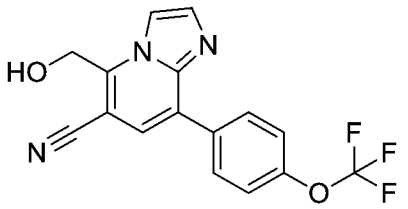
【0699】在經氮氣沖洗且含有 5-氯-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (560 mg, 1.66 mmol) 及三氟(乙烯基)硼鉀 (888.6 mg, 6.63 mmol) 之 RBF 中，添加經脫氣之 1,4-二噁烷 (12 mL)。將反應混合物脫氣 2 分鐘，添加三乙胺 (0.46 mL, 3.32 mmol) 並再次脫氣 2 分鐘，添加 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀 (123 mg, 0.17 mmol)，脫氣 1 分鐘，然後於 80°C 油浴中加熱 3 小時。冷卻至室溫，轉移到含有 EtOAc 之燒瓶中並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (382 mg，69.9% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 330.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 24.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 17.6, 11.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H)

步驟 6：5-甲醯基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈



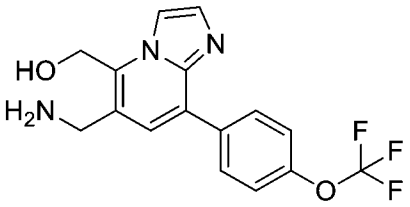
【0700】向於丙酮 (5.2 mL) 及水 (0.87 mL) 中之 8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (940 mg, 2.85 mmol) 中添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (907.2 µL, 0.14 mmol) 及(間)高碘酸鈉 (2.442 g, 11.42 mmol)。將反應於室溫攪拌 18 小時。向該反應中添加 EtOAc (125 mL) 及水 (40 mL)。進行相分離，有機相用 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (40 mL) 洗滌，然後用鹽水 (30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (650 mg，69% 產率)。

步驟 7：5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈



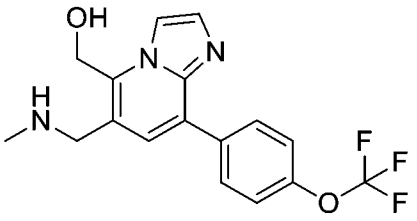
【0701】 向於甲醇 (4.8 mL) 中之 5-甲醯基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (319 mg, 0.96 mmol) 中添加硼氫化鈉 (72.9 mg, 1.93 mmol)。將反應於室溫攪拌 15 分鐘。向反應混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及 EtOAc (50 mL)，然後用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取 3 次，合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，DMC 至 10% MeOH/DCM) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (205 mg，64% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 334.64$(M+H)^+$。

步驟 8：[6-(胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基]甲醇



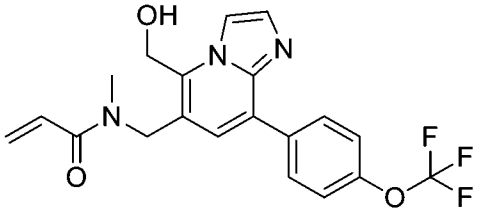
【0702】 在氮氣下，向 5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (420 mg, 1.26 mmol) 於 THF (6.2 mL) 中之溶液中添加於 THF 中之 1 M 硼烷-THF 複合物 (3.8 mL, 3.78 mmol)，並將溶液於 65℃ 攪拌 2 小時。將反應冷卻至室溫，緩慢添加 MeOH (8 mL)，隨後添加水 (50 mL) 及 EtOAc (150 mL)。進行相分離，並且有機相用水 (30 mL) 洗滌，然後用鹽水 (30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，10% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 100% MeCN/水) 純化，以提供黃色/橙色固體狀標題化合物 (68 mg，16% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 338.6 $(M+H)^+$。

步驟 9：[6-(甲基胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基]甲醇



【0703】 於室溫向 [6-(胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基]甲醇 (70 mg, 0.21 mmol) 於 HFIP (0.98 mL, 9.31 mmol) 中之溶液中添加三氟甲磺酸甲酯 (35.2 µL 0.31 mmol)。將反應於室溫攪拌 2.5 小時，然後透過矽膠墊 (30 mL 之矽膠) 過濾，用 EtOAc/己烷 (1/1, 100 mL) 洗滌以去除 HFIP 及過量之三氟甲磺酸甲酯。然後，二氧化矽墊用 DCM 中之 20% MeOH (100 mL) 洗滌。濃縮 DCM/MeOH 濾液以得到粗製標題化合物 (72.9 mg，100% 產率)。

步驟 10：*N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺，(化合物 36)

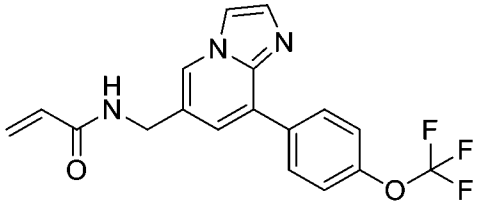


【0704】 於 0°C 向於 THF (1.3 mL) 中之 [6-(甲基胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基]甲醇 (70 mg, 0.20 mmol) 中添加 1.3 mL 之飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，然後緩慢添加丙烯醯氯 (17 µL 0.21 mmol)。將溶液倒入 EtOAc (30 mL) 中並添加水 (15 mL)，萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 µm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 40% MeCN 至 60% MeCN)，以得到標題化合物 (7 mg，9% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.65 $(M+H)^+$。NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H),

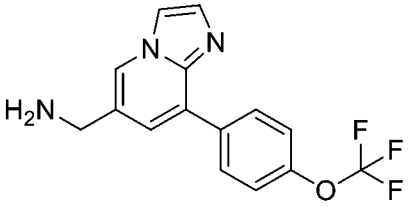
7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.00 – 6.60 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 4.84 (s, 2H)，2 個質子缺失。

實例 34：(化合物 37)

***N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺)**

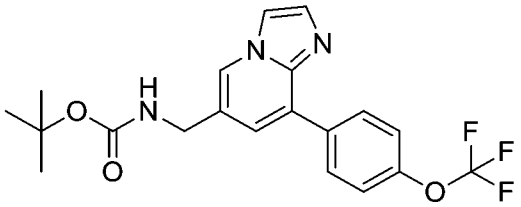


步驟 1：[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺



【0705】 於室溫向於 THF (18 mL) 中之 5-氯-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈 (614 mg, 1.82 mmol) (描述於實例 33 (化合物 36)，步驟 4) 中添加於 THF 中之 1 M 硼烷-THF 複合物 (7.3 mL, 7.3 mmol)。將反應於室溫攪拌 18 小時。非常緩慢地添加 MeOH (15 mL) 及水 (50 mL)，直至不再鼓泡。將反應倒入 EtOAc (100 mL) 中，萃取，用鹽水 (30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮為 [8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺與 [5-氯-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺之粗製混合物。

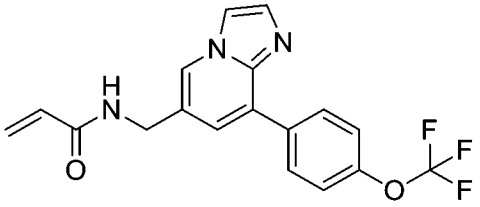
步驟 2：*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸酯



【0706】 向 [5-氯-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺與 [8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺 (620 mg, 1.81 mmol) 於 DCE (12 mL) 中之混合物中添加三乙胺 (0.51 mL, 3.63 mmol) 及二碳酸二-三級丁酯

(792 mg, 3.63 mmol)。將溶液於室溫攪拌 20 分鐘。將粗製品倒入 DCM (125 mL) 及水 (50 mL) 中，萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，10% EtOAc/庚烷至 100% EtOA) 純化，以得到標題化合物 (51 mg，7% 產率)。

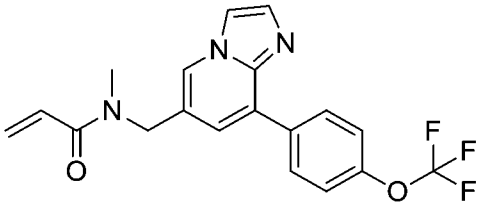
步驟 3：*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 37)



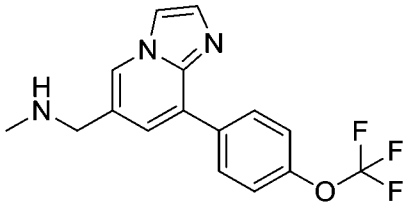
【0707】 向於 DCM (0.63 mL) 中之 *N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (51 mg, 0.13 mmol) 中添加三氟乙酸 (0.24 mL, 3.12 mmol)，並將溶液於室溫攪拌 30 分鐘。添加甲苯 (5 mL) 並濃縮至乾 (重複兩次，2 x 5 mL)。於 0°C 向於 THF (0.63 mL) 中之殘留物中添加 1.3 mL 之飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，然後緩慢添加丙烯醯氯 (10.7 µL, 0.13 mmol)。45 分鐘後，將溶液倒入 EtOAc (30 mL) 中並添加水 (15 mL)，萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 µm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 20% MeCN 至 40% MeCN)，以得到白色固體狀標題化合物 (10 mg，22% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 362.62 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 3H), 6.28 (dd, *J*= 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H)。

實例 35（化合物 38）

***N*-甲基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

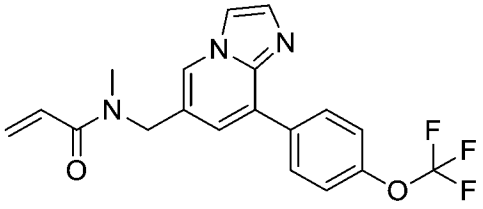


步驟 1：*N*-甲基-1-[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺



【0708】 於室溫向 [8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺 (64 mg, 0.21 mmol) (描述於實例 34，步驟 1) 於 HFIP (0.98 mL, 9.34 mmol) 中之溶液中添加三氟甲磺酸甲酯 (35.4 µL, 0.31 mmol)。將反應於室溫攪拌 2 小時。使反應通過矽膠墊 (30 mL 之矽膠)，用 EtOAc/己烷 (1/1, 100 mL) 洗滌以去除 HFIP 及過量之三氟甲磺酸甲酯，然後將矽膠墊用 DCM 中之 20% MeOH (150 mL) 洗滌。濃縮 DCM/MeOH 濾液，以得到粗製標題化合物。

步驟 2：*N*-甲基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 38)

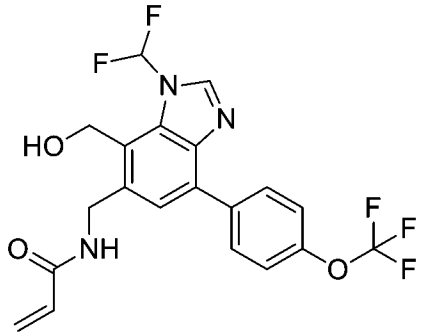


【0709】 於 -20°C 歷經 10 分鐘，經由套管向於 DCM (1.4 mL) 中之 *N*-甲基-1-[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基]甲胺 (67 mg, 0.21 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.11 mL, 0.63 mmol) 中添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (34.2 mg, 0.27 mmol) 於 DCM (0.47 mL) 中之溶液。將混合物於 -20°C 攪拌 15 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫。將溶液倒入 DCM (40 mL) 及水 (20 mL) 中，進行相分離，用飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 µm，30 x 75 mm。於 10 mM

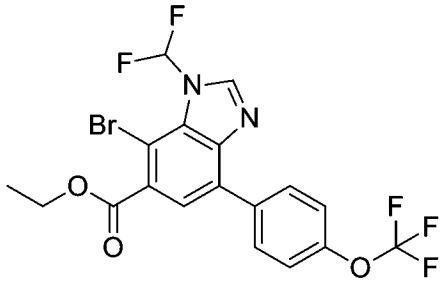
AmF 水中之 25% MeCN 至 45% MeCN)，以得到白色膠狀標題化合物 (13 mg，17% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 376.62 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J*= 21.3 Hz, 1H), 8.31 – 8.16 (m, 2H), 8.07 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.27 (m, 4H), 7.01 – 6.70 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 2H), 3.14 – 2.91 (m, 3H)。由於旋轉異構物，NMR 很複雜。

實例 36：(化合物 39)

N-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



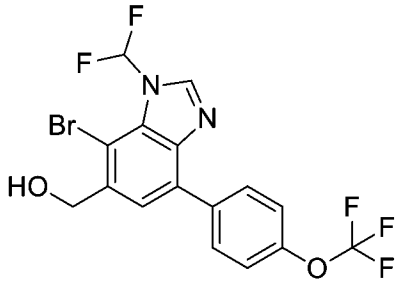
步驟 1：4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯



【0710】 在密封管中，向於 DMF (38 mL) 中之 4-溴-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3*H*-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (3.41 g, 7.95 mmol) (描述於實例 27，步驟 2) 中添加溴二氟乙酸乙酯 (5.2 mL, 40.68 mmol) 及磷酸鉀 (8.68 g, 40.68 mmol)。將反應於室溫攪拌 19 小時，然後於 35°C 攪拌 5 小時。將反應倒入 EtOAc (500 mL) 中，用水 (2 x 150 mL) 及鹽水 (150 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，10% ETOAc/庚烷至 30%

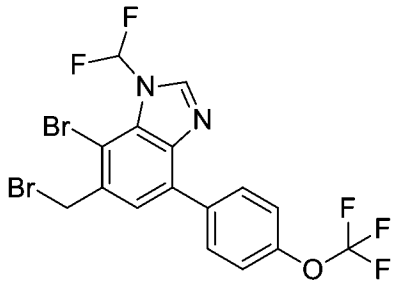
EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (1.12 g, 29%)。LCMS (ESI)：*m/z* 478.8, 480.7 $(M+H)^+$。

步驟 2：[4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇



【0711】將 4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (1.01 g, 2.11 mmol) 溶解於 THF (10.5 mL) 中並冷卻至 0°C，逐滴添加於甲苯中之 1.0 M 二異丁基氫化鋁 (5.3 mL, 5.27 mmol)。將溶液於 0°C 攪拌，然後緩慢升至室溫，持續 2 小時。向混合物中添加 EtOAc (100 ml) 及十水合硫酸鈉，將懸浮液攪拌 5 分鐘，然後透過矽藻土過濾，用大量 EtOAc 洗滌並濃縮，以得到粗製白色泡沫狀標題化合物 (749 mg，81% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 436.7, 438.6 $(M+H)^+$。

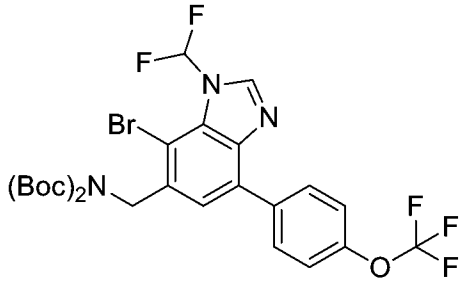
步驟 3：7-溴-6-(溴甲基)-1-(二氟甲基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑



【0712】向於 DCM (11.7 mL) 中之 [4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇 (749 mg, 1.71 mmol) 中添加三苯基膦 (494.3 mg, 1.88 mmol) 及四溴化碳 (625.0 mg, 1.88 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 17 小時，然後添加矽膠並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至

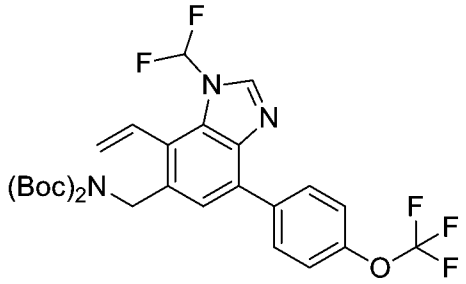
60% EtOAc/庚烷) 純化，以提供白色固體狀標題化合物 (472 mg，55% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 498.5, 500.6, 502.5 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-[[4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



【0713】 向於 DMF (4.7 mL) 中之 7-溴-6-(溴甲基)-1-(二氟甲基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑 (472 mg, 0.94 mmol) 中添加亞胺基二羧酸二-三級丁酯 (205.1 mg, 0.94 mmol) 及碳酸銫 (309.5 mg, 0.94 mmol)。將反應攪拌 5.5 小時。反應用 EtOAc (100 mL) 稀釋並用水 (2 × 50 mL)、飽和 LiCl 水溶液 (25 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到透明油狀標題化合物 (566 mg，94% 產率)，其在靜置後固化，不經進一步純化即使用。LCMS (ESI)：*m/z* 636.1, 638.2 $(M+H)^+$。

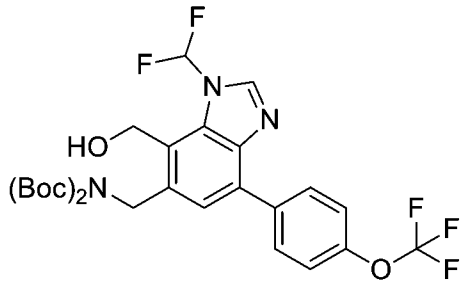
步驟 5：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0714】 用 *N*-[[4-溴-3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (566 mg, 0.89 mmol)、三氟(乙烯基)硼鉀 (357.4 mg, 2.67 mmol)、K_3PO_4 (360 mg, 3.56 mmol) 充填燒瓶。添加 1,4-二

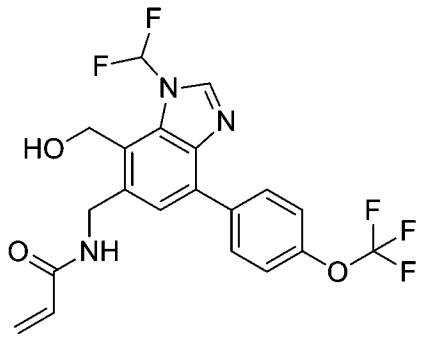
噁烷 (6.6 mL) 及水 (2.3 mL) 並用 N_2 吹掃。添加肆(三苯基膦)鈀 (102.7 mg, 0.09 mmol) 並將燒瓶在氮氣下於 90°C 加熱 17 小時。將反應冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，經硫酸鈉過濾，用 EtOAc 潤洗並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以提供淺黃色固體狀標題化合物 (289 mg，56% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 584.2 $(M+H)^+$。

步驟 6：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



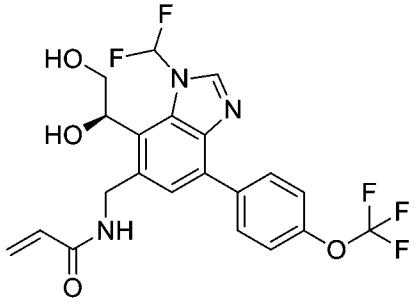
【0715】將於甲醇 (1 mL) 及 DCM (1 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (115 mg, 0.20 mmol) 於 -78°C 用臭氧鼓泡 10 分鐘。在溶液中用氮氣鼓泡 10 分鐘，然後添加硼氫化鈉 (29.8 mg, 0.79 mmol)。將反應緩慢溫熱至室溫，保持 45 分鐘。將溶液倒入 DCM (50 mL) 及飽和 NH_4Cl 水溶液 (25 mL) 中，用 DCM (3 x 20 mL) 萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到極淺棕色固體 (110 mg，95% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 588.2 $(M+H)^+$。

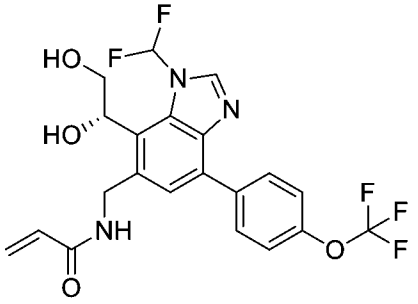
步驟 7：*N*-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 39)



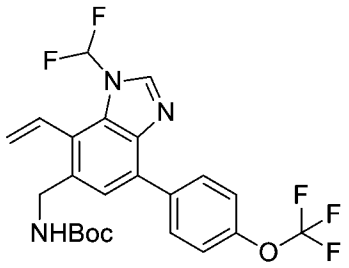
【0716】 向於 DCM (1.2 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (110 mg, 0.19 mmol) 中添加三氟乙酸 (0.43 mL, 5.62 mmol)，並將混合物攪拌直至完全去保護。將反應濃縮，添加甲苯 (5 mL)，再次濃縮 (2 × 5 mL)。於 -20°C 向於 DCM (1.2 mL) 中之殘餘物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (97.8 µL, 0.56 mmol)，然後非常緩慢地添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (23.6 µL, 0.21 mmol) 於 DCM (0.32 mL) 中之溶液。將混合物於 -20°C 攪拌 15 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫。添加水及 MeOH 並將溶液濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，25% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 70% MeCN/水) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (33.7 mg，41% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 441.8 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H)。

實例 37 (化合物 40 & 41) (*R*)-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺及 (*S*)-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



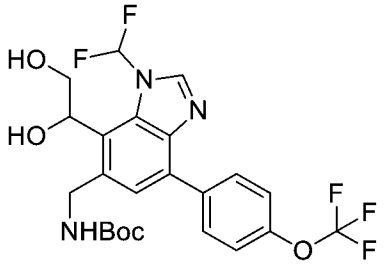


步驟 1：*N*-[[3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0717】向於 MeCN (3 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (169 mg, 0.29) 中添加六水合高氯酸鎂 (31 mg, 0.09 mmol)，並將混合物於 60°C 攪拌 50 分鐘。將反應冷卻並添加 EtOAc (50 mL)。溶液用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到奶油色固體狀粗製標題化合物 (141 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 484.3 $(M+H)^+$

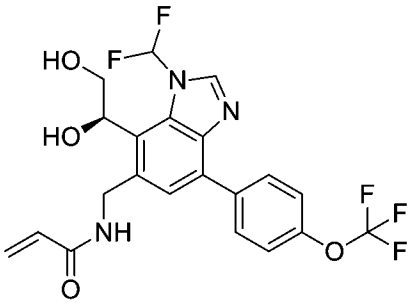
步驟 2：*N*-[[3-(二氟甲基)-4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯

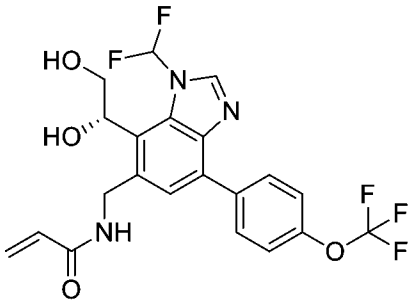


【0718】向溶解於 DCM (1.5 mL) 及丙酮 (0.5 mL) 中之 N-[[3-(二氟甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (141 mg, 0.29 mmol) 中添加 4-甲基嗎啉 N-氧化物 (102.5 mg, 0.87 mmol) 及於水中之 4% wt 四氧化鋨 (185.4 µL, 0.03 mmol)。將混合物於室溫攪拌 17 小時，然後進一步添加丙酮 (0.5 mL)、4-甲基嗎啉 N-氧化物 (102.5 mg，0.87 mmol) 及於水中之 4% wt 四氧化鋨 (185.4 µL，0.03 mmol)，並將混合物繼續於室溫攪拌 24 小時。進一步添加丙酮 (0.5 mL)、4-甲基嗎啉 N-氧化物 (102.5 mg，0.87 mmol) 及於水中之 4% wt 四氧化鋨 (185.4 µL，0.03 mmol)，並將混合物於室溫繼續攪拌 3 天。添加更多 DCM (50 mL) 及 10% Na2S2O3 水溶液 (20 mL)，攪拌 5 分鐘，進

行相分離並用 DCM (3 × 15 mL) 萃取固體。合併之有機相用 NaHCO3 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% 至 70% (於 EtOAc 中之 20% MeOH)/庚烷) 純化，以提供透明固體狀標題化合物 (86 mg，57% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 517.9 $(M+H)^+$

步驟 3：*(R)*-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺及 (*S*)-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺





【0719】 向於 DCM (1.2 mL) 中之 N-[[3-(二氟甲基)-4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (86 mg, 0.17 mmol) 中添加三氟乙酸 (0.8 mL, 10.38 mmol)，並將混合物攪拌 30 分鐘。添加甲苯 (5 mL) 並濃縮混合物。於 0°C 向於 THF (1.2 mL) 中之殘餘物中添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.5mL)，然後非常緩慢地添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (0.21 µL, 0.18 mmol) 於 THF (0.32 mL) 中之溶液。將混合物於 0°C 攪拌 40 分鐘。添加水 (15 mL)，並且產物用 10% MeOH/DCM (3 × 30 mL) 萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，5% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 70% MeCN/水) 純化，以提供 *N*-[[3-(二氟甲基)-4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (34 mg)，其為鏡像異構物之混合物。

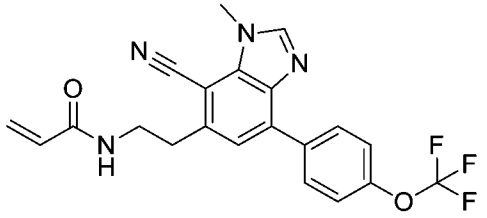
【0720】 上述外消旋物藉由手性層析法 (分析管柱：ChiralPak IA，250 mm x 4.6 mm ID，5 µm；移動相：6:2:92 EtOH: DCM: 己烷；等度流速：1

mL/min；管柱溫度：約 26°C；運行時間：35 分鐘；波長：280nm) 進一步純化，以得到：

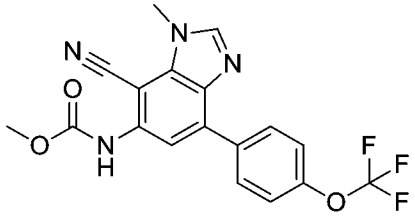
【0721】*(R)*-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺。LCMS (ESI)：*m/z* 472.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (t, *J* = 59.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 6.27 (td, *J* = 11.7, 10.2 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 2H)。

【0722】*(S)*-*N*-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺。LCMS (ESI)：*m/z* 472.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (t, *J* = 59.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 6.35 – 6.21 (m, 2H), 6.13 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.68 – 4.50 (m, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 2H)。

實例 38 (化合物 42) N-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

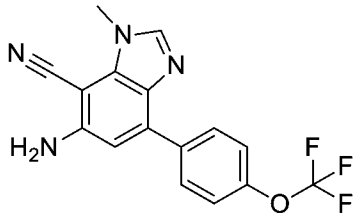


步驟 1：(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)胺甲酸甲酯



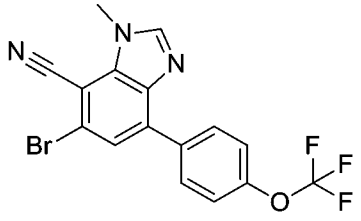
【0723】 在 2-5 mL 微波小瓶中，將 (7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)胺甲酸甲酯 (1.0 g, 01.99 mmol) (描述於實例 55，步驟 4) 及氰化鋅 (303.9 mg, 2.59 mmol) 於 DMF (16 mL) 中之溶液脫氣 5 分鐘，然後添加肆(三苯基膦)鈀 (161.1 mg, 0.14 mmol)。將反應在微波反應器中於 140°C 攪拌 20 分鐘。將溶液倒入 EtOAc (150 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (40 mL)、水 (40 mL) 洗滌，然后用鹽水 (2 × 30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc) 純化，以得到淺黃色固體狀標題化合物 (816 mg，85% 產率)。

步驟 2：5-胺基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲腈



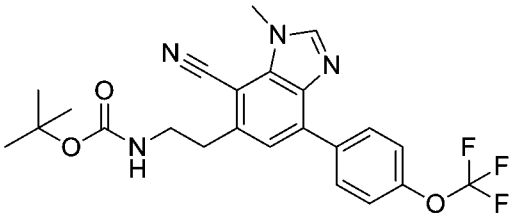
【0724】 向於甲醇 (20 mL) 中之 (7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)胺甲酸甲酯 (801 mg, 1.79 mmol) 中添加氫氧化鈉 1M (11 mL, 11 mmol)，並將溶液於 50°C 攪拌 20 小時，添加更多氫氧化鈉 1M (11 mL, 11 mmol) 並將溫度升高至 70°C，保持 5 小時。然後冷卻至室溫並濃縮，以去除大部分 MeOH。殘餘物用水 (50 mL) 稀釋並用 DCM (3 × 100 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到米色固體狀標題化合物 (593 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 332.9$(M+H)^+$。

步驟 3：5-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲腈



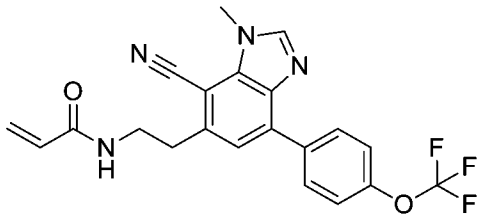
【0725】將 5-胺基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲腈 (573 mg, 1.72 mmol) 溶解於 MeCN (10.6 mL) 中，並添加溴化銅(I) (494.7 4mg, 3.45 mmol)。將反應加熱至 60°C，並且緩慢地逐滴添加亞硝酸三級丁酯 (512.8 uL, 4.31 mmol) 於 MeCN (6.6 mL) 中之溶液。將其在 60°C 攪拌 40 分鐘。將反應濃縮在二氧化矽上並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% 至 100% (於 EtOAc 中之 20% MeOH)/庚烷) 純化，以提供橙色固體狀標題化合物 (191 mg，28% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 396.2, 398.2 $(M+H)^+$

步驟 4：*N*-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]胺甲酸三級丁酯



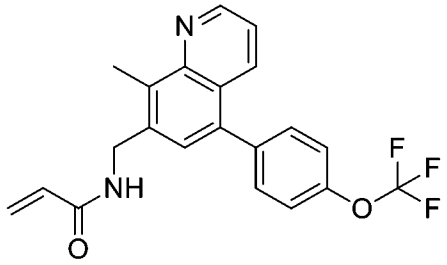
【0726】在 N_2 下，用 5-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲腈 (145 mg, 0.37 mmol)、N-[2-(三氟氫硼基)乙基]胺甲酸三級丁酯鉀 (321 mg, 1.28 mmol) 及碳酸銫 (583.4 mg, 1.78 mmol) 充填 2 至 5 mL 微波小瓶。添加 1,4-二噁烷 (4.5 mL) 及水 (0.9 mL) 並脫氣 2 分鐘，然後添加乙酸鈀(II) (20 mg, 0.09 mmol) 及丁基二-1-金剛烷基膦 (64 mg, 0.1800 mmol)，將溶液脫氣 1 分鐘，然後在微波反應器中於 120°C 加熱 25 分鐘。混合物用 EtOAc (60 mL) 稀釋，經硫酸鈉乾燥，經矽藻土過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，15% 至 70% (於 EtOAc 中之 20% MeOH)/庚烷) 純化，以提供米色固體狀標題化合物 (85 mg，40% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 461.2 $(M+H)^+$

步驟 5：*N*-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺

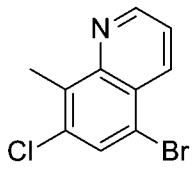


【0727】向於 DCM (1 mL) 中之 *N*-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]胺甲酸三級丁酯 (80 mg, 0.17 mmol) 中添加三氟乙酸 (0.5 mL, 6.49 mmol)，並將混合物攪拌 30 分鐘，然後添加甲苯 (5 mL) 並將混合物濃縮。於 0°C 向於 THF (1.2 mL) 中之殘餘物中添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.6mL)，然後非常緩慢地添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (21.9 uL, 0.19 mmol) 於 THF (0.32 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 攪拌 5 分鐘。添加水 (15 mL) 並用 10% MeOH/DCM 萃取 3 次，合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 μm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 35% MeCN 至 55% MeCN)，以得到白色固體狀標題化合物 (36 mg，50% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 415.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 6.19 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.54 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。**(化合物 42)**

實例 39 (化合物 43) *N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

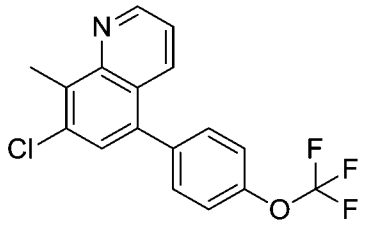


步驟 1：5-溴-7-氯-8-甲基-喹啉



【0728】向 7-氯-8-甲基-喹啉 (10.51 g, 59.17 mmol) 及硫酸銀 (27.85 g, 88.75 mmol) 於濃硫酸 (40 mL, 746.4 mmol) 中之溶液中添加溴 (3.6 mL, 71 mmol) (100 µL，持續 15 分鐘)。將反應於室溫攪拌 2 小時。反應不完全，因此添加更多溴 (1.2 mL, 23.42 mmol)，並於室溫繼續攪拌 20 小時。將反應非常緩慢地轉移至含有冰、NH_4OH 28% 水溶液 (300 mL) 及 400 mL EtOAc 之 2 L 錐形瓶中，然後將混合物攪拌 15 分鐘。鹼性溶液透過砂過濾，用水及大量 EtOAc 潤洗。進行相分離，然後用 EtOAc (3 x 200 mL) 萃取，並且合併之有機相用鹽水 (200 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (8.24 g，54% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 256.4, 258.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)

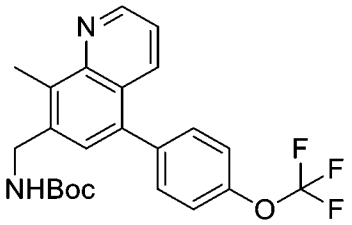
步驟 2：7-氯-8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉



【0729】用 5-溴-7-氯-8-甲基-喹啉 (850 mg, 3.31 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (648.2 mg, 3.15 mmol)、K_2CO_3 (1.37 g, 9.94 mmol) 充填 10 至 20 mL 微波小瓶。添加 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (4 mL)，並將混合物脫氣 5 分鐘，然後添加肆(三苯基膦)鈀 (268 mg, 0.23 mmol)，並再次脫氣 2 分鐘。將反應在微波反應器中於 130°C 加熱 20 分鐘。將反應倒入 EtOAc (100 mL) 中，用水 (40 mL)

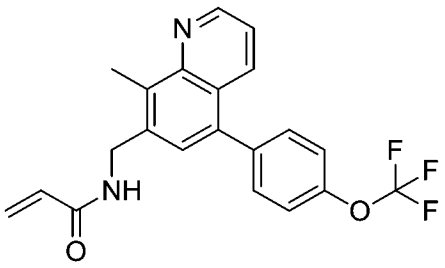
及鹽水 (40 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到透明油狀標題化合物 (1.064 g，95% 產率)，其在靜置後固化。LCMS (ESI)：*m/z* 338.5, 340.3 $(M+H)^+$

步驟 3：*N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0730】 在 N_2 下用 7-氯-8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉 (900 mg, 2.66 mmol) 充填 10 至 20 mL 微波小瓶，添加 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (1.9 g, 7.99 mmol)、碳酸鉀 (3.31 g, 23.98 mmol)、經脫氣之 1,4-二噁烷 (15 mL) 及經脫氣之水 (3 mL) 並脫氣 2 分鐘，然後添加 Pd SPhos G2 (191.9 mg, 0.27 mmol)，脫氣 1 分鐘。將混合物在微波反應器中於 130°C 加熱 25 分鐘。反應不完全，脫氣 2 分鐘，然後添加 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (631.8 mg, 2.66 mmol) 及 Pd SPhos G2 (57.6 mg, 0.08 mmol)，再次脫氣 2 分鐘。將小瓶密封並在微波爐中於 130°C 加熱 30 分鐘。混合物用 EtOAc (75 mL) 及水 (50 mL) 稀釋，萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，5% EtOAc/庚烷至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以得到淺橙色固體狀標題化合物 (955 mg，83% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.7 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

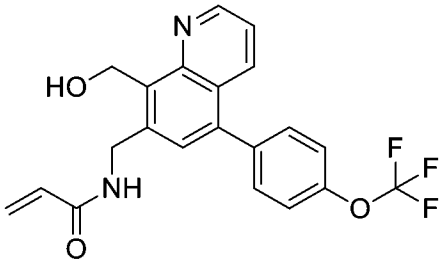
步驟 4：*N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 43)



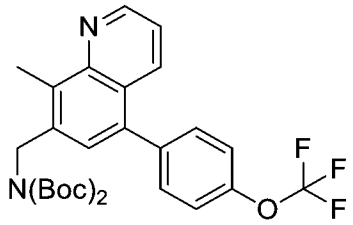
【0731】向於 DCM (1 mL) 中之 *N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (155 mg, 0.36 mmol) 中添加三氟乙酸 (1 mL, 13.41 mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘，然後濃縮至乾，添加甲苯 (5 mL) 並再次濃縮 (2 x 5 mL)。於 -20°C 向於 DCM (2 mL) 中之殘餘物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.19 mL, 1.08 mmol)，然後經由套管非常緩慢地添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (53.4 μL, 0.47 mmol) 於 DCM (0.7 mL) 中之溶液。將混合物於 -20°C 攪拌 15 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫並攪拌 17 小時。將溶液倒入 DCM (50 mL) 及水 (20 mL) 中，進行相分離，用飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，5% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 70% MeCN/水) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (116 mg，84% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 387.7 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 6H), 6.28 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H)。

實例 40（化合物 44）

***N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺**

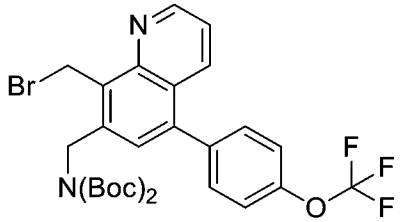


步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



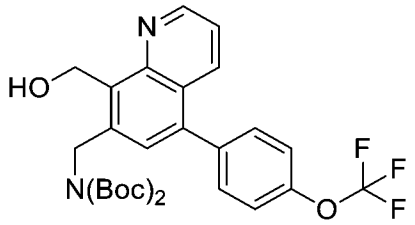
【0732】向 *N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (2.75 g, 6.35 mmol) (描述於實例 39，步驟 3) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.1 mL, 6.35 mmol) 於 MeCN (33.2 mL) 中之混合物中添加 4-二甲基胺基吡啶 (116.5 mg, 0.95 mmol)。將溶液於室溫攪拌 18 小時。將粗製品倒入 DCM (150 mL) 及水 (50 mL) 中，萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，10% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.20 g，95% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 533.84 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-[[8-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



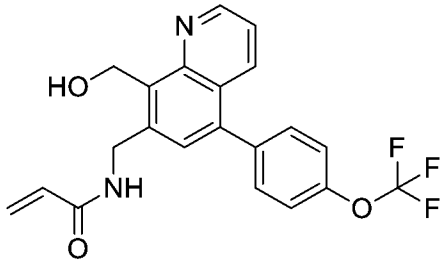
【0733】向於四氯化碳 (14 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (1000 mg, 1.88 mmol) 中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (334.2 mg, 1.88 mmol)，然後添加過氧化苯甲醯 (22.74 mg, 0.09 mmol)。將反應於 85°C 攪拌 50 分鐘。將反應冷卻至室溫，過濾固體，用 DCM 潤洗並濃縮，以得到標題化合物，其為粗產物。LCMS (ESI)：*m/z* 611.78, 613.76 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0734】 向於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (10 mL) 中之 *N*-[[8-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (1.09 g, 1.78 mmol) 中添加碳酸鈣 (1.82 g, 17.83 mmol)。將反應在 100°C 攪拌 22 小時。將懸浮液冷卻至室溫，倒入 EtOAc (150 mL) 中，用飽和 NH_4Cl 水溶液調至 pH 7，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到標題化合物與 *N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯之混合物。

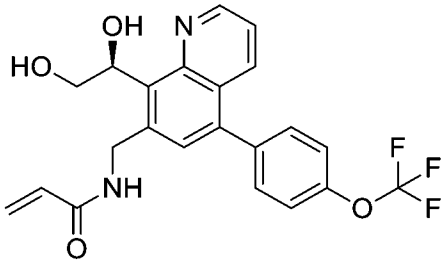
步驟 4：*N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 44)

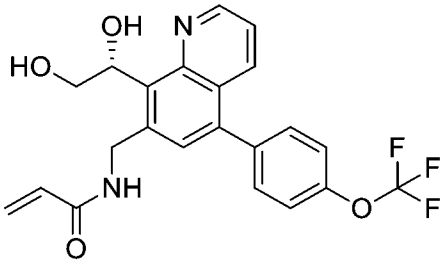


【0735】 向於 DCM (0.70 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (142 mg, 0.26 mmol) 中添加三氟乙酸 (1 mL, 12.98 mmol)。將反應於室溫攪拌 30 分鐘，然後與甲苯 (5 mL) 一起濃縮。向於 DCM (2 mL) 中之殘餘物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.14 mL, 0.78 mmol)。經由套管非常緩慢地添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (38.6 µL, 0.34 mmol) 於 DCM (0.70 mL) 中之溶液。將混合物於 -20°C 攪拌 15 分鐘，然後緩慢

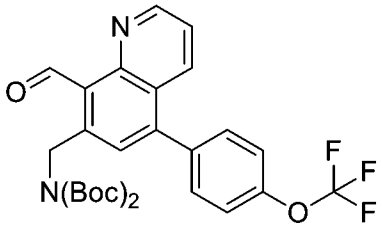
溫熱至室溫並攪拌 17 小時。將反應倒入 DCM (50 mL) 及水 (20 mL) 中，進行相分離，用飽和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 μm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 35% MeCN 至 55% MeCN)，以得到白色固體狀標題化合物 (25 mg，24% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 611.78, 613.76 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 6H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 5.11 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H)。

實例 41 (化合物 45) 及實例 42 (化合物 46) (*S*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺





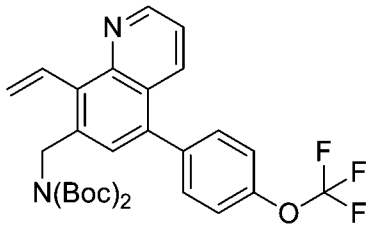
步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-甲醯基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0736】 向於 DCM (7.3 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (797 mg, 1.45 mmol) (描述於實例 40，步驟 3) 中添加 Dess-Martin 氧化劑 (Dess-Martin periodinane) (677.9

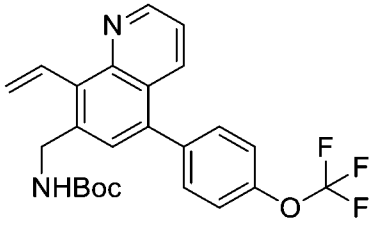
mg, 1.6 mmol)。將溶液於室溫攪拌 30 分鐘。添加 EtOAc (150 mL) 及 $Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$ (90 mL 之混合物 1:1)，攪拌混合物直至獲得澄清溶液。有機物質用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色粘稠油狀粗製標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.70 (s, 1H), 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

步驟 2：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-8-乙烯基-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



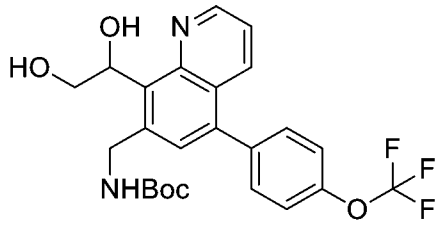
【0737】 在經烘箱乾燥燒瓶中，於 0°C 向於 THF (3.5 mL) 中之甲基三苯基碘化磷 (472 mg, 1.17 mmol) 中添加於 THF 中之 1 M 三級丁醇鉀 (1.2 mL, 1.2 mmol)。將所得黃色懸浮液於 0°C 攪拌 45 分鐘，然後於室溫攪拌 10 分鐘。經由套管向懸浮液中逐滴添加 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-甲醯基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (405 mg, 0.74 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液。將所得混合物於室溫攪拌 45 分鐘。添加庚烷 (60 mL)，於室溫攪拌 30 分鐘，藉由過濾去除固體，並且將濾液與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以得到透明油狀標題化合物 (245 mg，61% 產率)，其在靜置後固化。LCMS (ESI)：*m/z* 545.98 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-8-乙烯基-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



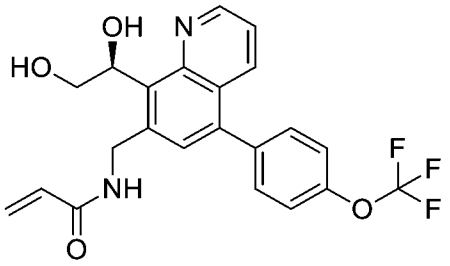
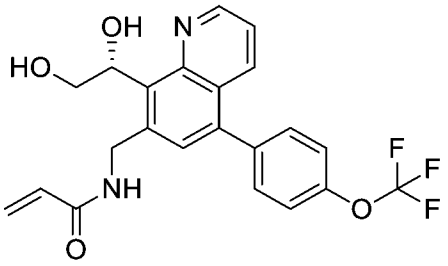
【0738】 向於 MeCN (0.37 mL) 中之 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-[-4-(三氟甲氧基)苯基]-8-乙烯基-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (307 mg, 0.56 mmol) 中添加六水合高氯酸鎂 (56 mg, 0.17 mmol)，並將混合物於 60°C 攪拌 1.5 小時。將反應冷卻並添加 EtOAc (75 mL)。溶液用水 (30 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到奶油色固體狀粗製標題化合物 (250 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 445.85 $(M+H)^+$ LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 445.85。

步驟 4：*N*-[[8-(1,2-二羥基乙基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0739】 將 *N*-[[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-8-乙烯基-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (262mg, 0.59 mmol) 及 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (138.1 mg, 1.18 mmol) 溶解於 DCM (5.5 mL) 中。向該溶液中添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (374.7 µL, 0.06 mmol) 及丙酮 (1.8 mL)。將混合物於室溫攪拌 3 小時。添加更多 DCM (30 mL) 以及 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (各 10 mL)，攪拌 5 分鐘。進行層分離並用 DCM (3 × 50 mL) 萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物 (282 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 479.5 $(M+H)^+$。

步驟 5：(*S*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 45) 及 (*R*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺 (化合物 46)

【0740】 於室溫向於 DCM (3 mL) 中之 *N*-[[8-(1,2-二羥基乙基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (282 mg, 0.61 mmol) 中添加三氟乙酸 (3 mL, 38.94 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時，添加甲苯 (10 mL) 並濃縮。於 -20°C 向於 DCM (9 mL) 中之殘餘物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.48 mL, 2.74 mmol)，然後非常緩慢地逐滴添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (136.2 µL, 1.19 mmol) 於 DCM (9 mL) 中之溶液。將混合物於 -20°C 攪拌 10 分鐘，然後緩慢溫熱至室溫並攪拌 15 分鐘。反應用水 (10 mL) 及飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 稀釋，並且產物用 DCM (3 × 20 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 100% MeCN/水) 純化，以得到 (68 mg，17% 產率) 之所需產物，其為鏡像異構物之混合物。

【0741】 上述外消旋物藉由手性 SFC (管柱 = IG；管柱尺寸 = 4.6 x 250 mm；流速 = 3 mL/min；運行時間 = 10 分鐘；管柱溫度 = 40 °C；5 至 60 ACN_EtOH 10mM AmFor –二氧化碳) 進一步純化，以得到：

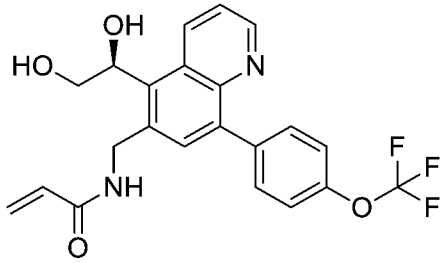
【0742】 (*S*)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺 (19 mg, 6%)，(峰 1，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 12.8, 7.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.01 – 4.81

(m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 1H), 3.76 – 3.55 (m, 1H)。**(化合物 45)**

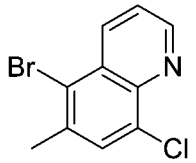
【0743】 (R)-*N*-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺 (18.7 mg, 6%)，(峰 2，立體化學為任意分配)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*= 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 15.1, 6.2 Hz, 2H), 4.70 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H)。**(化合物 46)**

實例 43（化合物 47）

(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



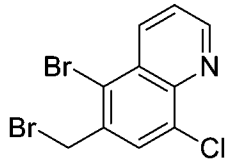
步驟 1：5-溴-8-氯-6-甲基-喹啉



【0744】 將 8-氯-6-甲基-喹啉 (1.00 g, 5.63 mmol) 溶解於 DMF (6 mL) 中，並向該溶液中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (2.00 g, 11.26 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後加熱至 60°C，保持 16 小時。反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。分離有機層並用鹽水 (20 mL) 洗滌，然後與矽膠一起濃縮。粗製品用急

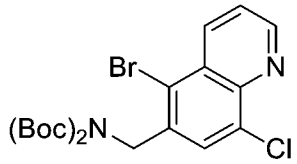
速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (655 mg，45% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 257.98 $(M+H)^+$

步驟 2：5-溴-6-(溴甲基)-8-氯-喹啉



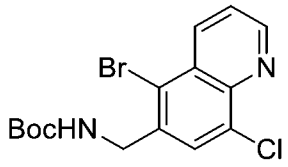
【0745】將 5-溴-8-氯-6-甲基-喹啉 (200 mg, 0.78 mmol)、*N*-溴代丁二醯亞胺 (180.4 mg, 1.01 mmol) 及過氧化苯甲醯 (18.9 mg, 0.08 mmol) 於四氯化碳 (4.8 mL) 中之溶液攪拌回流 3 小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物過濾並濃縮濾液。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (260 mg，100% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (dd, *J* = 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 9.7, 5.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

步驟 3：*N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



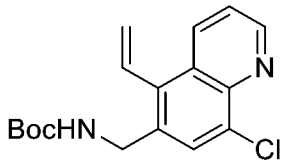
【0746】將 5-溴-6-(溴甲基)-8-氯-喹啉 (260 mg, 0.78 mmol) 及 *N*-三級丁氧基羰基胺甲酸三級丁酯 (218.9 mg, 1.01 mmol) 溶解於 DMF (2 mL) 中，並在攪拌下添加碳酸銫 (330.4 mg, 1.01 mmol)。將反應於室溫攪拌 2 小時。反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (190 mg，52% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 471.1 $(M+H)^+$

步驟 4：*N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]胺甲酸三級丁酯



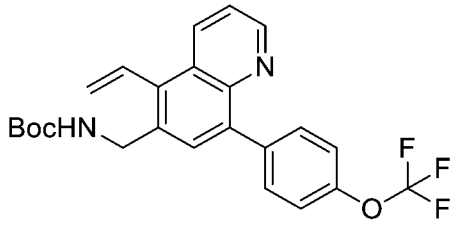
【0747】 將 *N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.21 mmol) 及六水合高氯酸鎂 (21.1 mg, 0.06 mmol) 添加至 MeCN (4 mL) 中，並將混合物於 60°C 攪拌 1 小時。然後將反應濃縮並將殘餘物溶解於 EtOAc (30 mL) 中。溶液用水 (15 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供粗製標題化合物 (78 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 372.9 $(M+H)^+$

步驟 5：*N*-[(8-氯-5-乙烯基-6-喹啉基)甲基]胺甲酸三級丁酯



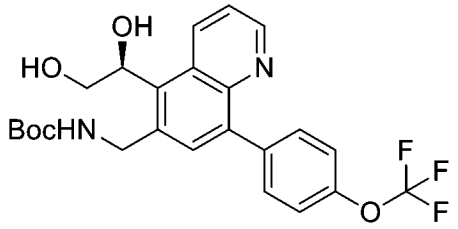
【0748】 用 *N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]胺甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.13 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀 (36.0 mg, 0.27 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (9.8 mg, 0.010 mmol)、碳酸銫 (87.7 mg, 0.27 mmol) 及 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 充填密封管，將水 (0.3 mL) 添加至混合物中。將反應於 110°C 攪拌 5 小時。反應用水 (20 mL) 及 EtOAc (30 mL) 稀釋，分離有機層，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 60% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (34 mg，79% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 319.1 $(M+H)^+$

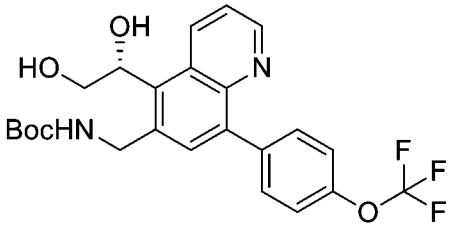
步驟 6：*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0749】將 *N*-[(8-氯-5-乙烯基-6-喹啉基)甲基]胺甲酸三級丁酯 (290 mg, 0.91 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (281 mg, 1.36 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (210.3 mg, 0.18 mmol)、碳酸鈉 (192.9 mg, 1.82 mmol) 添加至 DME (3.8 mL) 及水 (1 mL) 中。將混合物脫氣 5 分鐘並在微波反應器中於 150°C 加熱 15 分鐘。然後，反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。然後，有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (325 mg，80% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 445.6 $(M+H)^+$

步驟 7：(*S*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯及 (*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯





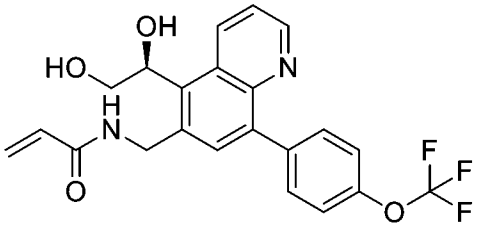
【0750】向 *N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (120 mg, 0.27 mmol) 於丙酮 (2 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液中添加 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (126.5 mg, 1.08 mmol)，然後添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (171.6 µL, 0.03 mmol)。將反應於室溫攪拌 4 小時。反應混合物用水 (30 mL) 稀釋並用 EtOAc (2 × 50 mL) 萃取兩次，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (110 mg，85% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 479.7 $(M+H)^+$

【0751】 48 mg 上述外消旋物藉由手性 LC (管柱 = ChiralPak IB，250 mm x 4.6 mm ID，5 μm；流速 = 1 mL/min；運行時間 = 30 分鐘；管柱溫度 = 26 °C；3.8:0.2:96 MeOH:DCM: 己烷 (0.1% DEA)) 進一步純化，以得到：

【0752】 (*S*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (峰 1，立體化學為任意分配) 23 mg。

【0753】 (*R*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯。(峰 2，立體化學為任意分配) 15 mg

步驟 8：(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺。(化合物 47)

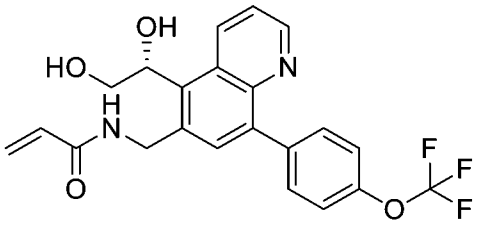


【0754】 將 (*S*)-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (23 mg, 0.05 mmol) 溶解於 DCM (2 mL) 中並添加 TFA (0.2 mL)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後將反應與甲苯 (5 mL) 一起濃縮。將粗製品溶解於 THF (2 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.2. mL)。於室溫向混合物中添加丙烯醯氯 (4.7 μL, 0.06 mmol) 並攪拌 10 分鐘。粗製品用 EtOAc (10 mL) 及水 (5 mL) 稀釋。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 μm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 25% MeCN 至 55% MeCN)，以得到標題化合物 (8.6 mg，41% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 6.26 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz,

1H), 5.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H)。

實例 44（化合物 48）

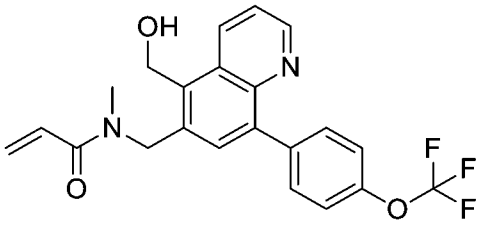
(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



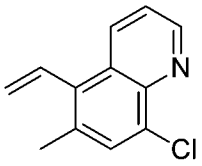
【0755】將 ((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (75 mg, 0.16 mmol) (描述於實例 43，步驟 7) 溶解於 DCM (2 mL) 中並添加 TFA (0.2 mL)。將反應於室溫攪拌 1 小時並添加甲苯 (5 mL)，然後濃縮。然後將粗製品溶解於 THF (2 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.2 mL)。然後於室溫向混合物中添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (23.7 mg, 0.19 mmol) 並攪拌 10 分鐘。粗製品直接用急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 100% MeCN/水) 純化，以得到標題化合物 (63 mg，93% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.83 – 4.75 (dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 1H)。

實例 45（化合物 49）

***N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺**

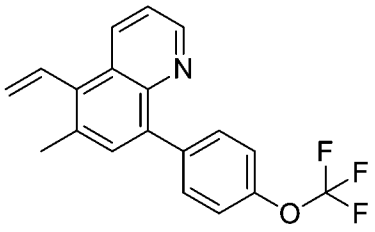


步驟 1：8-氯-6-甲基-5-乙烯基-喹啉



【0756】將 5-溴-8-氯-6-甲基-喹啉 (330 mg, 1.29 mmol) (描述於實例 43，步驟 1)、乙烯基三氟硼酸鉀 (258.5 mg, 1.93 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (94 mg, 0.13 mmol) 及 K_3PO_4 (545.4 mg, 2.57 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (1 mL) 中。將混合物於 110°C 加熱 16 小時。反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。分離有機層，用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (198 mg，76% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 204.1 $(M+H)^+$。

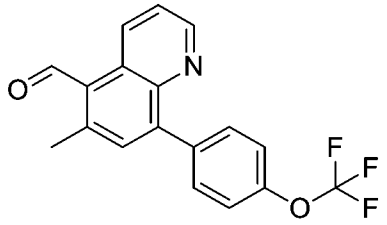
步驟 2：6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-喹啉



【0757】將 8-氯-6-甲基-5-乙烯基喹啉 (198 mg, 0.97 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (300.3 mg, 1.46 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (224.8 mg, 0.19 mmol) 及 Na_2CO_3 (206.1 mg, 1.94 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (3 mL) 及水 (0.5 mL) 中。將混合物脫氣 5 分鐘並在微波反應器中於 150°C 加熱 1 小時。然後，反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。然後，有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 100% EtOAc/

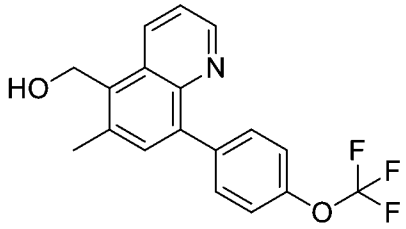
庚烷) 純化，以提供標題化合物 (208 mg，65% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 330.55 $(M+H)^+$。

步驟 3：6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲醛



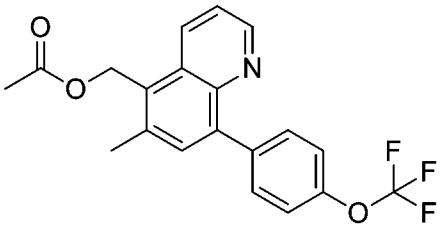
【0758】將 6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-喹啉 (185 mg, 0.56 mmol) 於 THF (2 mL) 與水 (2 mL) 之混合物中之溶液冷卻至 0°C。添加高碘酸鈉 (483.2 mg, 2.26 mmol)，然後添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (374 mg, 0.06 mmol) 並移除冰浴。反應於室溫進行 17 小時，然後用 EtOAc (40 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。分離有機層，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物 (186 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 332.7 $(M+H)^+$

步驟 4：[6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇



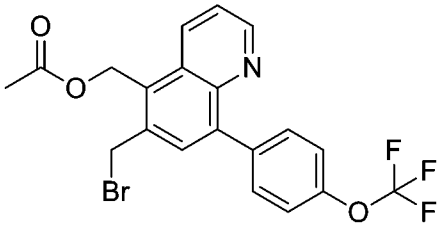
【0759】將 6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-5-甲醛 (186 mg, 0.57 mmol) 溶解於甲醇 (3 mL) 中並冷卻至 0°C。向反應中添加硼氫化鈉 (87.2 mg, 2.29 mmol) 並攪拌 10 分鐘。然後，反應藉由添加水 (1 mL) 淬滅，並於室溫攪拌 10 分鐘。反應用 EtOAc (20 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。分離有機層，用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供粗製標題化合物 (190 mg，99% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 334.6 $(M+H)^+$

步驟 5：[6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯



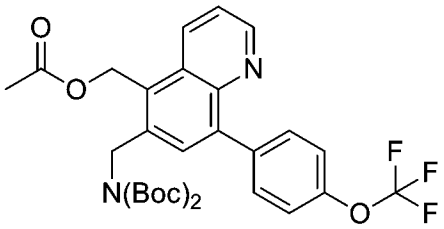
【0760】將 [6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇 (190 mg, 0.57 mmol) 溶解於 DCM (3 mL) 中，並向溶液中添加三甲胺 (287.9 mg, 2.85 mmol) 及 DMAP (3.5 mg, 0.03 mmol)，然後添加乙酸酐 (0.27 mL, 2.85 mmol)。將反應於室溫攪拌 30 分鐘並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (130 mg，61% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 376.7 $(M+H)^+$

步驟 6：[6-(溴甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯



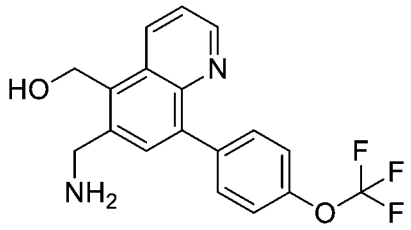
【0761】將 [6-甲基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯 (130 mg, 0.35 mmol) 溶解 於 CCl_4 (2.mL) 中並向溶液中添加過氧化苯甲醯 (8.4 mg, 0.030 mmol) 及 *N*-溴代丁二醯亞胺 (74 mg, 0.42 mmol)。將混合物攪拌回流 90 分鐘。反應直接用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (140 mg，89% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 456.1 $(M+H)^+$

步驟 7：[6-[[雙(三級丁氧基羰基)胺基]甲基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯



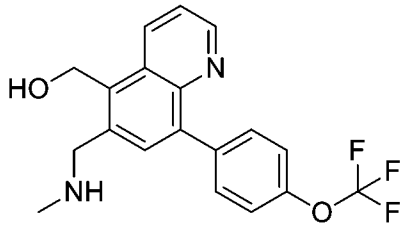
【0762】將 [6-(溴甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯 (140 mg, 0.31 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中，並向該溶液中添加 *N*-三級丁氧基羰基胺甲酸三級丁酯 (67 mg, 0.31 mmol) 及 Cs_2CO_3 (99.2 mg, 0.31 mmol)。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將粗製品溶解於 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 中。有機層用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (130 mg，71% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 591.3 $(M+H)^+$

步驟 8：[6-(胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇



【0763】將 [6-[[雙(三級丁氧基羰基)胺基]甲基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]乙酸甲酯 (130 mg, 0.22 mmol) 溶解於甲醇 (2 mL) 中，並將 HCl (於二噁烷中之 4 M 溶液) (2 mL) 添加至溶液中。將混合物於 60°C 加熱 30 分鐘。將粗製品濃縮並用 EtOAc (30 mL) 及飽和 Na_2CO_3 水溶液 (20 mL) 稀釋。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供粗製標題化合物 (70 mg，91% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 349.5 $(M+H)^+$

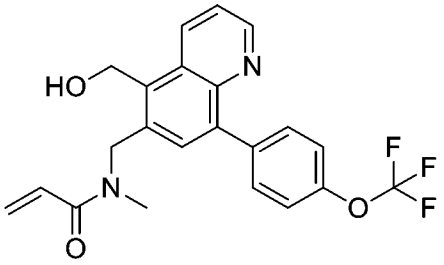
步驟 9：[6-(甲基胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇



【0764】將 [6-(胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇 (70 mg, 0.20 mmol) 溶解於 HFIP (1.mL) 中，並向溶液中添加三氟甲磺酸甲酯 (19.8 µL, 0.18 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1 小時，觀察到起始材料與產物之比率約為

7:3。然後使反應通過矽膠墊並使用 EtOAc/庚烷 (150 mL，1/1 比率) 沖洗掉試劑/溶劑。然後使用 MeOH/DCM (150 mL，3/10 比率) 溶析混合物。將溶液濃縮，以得到比率為 7:3 之起始材料及產物，其為混合物 (69 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 349.8 及 363.6 $(M+H)^+$

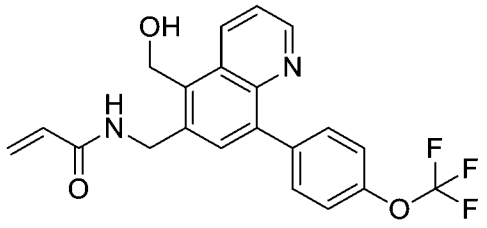
步驟 10：*N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺 (化合物 49)



【0765】 將 [6-(胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇與 [6-(甲基胺基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-喹啉基]甲醇之混合物 (69.mg) 溶解於 THF (1 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.3mL)，然後添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (24.8 mg, 0.20 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後用 EtOAc (20 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 μm，30 x 75 mm。於 10 mM AmF 水中之 30% MeCN 至 50% MeCN)，以得到標題化合物 (3.8 mg，6% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 417.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.58 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 47.0, 38.8 Hz, 3H), 6.88 – 6.73 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.60 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 16.3, 11.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 28.7, 23.6 Hz, 4H), 2.98 (d, *J* = 32.8 Hz, 3H)。

實例 46（化合物 50）

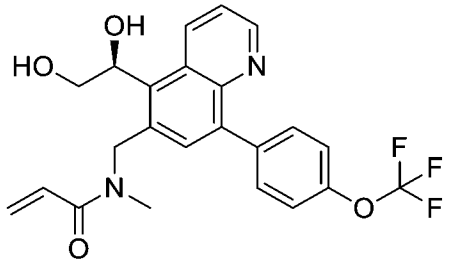
***N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺**

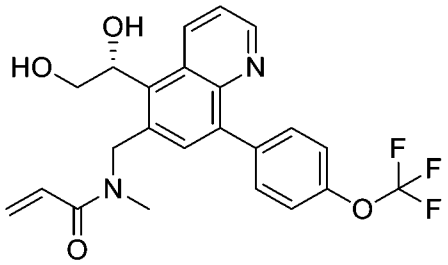


【0766】 從實例 45，步驟 10 中描述的混合物獲得 *N*-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺 (11.6 mg，20% 產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 403.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.78 – 8.71 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H)。

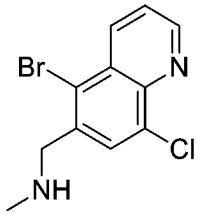
實例 47 (化合物 51) 及實例 48 (化合物 52)

_N_-[[5-[(1_S_)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-_N_-甲基-丙-2-烯醯胺及 _N_-[[5-[(1_R_)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-_N_-甲基-丙-2-烯醯胺





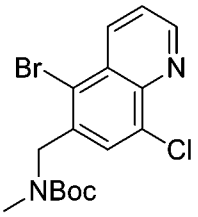
步驟 1：1-(5-溴-8-氯-6-喹啉基)-_N_-甲基-甲胺



【0767】 將於水中之 40% 甲胺 (2.6 mL, 33.39 mmol) 溶解於 THF (5 mL) 中，並向溶液中添加於 THF (5 mL) 中之 5-溴-6-(溴甲基)-8-氯-喹啉 (1.40 g, 4.17

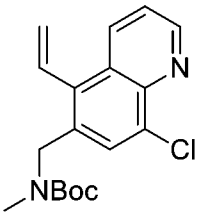
mmol) (描述於實例 43，步驟 2)。將反應於室溫攪拌 5 分鐘。反應用水 (30 mL) 及 EtOAc (50 mL) 稀釋。有機層用水 (15 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物 (1.20 g，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 287.0 $(M+H)^+$

步驟 2：*N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0768】 將 1-(5-溴-8-氯-6-喹啉基)-*N*-甲基-甲胺 (1.192 g, 4.17 mmol) 溶解於 DCM (10 mL) 中，並向溶液中添加二碳酸二-三級丁酯 (2.73 mL, 12.52 mmol)。將反應於室溫攪拌 15 分鐘。將反應與矽膠一起濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (1.40 g，87% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 387.1 $(M+H)^+$

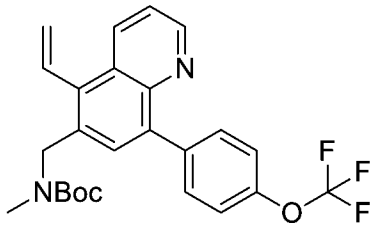
步驟 3：*N*-[(8-氯-5-乙烯基-6-喹啉基)甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0769】 用添加至 1,4-二噁烷 (10 mL) 與水 (2 mL) 之混合物中的 *N*-[(5-溴-8-氯-6-喹啉基)甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.56 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀 (625.2 mg, 4.67 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (113.7 mg, 0.16 mmol)、Cs_2CO_3 (1.014 g, 3.11 mmol) 充填密封管。將反應於 110°C 攪拌 10 小時。反應用水 (20 mL) 及 EtOAc (30 mL) 稀釋，分離有機層，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 60% EtOAc/庚

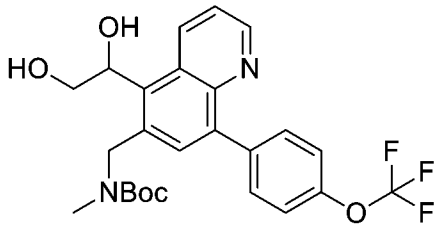
烷) 純化，以提供標題化合物 (344 mg，66% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 333.2 $(M+H)^+$

步驟 4：*N*-甲基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0770】將 *N*-[(8-氯-5-乙烯基-6-喹啉基)甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (344mg, 1.03 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (319.3 mg, 1.55 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (119.5 mg, 0.10 mmol) 及 Na_2CO_3 (219.1 mg, 2.07 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (2 mL) 及水 (0.5 mL) 中。將混合物脫氣 5 分鐘並在微波反應器中於 150°C 加熱 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (20 mL) 稀釋。然後，有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (321 mg，68% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 459.2 $(M+H)^+$

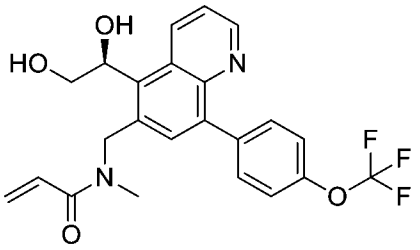
步驟 5：*N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯

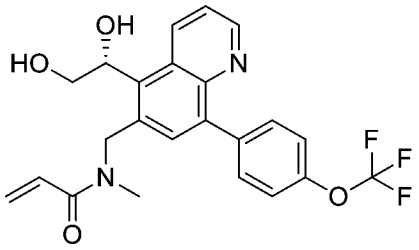


【0771】向 *N*-甲基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (320 mg, 0.70 mmol) 於 DCM (4 mL) 中之溶液中添加 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (163.5 mg, 1.4 mmol)，然後添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (177.5

μL, 0.03 mmol)。將反應於室溫攪拌 16 小時。反應直接用急速管柱層析法 (二氧化矽，庚烷至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供標題化合物 (190 mg，55% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 493.2 $(M+H)^+$

步驟 6：*N*-[[5-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺 (化合物 51) 及 *N*-[[5-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺 (化合物 52)





【0772】 將 *N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (190 mg, 0.39 mmol) 溶解於 DCM (3 mL) 中，並添加 TFA (0.5 mL)。將反應於室溫攪拌 1 小時，并且隨后與甲苯 (5 mL) 一起濃縮。將粗製品溶解於 THF (4 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.5. mL)。然後於室溫向混合物中添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (58.5 mg, 0.46 mmol) 並攪拌 10 分鐘。粗製品直接用急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0% MeCN/水 (10 mM 甲酸銨 pH 3.8 緩衝液) 至 100% MeCN/水) 純化，以得到鏡像異構物之混合物 106 mg。

【0773】 上述外消旋物藉由手性 SFC (管柱 = AS；管柱尺寸 = 10 x 250 mm；流速 = 10 mL/min；運行時間 = 7 分鐘；管柱溫度 = 40 °C；20% IPA-10mM AmF， 80% 超臨界 CO_2) 進一步純化，以得到：

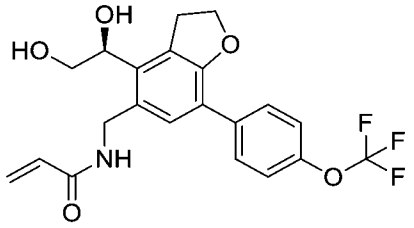
【0774】 *N*-[[5-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺 (峰 1，立體化學為任意分配)，(39 mg, 23%)。LCMS

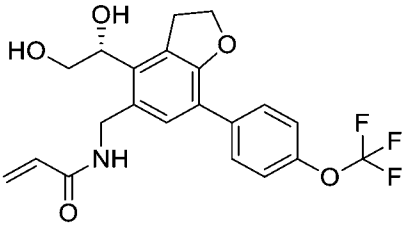
(ESI)：*m/z* 447.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 55.1, 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 35.9, 10.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 70.8, 44.1, 16.2 Hz, 3H), 3.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 28.4, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 24.4 Hz, 3H)。(化合物 51)

【0775】 *N*-[[5-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-*N*-甲基-丙-2-烯醯胺 (峰 2，立體化學為任意分配)，(33 mg, 19%)。LCMS (ESI)：*m/z* 447.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 55.1, 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 35.9, 10.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 70.8, 44.1, 16.2 Hz, 3H), 3.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 28.4, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 24.4 Hz, 3H)。(化合物 51)

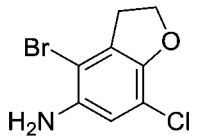
實例 49 (化合物 53) 及實例 50 (化合物 54)

(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



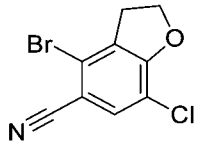


步驟 1：4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



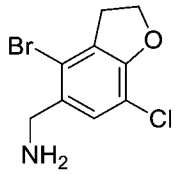
【0776】將 4-溴-7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃 (5 g, 18 mmol) 溶解於乙酸 (20.6 mL) 及水 (11.6 mL) 中。將混合物冷卻至 0°C，並且緩慢地添加鋅粉 (5.87 g, 90 mmol)。將反應於室溫攪拌 2 小時。添加 EtOAc (100 mL) 及水，反應用飽和 Na_2CO_3 水溶液 (200 mL) 鹼化。有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，以產生橙色固體狀標題化合物 (4.3 g，產率 96%)。LCMS (ESI)：*m/z* 249.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈



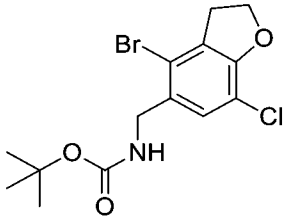
【0777】用 CuCN (2.9 mg, 32 mmol) 充填燒瓶並用隔片蓋住。然後向其中添加 MeCN (71 mL) 並升溫至 65°C。添加亞硝酸三級丁酯 (4.8 mL, 40 mmol)，然後歷經 20 分鐘逐滴添加 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (4 g, 16.1 mmol) 於 MeCN (44.5 mL) 中之溶液。加熱 30 分鐘後，將混合物冷卻至室溫並用 EtOAc (100 mL) 稀釋。溶液用水 (2 × 100 mL) 洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮到矽膠上。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 10% EtOAc/庚烷) 純化，得到橙色固體狀標題化合物 (1.2 g，29 % 產率)。

步驟 3：(4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺



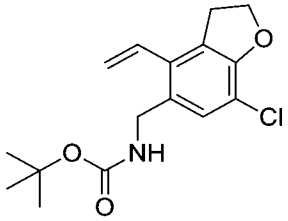
【0778】將 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈 (1.2 g, 4.6 mmol) 溶解於 THF (46 mL) 中，並緩慢地添加於 THF 中之 1 M 硼烷 (9.3 mL, 9.3 mmol)。將溶液回流 30 分鐘，然後用 1 M NaOH (20 mL) 溶液淬滅。混合物用 EtOAc (3 x 75 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以產生橙色油狀粗製標題化合物 (1.05 g，4 mmol，86% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 263.9 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-[(4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基]胺甲酸三級丁酯



【0779】將 (4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺 (1.05 g, 4 mmol) 溶解於 DCM (10.5 mL) 中，並添加二碳酸二-三級丁酯 (959 mg, 4.4 mmol)，然後添加三乙胺 (0.84 mL, 6.0 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時。反應用 DCM (10 mL) 稀釋並用 1 M HCl (15 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，得到紅色油狀標題化合物 (660 mg，46% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 263.9 $(M+H-Boc)^+$。

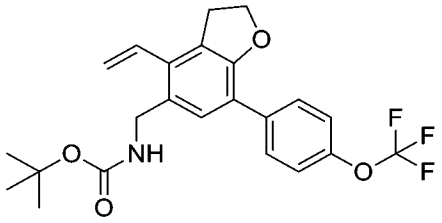
步驟 5：*N*-[(7-氯-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基]胺甲酸酯



【0780】用 *N*-[(4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基]胺甲酸三級丁酯 (660 mg, 1.8 mmol)、三氟(乙烯基)硼鉀 (735 mg, 5.5 mmol)、1,4-二噁烷 (12.6

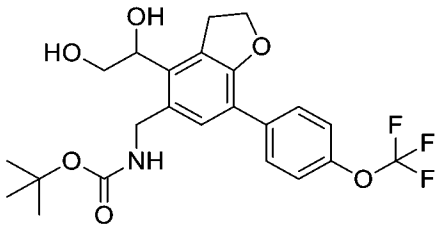
mL) 及水 (1.6 mL) 充填小瓶。將混合物脫氣 5 分鐘，然後添加 Pd(pddf)Cl_2 (274 mg, 0.37 mmol)，然後添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (1.4 mL)。將反應於 95°C 加熱 16 小時。反應混合物用 AcOEt (10 mL) 稀釋，濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，10% 至 20% AcOEt/庚烷) 純化，得到黃色固體狀標題化合物 (412 mg，73% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 201.1 $(M+H-Boc)^+$。

步驟 6：*N*-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



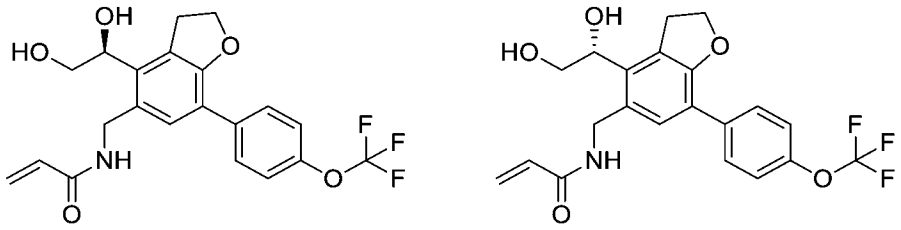
【0781】 用 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (317 mg, 1.5 mmol)、*N*-[(7-氯-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基]胺甲酸三級丁酯 (397 mg, 1.3 mmol)、乙酸鉀 (0.3 mL, 5.1 mmol) 充填小瓶。將固體溶解於 1,4-二噁烷 (5.1 mL) 中並添加水 (1.3 mL)。將混合物脫氣 5 分鐘，然後添加 XPhos Pd G2 (50 mg, 0.06 mmol)。將反應於 80°C 加熱 4 小時。反應用 EtOAc (10 mL) 稀釋，濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 10% EtOAc/庚烷) 純化，得到黃色固體狀標題化合物 (453 mg，1 mmol，81 % 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 336.1 $(M+H-Boc)^+$。

步驟 7：*N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0782】向 *N*-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (398 mg, 0.91 mmol) 於丙酮 (12 mL) 中之溶液中添加 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (268 mg, 2.3 mmol)，然後添加於水中之 4% wt 四氧化鋨 (12 mg, 0.05 mmol)。然後將其於室溫攪拌 1 小時。反應用 50% 硫代硫酸鈉水溶液 (10 mL) 稀釋並用 DCM (3 x 10 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (429 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 352.2 $(M+H-H_2O)^+$。

步驟 8：(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0783】將 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.43 mmol) 溶解於 DCM (15 mL) 中，並添加 TFA (2 mL, 25 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後與甲苯 (5 mL) 一起濃縮。將粗製品溶解於 THF (20 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 mL)。然後向混合物中添加丙烯酸酐 (48 mg, 0.38 mmol)，並於室溫攪拌 10 分鐘。粗製品用水 (10 mL) 稀釋，並且水相用 DCM (3 × 15 mL) 萃取。合併之有

機相經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由製備型 LCMS (C18 CSH，30% 至 50% MeCN/AmF 10 mM 緩衝液) 純化，以得到外消旋產物 (90 mg, 50%)。

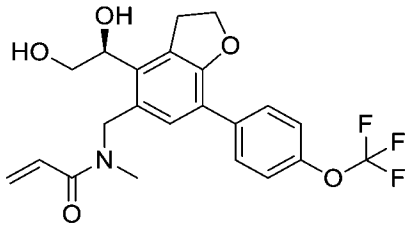
【0784】 上述外消旋物藉由手性層析法 (管柱 = Chiralpak IA；管柱尺寸 = 250 mm × 4.6 mm × 5 μm；流速 = 1 mL/min；運行時間 = 48 分鐘；管柱溫度 = 40°C；4:1:95 MeOH:DCM: 己烷) 進一步純化，以得到：

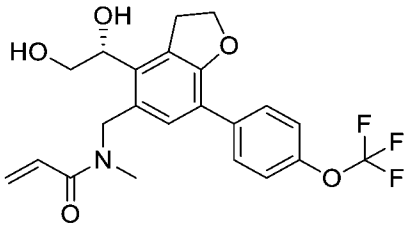
【0785】 白色固體狀 (*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (峰 1，立體化學為任意指定者) (26 mg，15% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 – 4.43 (m, 3H), 4.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.50 (s, 2H)。LCMS (ESI)：*m/z* 422.1 $(M-H)^-$。(化合物 53)

【0786】 白色固體狀 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (峰 2，立體化學為任意指定者) (24 mg，14% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.34 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.35 – 6.20 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 4.35 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.52 (s, 2H)。LCMS (ESI)：*m/z* 422.1 $(M-H)^-$。(化合物 54)

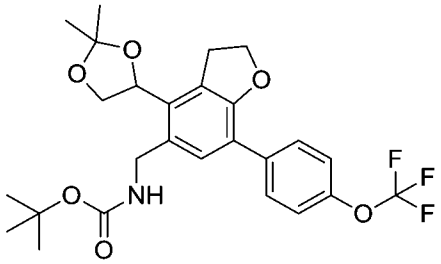
實例 51 (化合物 55) 及實例 52 (化合物 56)

(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺



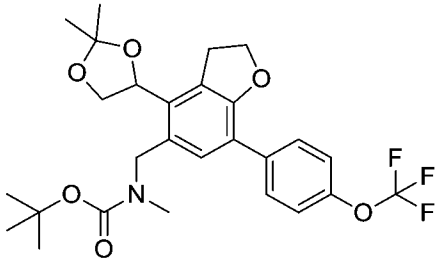


步驟 1：*N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



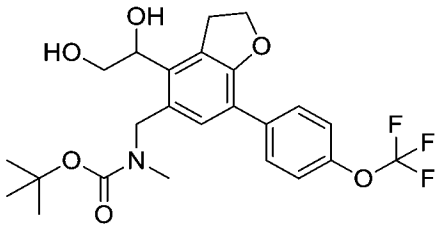
【0787】 將 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (252 mg, 0.54 mmol) (描述於實例 49，步驟 7) 溶解於丙酮 (1.8 mL) 中。添加 2-甲氧基丙烯 (192 µL, 2 mmol)，然後添加對甲苯磺酸 (4.6 mg, 0.03 mmol)。將反應於室溫攪拌 30 分鐘。添加更多 2-甲氧基丙烯 (192 µL, 2 mmol) 並將反應再攪拌 30 分鐘。添加更多對甲苯磺酸 (4.6 mg, 0.03 mmol) 連同更多 2-甲氧基丙烯 (192 µL, 2 mmol)。然後添加硫酸鎂及更多 2-甲氧基丙烯 (192 µL, 2 mmol)。然後添加對甲苯磺酸吡啶鹽 (13 mg, 0.05 mmol)。反應用 EtOAc (10 mL) 稀釋並用飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 × 5 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮，以得到棕色油狀粗製標題化合物 (273 mg, 99%)。LCMS (ESI)：*m/z* 492.1 $(M+H-H_2O)^+$。

步驟 2：*N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0788】將 *N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (270 mg, 0.53 mmol) 溶解於無水 DMF (2.6 mL) 中，並在氮氣下於 0°C 添加氫化鈉 (42 mg, 1.1 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 2 分鐘並恢復至室溫，並再攪拌 10 分鐘，然後添加碘甲烷 (66 µL，1.1 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後用 80% 鹽水 (5 mL) 淬滅並用 EtOAc (10 mL) 稀釋。去除有機相，用水(1 x 10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以提供黑色油狀粗製標題化合物 (266 mg, 96%)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.3 (M+Na-Boc-丙酮化物)$^+$。

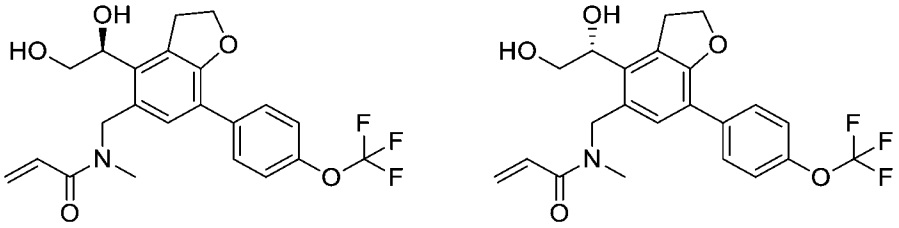
步驟 3：*N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0789】將 *N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (266 mg, 0.51 mmol) 溶解於甲醇 (3.9 mL)、水 (0.6 mL) 中，並於 0 °C 添加三氟乙酸 (25 µL, 0.33 mmol)。將反應攪拌 3 小時，然後藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 進行中和，然後

用 DCM (3 × 5 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥、過濾並與二氧化矽一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供米色固體狀標題化合物 (159 mg，65% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 366.2 $(M+H-Boc-H_2O)^+$。

步驟 4：(*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺



【0790】 將 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (155 mg, 0.32 mmol) 溶解於 DCM (2.5 mL) 中，並添加 TFA (403 µL, 5 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後與甲苯 (1 mL) 一起濃縮。將粗製品溶解於 THF (3.3 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (403. µL)。於室溫向混合物中添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (49 mg, 0.38 mmol) 並攪拌 10 分鐘。反應用水 (2 mL) 稀釋，用 DCM (2 × 5 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0 至 100% MeCN/10 mM AmF 緩衝液) 純化，以得到所需產物 (50 mg, 36%)，其為鏡像異構物之混合物。

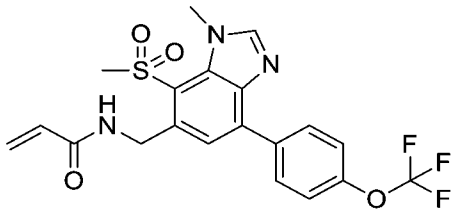
【0791】 上述外消旋物藉由手性 SFC (管柱 = AS，管柱尺寸 = 250 mm × 10 mm × 5 µm；流速 = 10 mL/min；運行時間 = 7 分鐘；管柱溫度 = 40°C，20% IPA + 10 mM AmF – 80% 二氧化碳) 進一步純化，以得到：

【0792】白色固體狀 (*S*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺 (峰 1，立體化學為任意指定者) (19.4 mg, 14 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.66 (dd, *J* = 20.5, 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.57 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 30.5, 10.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 32.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.46 (m, 6H), 3.53 (br, 2H), 2.93 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 460.1 $(M+Na)^+$。(化合物 55)

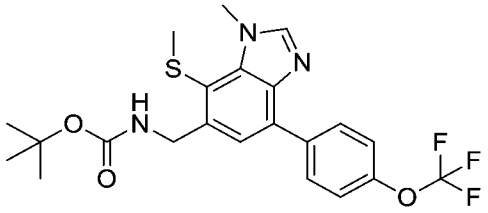
【0793】白色固體狀 (*R*)-*N*-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺 (峰 2，立體化學為任意指定者) (19.3 mg, 14 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.66 (dd, *J* = 20.5, 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.56 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 30.7, 10.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 31.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.46 (m, 6H), 3.53 (br, 2H), 2.93 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 460.1 $(M+Na)^+$。(化合物 56)

實例 53（化合物 57）

***N*-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

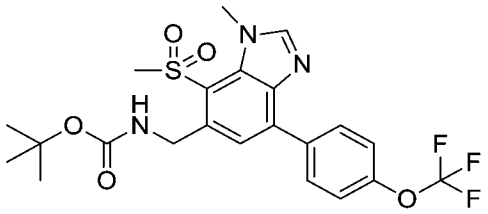


步驟 1：*N*-[[3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



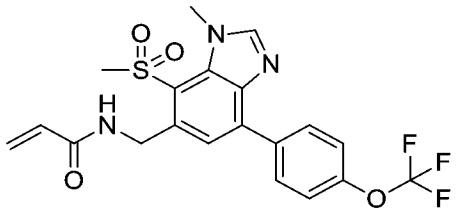
【0794】將 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (500 mg, 0.83 mmol) (描述於實例 27，步驟 6)、$Pd_2(dba)_3$ (152 mg, 0.17 mmol) 及 XantPhos (193 mg, 0.33 mmol) 放入微波小瓶中。用氮氣吹掃小瓶並添加甲苯 (2.8 mL)，隨後添加三乙胺 (0.58 mL, 4.2 mmol)。將溶液用氮氣脫氣 5 分鐘並添加 NaSMe (233 mg, 3.3 mmol)。將反應密封並於 100°C 加熱 18 小時。將混合物冷卻並濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (181 mg，46% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 468.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0795】將 *N*-[[3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (58 mg, 0.12 mmol) 溶解於 DCM (620 µL) 中並冷卻至 0°C。添加 3-氯過氧苯甲酸 (MCPBA) (54 mg, 0.31 mmol)，並將其於室溫攪拌 18 小時。反應用 EtOAc (15 mL) 稀釋並用 1M $Na_2S_2O_3$ 溶液 (10 mL)、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 x 15 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到無色蠟狀標題化合物 (62 mg，0.12 mmol，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 500.1 $(M+H)^+$。

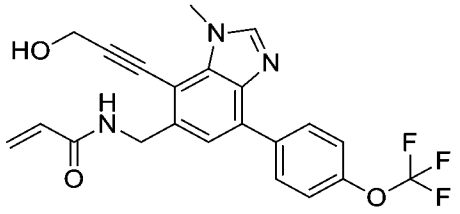
步驟 3：*N*-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



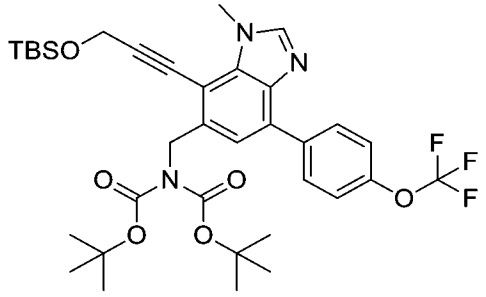
【0796】將 *N*-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (15 mg, 0.03 mmol) 溶解於 DCM (260 μL) 中並添加 TFA (40 μL, 0.5 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後添加甲苯 (0.5 mL) 並將其濃縮。將殘餘物溶解於 THF (340 μL) 中並添加飽和Na_2CO_3 水溶液 (35 μL)。向混合物中添加於 THF (0.3 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (3.8 mg, 0.03 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後用水 (1 mL) 稀釋並用 DCM (2 mL) 萃取兩次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，20% 至 70% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到標題化合物 (4 mg，0.009 mmol，29 % 產率)，在凍乾後為無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 454.2 $(M+H)^+$。

實例 54（化合物 58）

***N*-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

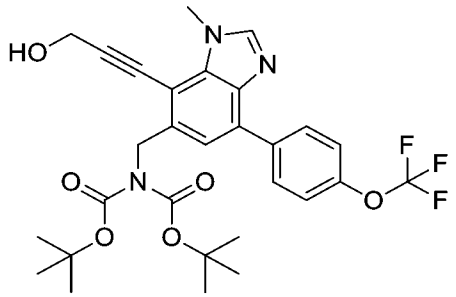


步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧丙-1-炔基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0797】將三級丁基二甲基(2-丙炔氧基)矽烷 (0.17 mL, 0.83 mmol)、*N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.17 mmol) (描述於實例 27，步驟 6)、$Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0.01 mmol) 放入小瓶中並用氮氣吹掃。向 DMF (833 μL) 中添加 CuI (2 mg, 0.01 mmol)，然後添加碳酸鉀 (161 mg, 1.2 mmol)。將反應於 80°C 攪拌 18 小時並用 EtOAc (15 mL) 稀釋，用 50% 鹽水 (3 × 10 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮到矽膠上。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以得到棕色油狀標題化合物 (67 mg，58 % 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 690.5 $(M+H)^+$。

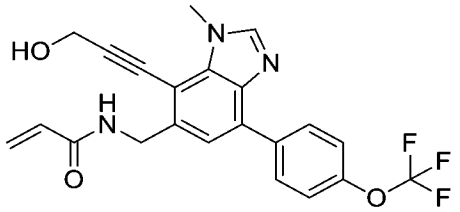
步驟 2：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0798】將 *N*-三級丁氧基羰基-N-[[4-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧丙-1-炔基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (67

mg, 0.1 mmol) 溶解於 THF (486 µL) 中，並添加於 THF 中之 1.0 M 四丁基氟化銨 (194 µL, 0.19 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用水 (2 x 10 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (55 mg，0.1 mmol，98% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 573.3 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

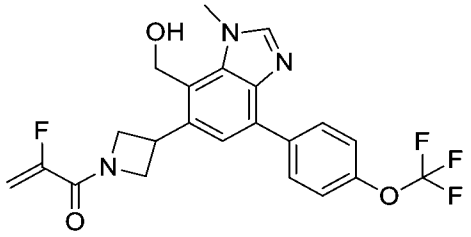


【0799】將 *N*-三級丁氧基羰基-N-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯 (55 mg, 0.1 mmol) 溶解於 DCM (0.83 mL) 中，並添加 TFA (100 µL, 1.3 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時，添加甲苯 (500 µL) 並將其濃縮。將殘餘物溶解於 THF (1.1 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (70 µL)。向混合物中添加於 THF (0.3 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (12 mg, 0.1 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後用水 (1 mL) 稀釋並將其用 DCM (2 x 5 mL) 萃取兩次。有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，20% 至 100% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到標題化合物 (18 mg，44 % 產率)，在凍乾後為無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 6.0 Hz,

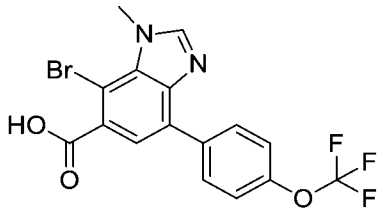
1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 430.2 $(M+H)^+$。

實例 55（化合物 59）

2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唳-1-基]丙-2-烯-1-酮

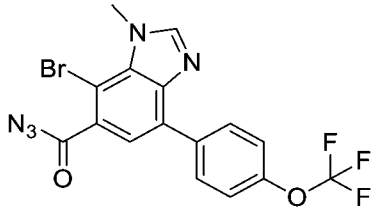


步驟 1：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸



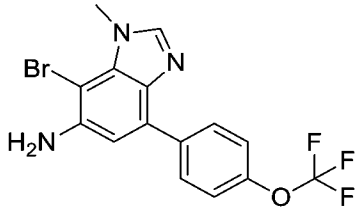
【0800】將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (4.33 g, 9.8 mmol) (描述於實例 27，步驟 3) 溶解於 1,4-二噁烷 (38 mL) 中，並添加 LiOH (1.2 g, 48 mmol) 於水 (11 mL) 中之溶液。將溶液於 70°C 攪拌 2 小時，然後濃縮並用 1M HCl 稀釋至 pH 為 6。這導致形成沉澱物，將其過濾，用 pH 為 6 的水洗滌。將固體乾燥，以得到棕色固體狀標題化合物 (3.86 g，9.3 mmol，95% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 417.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-羰基疊氮化物



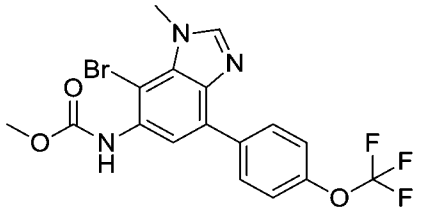
【0801】將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸 (3.86 g, 9.3 mmol) 溶解於 DCE (180 mL) 中並添加一滴 DMF。添加亞硫醯氯 (3.21 mL, 44 mmol) 並將其於 80°C 加熱 2 小時。將反應濃縮，重新溶解於無水 THF (80 mL) 中，並添加疊氮化鈉 (1.21 g，18.6 mmol) 連同 4-二甲基胺基吡啶 (77 mg, 0.63 mmol) 並攪拌 15 分鐘。混合物用水 (200 mL) 稀釋並用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀粗製標題化合物 (4.1 g，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 442.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-胺



【0802】將粗製 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-羰基疊氮化物 (4.1 g, 9.3 mmol) 溶解於乙酸 (133 mL) 及水 (22 mL) 中。將反應於 100°C 加熱 40 分鐘，然後用 EtOAc (100 mL) 稀釋並用飽和 Na_2CO_3 水溶液鹼化。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮到矽膠上。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以提供淡棕色固體狀標題化合物 (1.05 g，29% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 388.1 $(M+H)^+$。

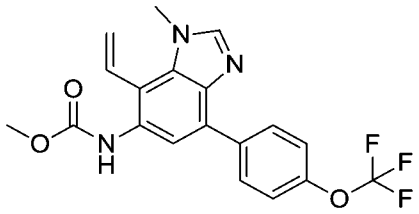
步驟 4：*N*-[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯



【0803】將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-胺 (1 g, 2.6 mmol) 溶解於 DCM (6 mL) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.8 mL, 10.4 mmol) 中。將溶

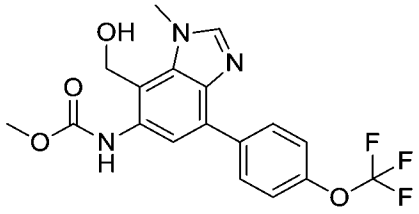
液冷卻至 0°C，添加氯甲酸甲酯 (220 µL, 2.9 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液並攪拌 1.5 小時。反應用 DCM (100 mL) 稀釋並用 1 M HCl (2 × 75 mL)、鹽水 (1 × 75 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製標題化合物。LCMS (ESI)：*m/z* 446.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：*N*-[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯



【0804】將 *N*-[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯 (1.15 g, 2.6 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀 (1.04 g, 7.8 mmol)、碳酸鉀 (1.79 g, 12.9 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (192 mg, 0.26 mmol) 放入微波小瓶中並添加 THF (12 mL) 及水 (1.2 mL)。將反應用氮氣脫氣 5 分鐘，然後於 100°C 加熱 1.5 小時。然後將其直接濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，30% 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (521 mg，51% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 392.3 $(M+H)^+$。

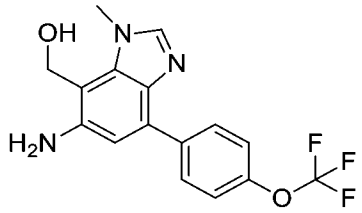
步驟 6：*N*-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯



【0805】將 *N*-[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯 (521 mg, 1.33 mmol) 溶解於甲醇 (31 mL) 中並冷卻至 -78°C。用臭氧輕輕鼓泡 1 小時。反應用氮氣吹掃 10 分鐘並添加硼氫化鈉 (504 mg, 13.3

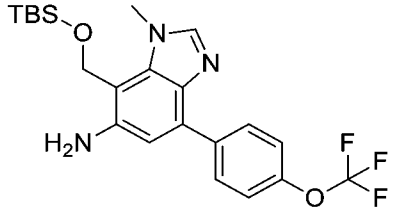
mmol)。移除冷卻浴並將其攪拌 30 分鐘。反應用 1 M HCl (20 mL) 稀釋並攪拌 30 分鐘，然後在空氣流下濃縮至乾，留下 2.5 g 無色殘餘物，其直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 396.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：[5-胺基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲醇



【0806】將 *N*-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]胺甲酸甲酯 (526 mg, 1.33 mmol) 溶解於甲醇 (63 mL) 中，並添加 1M 氫氧化鈉 (8 mL, 8 mmol)。將反應於 75°C 攪拌 3 小時，然後用水 (50 mL) 稀釋並用 $CHCl_3$/IPA (3 x 50 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到橙色固體狀粗製標題化合物 (312 mg，70% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 338.2 $(M+H)^+$。

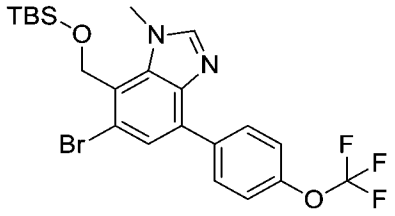
步驟 8：4-[[三級丁基-(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-胺



【0807】將 [5-胺基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲醇 (300 mg, 0.89 mmol) 溶解於 DMF (3 mL) 中，並添加咪唑 (109 mg, 1.6 mmol)，然後添加三級丁基二甲基氯矽烷 (201 mg, 1.3 mmol)。將反應於室溫攪拌 18 小時，然後用 EtOAc (15 mL) 稀釋並用 0.5 M HCl (2 x 15 mL) 洗滌。有機相經硫

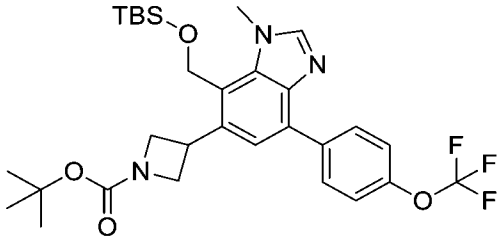
酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以提供橙色固體狀粗製標題化合物 (305 mg，76% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 452.3 $(M+H)^+$。

步驟 9：[5-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷



【0808】將 4-[[三級丁基-(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-胺 (305 mg, 0.68 mmol) 溶解於 MeCN (42 mL) 中並添加溴化銅(I) (194 mg, 1.35 mmol)。將混合物加熱至 60°C 並添加亞硝酸三級丁酯 (201 µL, 1.7 mmol) 於 MeCN (26 mL) 中之溶液，並於 60°C 攪拌 30 分鐘。將反應濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供橙色固體狀標題化合物 (63 mg，18% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 517.1 $(M+H)^+$。

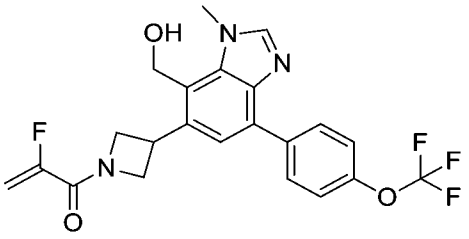
步驟 10：3-[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0809】將 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (43 mg, 0.18 mmol)、[5-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷 (63 mg, 0.12 mmol)、氯化鎳二甲氧基乙烷加合物 (2.7 mg, 0.01 mmol)、鋅 (16 mg, 0.24 mmol)、碘化鈉 (4.6 mg, 0.03 mmol) 及咪唑-4-甲腈 (1.1 mg, 0.01 mmol) 放入小瓶

中並將其用氮氣吹掃四次。將 DMA (0.4 mL) 脫氣 15 分鐘並添加三氟乙酸 (0.94 μL, 0.01 mmol)。將該溶液添加至反應混合物中，並將其於 60°C 加熱 18 小時。添加水 (2 mL) 並用 EtOAc (10 mL) 稀釋。有機相用 50% 鹽水 (2 x 10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，濃縮到二氧化矽上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供白色固體狀標題化合物 (21 mg，29% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 592.4 $(M+H)^+$。

步驟 11：2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮



【0810】將 3-[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (21 mg, 0.04 mmol) 溶解於 THF (600 μL) 中，並添加於 THF 中之 1.0 M 四丁基氟化銨 (71 μL, 0.07 mmol)。將其攪拌 2 小時並將反應物用 EtOAc (10 mL) 稀釋，然後用水 (2 × 10 mL) 及鹽水 (1 × 10 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。

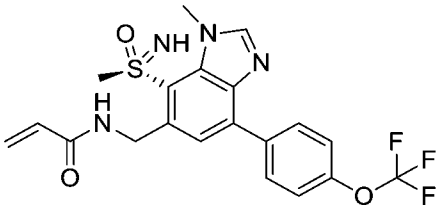
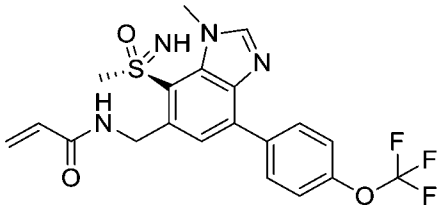
【0811】將殘餘物溶解於 DCM (600 μL) 中並添加 TFA (80 μL, 1.0 mmol)，並攪拌 4 小時，然後添加甲苯 (2 mL)，並將其濃縮至乾。

【0812】將殘餘物重新溶解於甲醇 (225 μL) 及 DCM (225 μL) 中，添加 EEDQ (9.7 mg, 0.04 mmol) 及 2-氟丙烯酸 (3.52 mg, 0.04 mmol)，然後添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (13.6 μL, 0.08 mmol)。將反應攪拌 20 小時，然後用水稀釋並用 DCM (3 × 2 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由

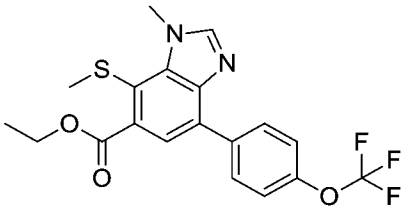
急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，25% 至 45%，MeCN/AmF 10 mM 緩衝液) 純化，以提供標題化合物 (4.5 mg，28% 產率)，在凍乾後為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.19 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.49 (d, J = 48.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 3H), 4.63 - 4.39 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (s, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 450.1 $(M+H)^+$。

實例 56 (化合物 60) 及實例 57 (化合物 61)

(*S*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺及 (*R*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基亞磺醯亞胺基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

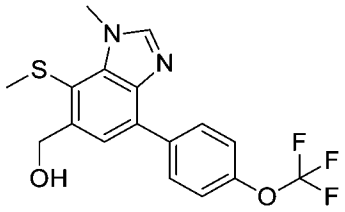
步驟 1：3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯



【0813】將 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (500 mg, 1.1 mmol)(描述於實例 27，步驟 3)，$Pd_2(dba)_3$ (206 mg, 0.23 mmol) 及 XantPhos (261 mg, 0.45 mmol) 放入微波小瓶中。用氮氣吹掃小瓶並添加甲苯 (5.6 mL)，隨後添加三乙胺 (786 µL, 5.6 mmol)。將溶液脫氣 5 分鐘並添加 NaSMe (316 mg, 4.5 mmol)。將反應於 100°C 加熱 42 小時並濃縮到二氧化矽上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供

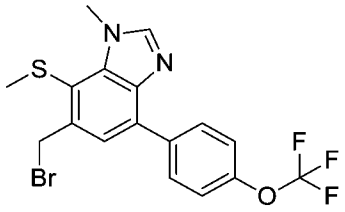
黃色固體狀標題化合物 (463 mg，100 % 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 411.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：[3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇



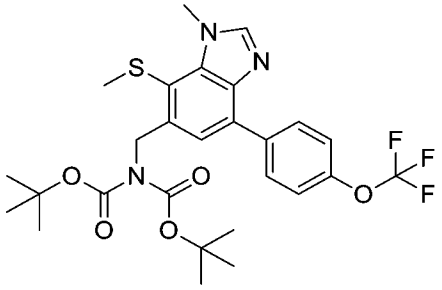
【0814】將 3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (486 mg, 1.2 mmol) 溶解於 THF (3 mL) 中並冷卻至 0°C。逐滴添加於 THF 中之 1.0 M 二異丁基氫化鋁 (6.2 mL, 6.2 mmol) (內部溫度保持低於 2°C)。將混合物於室溫攪拌 1 小時並添加 THF (3 mL)，然後添加十水合硫酸鈉 (200 mg)。將懸浮液於室溫攪拌 1 小時，過濾並濃縮到矽膠上。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以提供無色固體狀標題化合物 (118 mg，27 % 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 369.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：6-(溴甲基)-1-甲基-7-甲基氫硫基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑



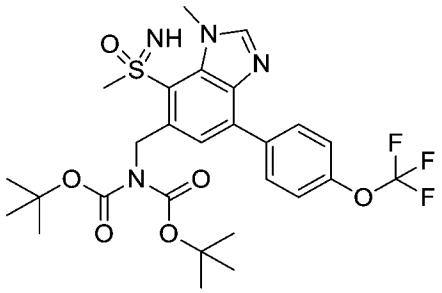
【0815】將 [3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇 (70 mg, 0.19 mmol) 及三苯基膦 (50 mg, 0.19 mmol) 溶解於 DCM (0.95 mL) 中。緩慢添加四溴化碳 (63 mg, 0.19 mmol) 並攪拌 1.5 小時。將反應直接濃縮到矽膠上，並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供無色油狀標題化合物 (61 mg，74% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0816】將 6-(溴甲基)-1-甲基-7-甲基氫硫基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑 (81 mg, 0.19 mmol)、亞胺基二羧酸二-三級丁酯 (41 mg, 0.19 mmol) 及碳酸銫 (62 mg, 0.19 mmol) 放入燒瓶中。添加 DMF (0.94 mL) 並將其攪拌 30 分鐘。反應用 EtOAc (10 mL) 稀釋，用水 (2 x 10 mL) 及 50% 鹽水 (1 x 10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 (96 mg，90% 產率)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ESI)：*m/z* 568.5 $(M+H)^+$。

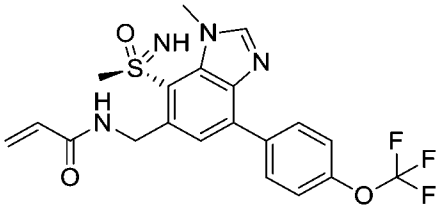
步驟 5：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-(甲基亞磺醯亞胺醯基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯

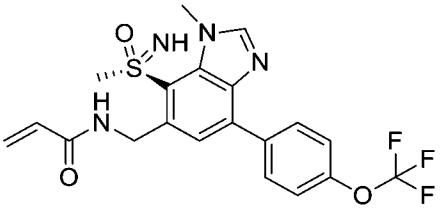


【0817】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-甲基氫硫基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (96 mg, 0.17 mmol) 溶解於甲醇 (0.85 mL) 中，並添加胺甲酸銨 (26 mg, 0.34 mmol)。將其冷卻至 0°C 並添加[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯 (145 mg, 0.34 mmol)，然後將混合物於室溫攪拌 25 分鐘。將反應濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，40% 至 80% MeCN/AmF

10 mM 緩衝液) 純化，以提供白色固體狀標題化合物 (23 mg，23% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 599.3 $(M+H)^+$。

步驟 6：(S)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺及 (R)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基亞磺醯亞胺基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺





【0818】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-(甲基磺醯亞胺醯基)-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯 (23 mg, 0.04 mmol) 溶解於 DCM (0.33 mL) 中，並添加 TFA (84 µL, 1.1 mmol)。將反應於室溫攪拌 3 小時，添加甲苯 (0.5 mL) 並將其濃縮。將殘餘物溶解於 THF (0.43 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (75 µL)。向混合物中添加於 THF (0.3 mL) 中之丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (4.9 mg, 0.04 mmol)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後用水 (1 mL) 稀釋並用 DCM (2 x 5 mL) 萃取兩次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製品藉由逆相層析法 (二氧化矽，C18，40% 至 80% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，以得到鏡像異構物之混合物 7.5 mg，43% 產率，在凍乾後為無色固體。

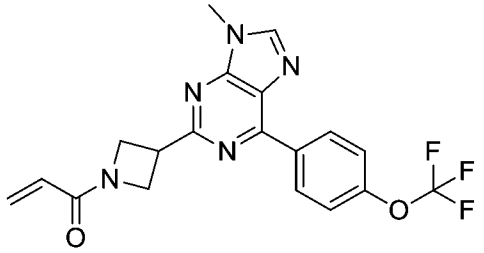
【0819】9 mg 之外消旋物藉由手性層析法 (管柱 = ChiralPak IA；管柱尺寸 = 250 mm × 4.6 mm × 5 µm；流速 = 0.8 mL/min；運行時間 = 15 分鐘；管柱溫度 = 26°C；5:30:65 MeOH:EtOH) 進一步純化，以得到：

【0820】白色固體狀 (*S*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (峰 1，立體化學為任意分配) (5.5 mg, 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H)。LCMS (ESI)：*m/z* 453.3 $(M+H)^+$。(化合物 60)

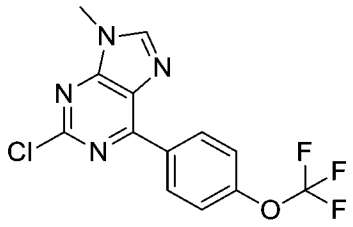
【0821】白色固體狀 (*S*)-*N*-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (峰 1，立體化學為任意分配) (3.3 mg, 19 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 14.6, 4.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.9, 6.1 Hz, 1H)。LCMS (ESI)：*m/z* 453.3 $(M+H)^+$。(化合物 61)

實例 58（化合物 62）

1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

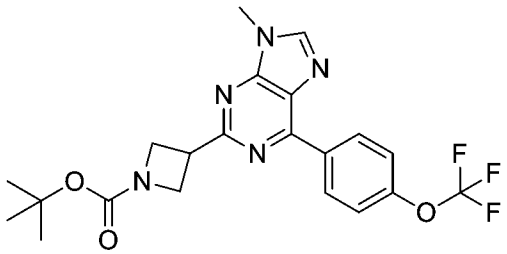


步驟 1：2-氯-9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤



【0822】將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (2.03 g, 9.85 mmol)、2,6-二氯-9-甲基-嘌呤 (2.00 g, 9.85 mmol) 及碳酸鉀 (5.45 g, 39.4 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (13.7 mL) 與水 (2.7 mL) 之 5:1 混合物中，並用氮氣吹掃 15 分鐘。快速添加 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀 (146 mg, 0.20 mmol)，並將反應密封並在微波反應器中加熱至 120°C，保持 30 分鐘。然後將反應冷卻至室溫，萃取到 EtOAc 中並濃縮，以產生粗製固體，然後將其溶解於 DCM 及 MeOH (各約 20 mL) 中，並小心地濃縮直至出現固體。收集白色固體並用 MeOH 洗滌濾餅，以產生標題化合物 (1.28 g，40% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 329.0 $(M+H)^+$。

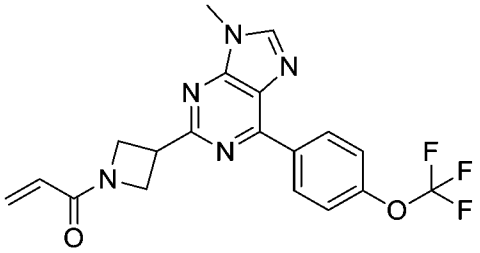
步驟 2：3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【0823】用 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (459 mg, 1.94 mmol)、2-氯-9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤 (426 mg, 1.3 mmol)、氯化鎳二甲氧基乙烷加合物 (28 mg, 0.13 mmol)、鋅 (169 mg, 2.59 mmol)、碘化鈉 (49 mg, 0.32 mmol) 及咪唑-4-甲腈 (12 mg, 0.13 mmol) 充填小瓶，並將內容物置於氮氣下。藉由使用真空抽空燒瓶並重新引入氮氣三次來確保惰性氣氛。在另一小瓶中添加經脫氣之 DMA (4.3 mL) 及三氟乙酸 (10 µL, 0.13 mmol)。於室溫將該溶液添加至固體中。將反應密封並於 60°C 加熱 18 小時。添加水 (15 mL) 並用 DCM (2 × 15

mL) 萃取產物。合併之有機相用鹽水與水之 1:1 混合物 (30 mL) 洗滌，然後經硫酸鎂乾燥並直接濃縮到矽膠上。產物藉由快速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% DCM/EtOAc) 純化，以得到灰白色固體狀標題化合物 (260 mg, 45%)。LCMS (ESI)：*m/z* 450.3 $(M+H)^+$。

步驟 3：1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮 (化合物 62)

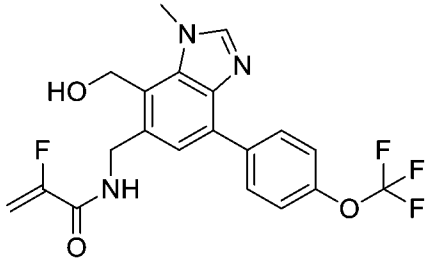


【0824】將 3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (30.mg, 0.07 mmol) 溶解於 DCM (0.57 mL) 中，並添加三氟乙酸 (75 µL, 0.97 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時並添加甲苯，並將反應混合物濃縮至乾。然後將殘餘物重新溶解於 THF (0.76 mL) 中，添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (150 mL)，然後添加丙-2-烯酸丙-2-烯醯酯 (9.2 mg, 0.07 mmol) 於 THF (0.6 mL) 中之溶液. 將反應混合物攪拌 10 分鐘，並且反應用水 (3 mL) 稀釋反應。產物用 DCM (3 × 3 mL) 萃取，經硫酸鎂乾燥並濃縮。該化合物使用製備型 HPLC 純化：管柱：CSH Prep C18 OBD，5 µm，30 x 75 mm。(於 10 mM AmF 水中之 30% MeCN 至 50% MeCN)，以得到白色固體狀標題化合物 (18.3 mg，68% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 6.38 (dt, *J* = 22.1, 11.0 Hz, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.68 (dt, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 9.3 Hz,

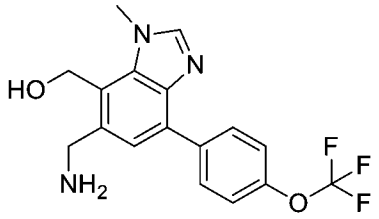
1H), 4.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 14.8, 8.9, 6.0 Hz, 1H)。LCMS (ESI)：*m/z* 404.1 $(M+H)^+$。

實例 59（化合物 63）

2-氟-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

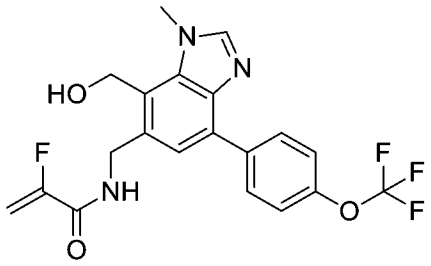


步驟 1：[5-(胺基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲醇



【0825】 於室溫將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-基]甲基]-胺甲酸三級丁酯 (87 mg, 0.16 mmol) (描述於實例 27，步驟 8) 溶解於 DCM (1.6 mL) 中，並添加反復乙酸 (0.37 mL, 4.73 mmol)。將反應於該溫度攪拌 1 小時。添加甲苯 (約 3 mL) 並將反應混合物濃縮至乾。粗製反應混合物不經進一步純化即用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 352.5 $(M+H)^+$。

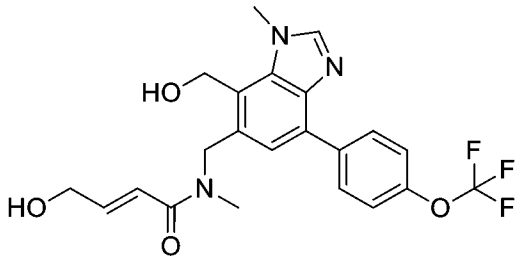
步驟 2：2-氟-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (化合物 63)



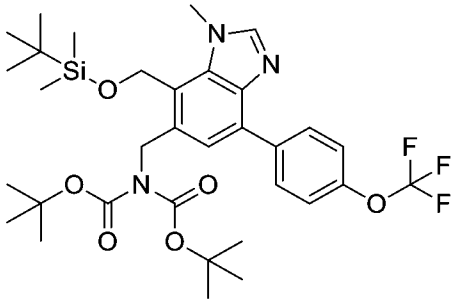
【0826】 於 0°C 向 2-氟丙-2-烯酸 (14 mg, 0.16 mmol)、[5-(胺基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]甲醇 (55 mg, 0.16 mmol) 及 HATU (66 mg, 0.17 mmol) 於 DMF (1.6 mL) 中之溶液中逐滴添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.08 mL, 0.47 mmol)。將反應於該溫度攪拌 5 分鐘，然後溫熱至室溫，然後再攪拌 2 小時。向反應中添加水 (10 mL)，然後用 CHCl3 中之 20% *i*PrOH (3 × 10 mL) 萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將該批次與另兩個小批次合併，並藉由逆相層析法 (二氧化矽，C18，40% 至 80% MeCN/10 mM AmF 水) 純化，去除 ACN，並用 CHCl3 中之 20% *i*PrOH (3 × 10 mL) 萃取殘餘物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。產物使用 Buchi 製備型系統 (Luna 管柱，於 10 mM AmF 水中之 20% 至 60% MeCN) 進一步純化，以得到白色固體狀標題化合物 (26.6 mg，40% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (ap d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 5.55 (dd, *J* = 48.1, 3.3 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 424.2 $(M+H)^+$。

實例 60（化合物 64）

(*E*)-4-羥基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-丁-2-烯醯胺

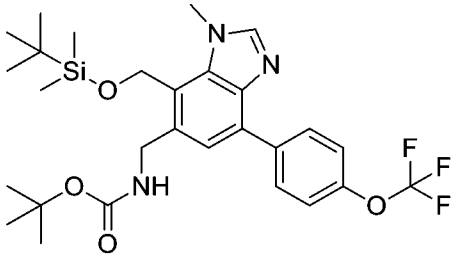


步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



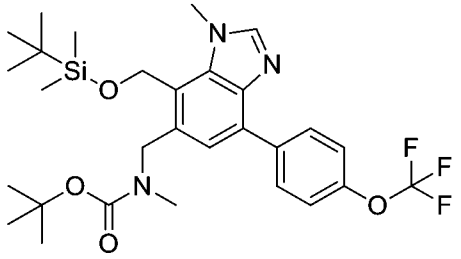
【0827】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (400 mg, 0.73 mmol) (描述於實例 27，步驟 8) 溶解於 DMF (2.1 mL) 中並添加咪唑 (88.9 mg, 1.31 mmol)，然後添加三級丁基二甲基氯矽烷 (120 mg, 0.800 mmol)。將反應於室溫攪拌 18 小時。反應用 EtOAc (5 mL) 稀釋並用水 (2 x 5 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (470 mg，97% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 666.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



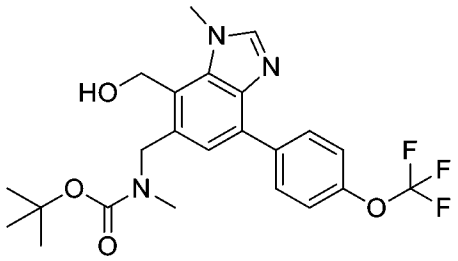
【0828】 於室溫將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (470 mg, 0.71 mmol) 懸浮於 MeCN (7.1 mL) 中，並添加六水合高氯酸鎂 (0.03 mL, 0.21 mmol)。然後將反應混合物於 60°C 攪拌 1.5 小時，然後用 EtOAc (20 mL) 稀釋，並且有機層用 (1:1) H_2O: 鹽水 (2 × 20 mL) 洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮，以提供白色粉末狀粗製標題化合物 (400 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 566.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



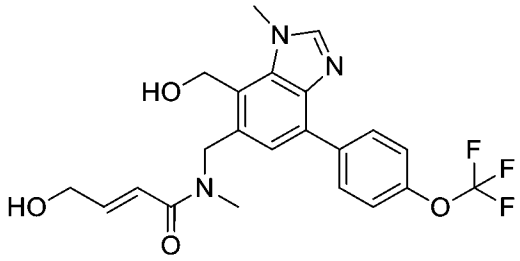
【0829】 於 0°C 向 *N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (400 mg, 0.71 mmol) 及碘甲烷 (0.05mL, 0.74 mmol) 於 THF (4.7 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (於礦物油中之 60% 分散體) (31 mg, 0.78 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫，並於室溫再攪拌 3 小時。反應用 EtOAc (15 ml) 稀釋，並且有機層依次用飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 ml) 及鹽水 (15 ml) 洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製反應混合物不經進一步純化即按原樣用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 580.3 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0830】將 *N*-[[4-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧甲基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-N-甲基-胺甲酸酯 (392 mg，0.680 mmol) 溶解於 THF (4.6 mL) 中並添加四丁基氟化銨 [於 THF 中之 1.0 M 溶液] (1.35 mL, 1.35 mmol)。將反應於室溫攪拌 1 小時。反應用 EtOAc (15 mL) 稀釋，並且有機層用水 (2 × 15 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。然後，粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，於庚烷中之 20% 至 40% [EtOAc:MeOH (7:3)]) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (218 mg，69% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 466.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：(*E*)-4-羥基-*N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-丁-2-烯醯胺 (化合物 64)

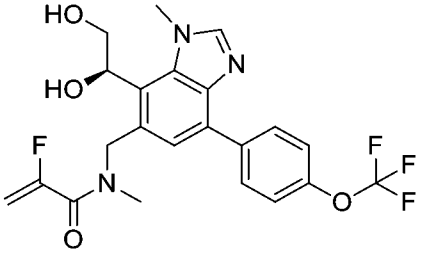
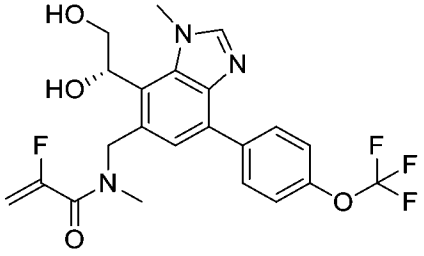


【0831】將 *N*-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (218 mg, 0.470 mmol) 溶解於 DCM (4.7 mL) 中，並於 0°C 添加三氟乙酸 (0.36 mL, 4.9 mmol)。然後將反應於室溫攪拌 1.5 小時。然後添加甲苯 (約 1 mL) 並將反應混合物濃縮至乾。將粗製反應混合物溶解於 DMF (4.7 mL) 中，添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.33mL, 1.87 mmol) 及 (*E*)-4-羥基丁-2-烯酸 (0.13 mL, 1.64 mmol)，然後添加 HATU (196 mg, 0.520 mmol)。

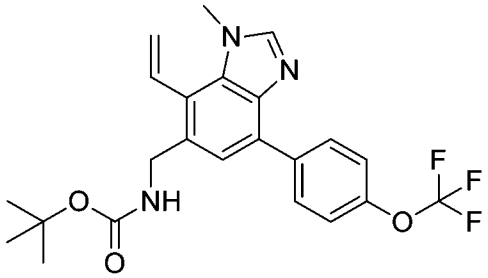
將反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時，然後用水 (10 mL) 稀釋，並且用 DCM (2 x 10 mL) 萃取產物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗製品使用 Buchi 製備型系統 (Luna 管柱，於 10 mM 甲酸銨中之 20% 至 40% MeCN) 純化，以得到白色粉末狀標題化合物 (76 mg，36% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 - 6.99 (m, J = 109.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.63 - 6.51 (m, J = 16.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.22 (m, J = 37.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.94 (m, J = 15.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 3H), 4.15 (s, 4H), 3.00 - 2.90 (m, J = 15.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 450.5 $(M+H)^+$。

實例 61 (化合物 65) 及實例 62 (化合物 66)

(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺及 (*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺

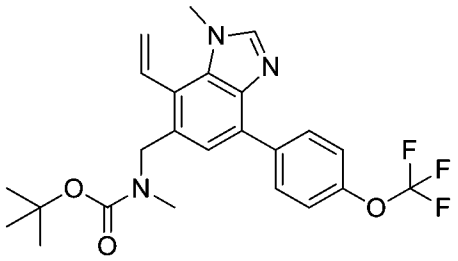



步驟 1：*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



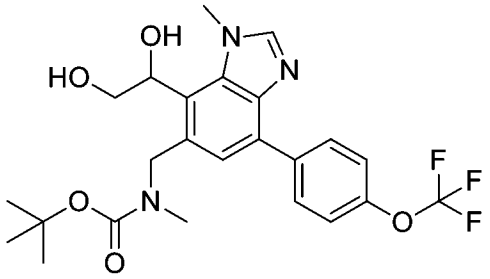
【0832】 將 *N*-三級丁氧基羰基-N-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (470 mg, 0.86 mmol) (描述於實例 27，步驟 7，步驟 X) 懸浮於 MeCN (8.6 mL) 中並添加六水合高氯酸鎂 (85 mg, 0.26 mmol)。將反應於 60°C 攪拌 1 小時。反應用水 (20 mL) 稀釋並且用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取產物。合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到白色固體狀粗製標題化合物 (400 mg，100% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 448.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-甲基-*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



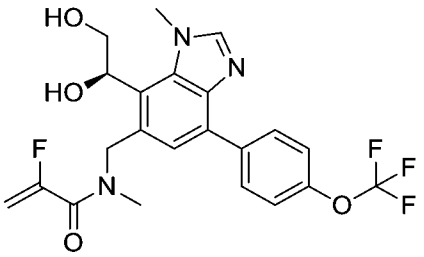
【0833】 於 0°C 向 *N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (400 mg, 0.890 mmol) 及碘甲烷 (0.06 mL, 0.94 mmol) 於 THF (6.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (於礦物油中之 60% 分散體) (39 mg, 0.98 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫。2 小時後，於 0°C 添加過量之碘甲烷 (0.06 mL, 0.94 mmol) 及氫化鈉 (於礦物油中之 60% 分散體) (39 mg, 0.98 mmol)，並將反應溫熱至室溫。3 小時 (總計 5 小時) 後，將反應在冰浴中冷卻並逐滴添加水 (30 mL)。用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取產物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，於庚烷中之 0 至 100% EtOAc) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (392 mg，95% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 462.2 $(M+H)^+$。

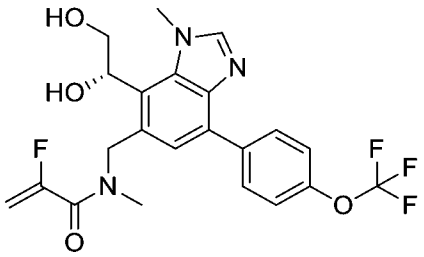
步驟 3：外消旋-*N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-N-甲基-胺甲酸三級丁酯



【0834】將 *N*-甲基-*N*-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (392 mg,0.85 mmol) 及 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (119 mg, 1.02 mmol) 溶解於丙酮 (6.8 mL) 及水 (1.7 mL) 中。然後於 0°C 向其中添加四氧化鋨 (於水中之 4% wt 溶液) (270 µL, 0.04 mmol)。將反應於室溫攪拌 2 小時。添加新鮮四氧化鋨 (於水中之 4% wt 溶液) (270 µL, 0.0400 mmol)，並將反應再攪拌 15 小時。反應用水 (30 mL) 稀釋，並且用 DCM (3 x 30 mL) 萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使反應混合物重新經受具有以下改變之上述反應條件：用 CH_3CN (3.0 mL) 及水 (1.0 mL) 代替丙酮及水。將反應於室溫攪拌 4 天。重複上述處理程序，並且粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，於 DCM 中之 0 至 5% MeOH) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (214 mg，51% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 496.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：(*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺 (化合物 65) 及 (*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺 (化合物 66)





【0835】 於室溫向 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯 (214 mg, 0.43 mmol) 於 DCM (2.2 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (1.0 mL, 13 mmol)。30 分鐘後，添加甲苯 (約 2 mL) 並濃縮混合物。向殘餘物中添加 EEDQ (98 mg, 0.40 mmol)、2-氟丙-2-烯酸 (33 mg, 0.36 mmol) 及 DCM (0.9 mL) 與甲醇 (0.9 mL) 之混合物。將反應在冰浴中冷卻，並添加三乙胺 (0.5 mL, 3.95 mmol)。將反應逐漸溫熱至室溫，並於室溫攪拌 3 小時。添加過量之 EEDQ (98 mg, 0.40 mmol) 及 2-氟丙-2-烯酸 (33 mg, 0.36 mmol)，並將反應於室溫再攪拌 3 小時。再次添加過量之 EEDQ (98 mg, 0.40 mmol) 及 2-氟丙-2-烯酸 (33 mg, 0.36 mmol) 及三乙胺 (0.11 mL, 0.79 mmol)，並將反應再攪拌 16 小時。添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL)，使用 $CHCl_3$ 中之 20% *i*PrOH (3 ×5 mL) 萃取產物，並且合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，於 10 mM 甲酸銨中之 0 至 100% ACN) 純化。合併含有所需產物之流份並去除 ACN。用 $CHCl_3$ 中之 20% *i*PrOH (3 x 50 mL) 萃取產物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。產物使用 Buchi 製備型系統 (Luna 管柱，於 10 mM AmF 水中之 30% 至 70% MeCN) 進一步純化，以得到鏡像異構物之混合物 35 mg。LCMS (ESI)：*m/z* 468.2 $(M+H)^+$。

【0836】 上述外消旋物藉由手性層析法 (分析管柱：ChiralPak IA，250 mm x 4.6 mm ID，5 μm；移動相：6:12:82 MeOH: *i*PrOH: 己烷；等度流速：1

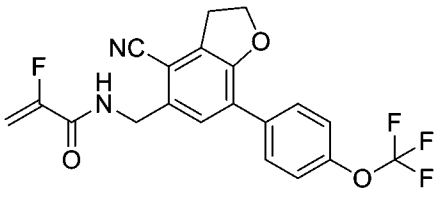
mL/min；管柱溫度：約 26°C；運行時間：20 分鐘；波長：280nm) 進一步純化，以得到：

【0837】 白色固體狀 (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺 (12 mg，34% 產率) (峰 1，立體化學為任意分配)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)；旋轉異構物之混合物：δ 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 – 7.04 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.65 – 5.04 (m, 4H), 5.02 – 4.76 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.91 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.04 – 2.78 (m, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 468.3 $(M+H)^+$。

【0838】 另一種對映異構物 (1*S*) 使用 Buchi 製備型系統 (Luna 管柱，於 10 mM AmF 水中之 30% 至 80% MeCN) 進一步純化，得到白色固體狀 (S)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-*N*-甲基丙烯醯胺 (10.3 mg，29% 產率) (峰 2，立體化學為任意分配)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)；旋轉異構物之混合物：δ 8.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.23 – 7.02 (m, 1H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.60 – 4.61 (m, 5H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 3.01 – 2.77 (m, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 468.0 $(M+H)^+$。

實例 63（化合物 67）

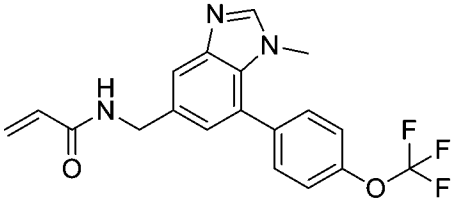
***N*-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-2-氟-丙-2-烯醯胺**



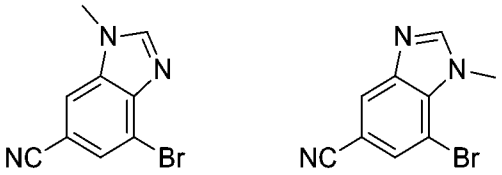
【0839】向於 DMF (1.2 mL) 中之 2-氟丙-2-烯酸 (8.1 mg, 0.090 mmol) 及 5-(胺基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (30 mg, 0.090 mmol) 中添加三乙胺 (0.05 mL, 0.36 mmol)。添加丙基膦酸於 EtOAc 中之 50% 溶液 (0.11 mL, 0.18 mmol) 並攪拌 30 分鐘。添加 DCM (2 mL) 及水 (2 mL)，然後用 DCM (3 x 5 mL) 萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，DCM 至 80/18/2 DCM/MeOH/NH_4OH) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (8.0 mg，22% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.11 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 5.54 (dd, *J* = 48.0, 3.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 15.6, 3.5 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 406.6 $(M+H)^+$。

實例 64（化合物 68）

***N*-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**



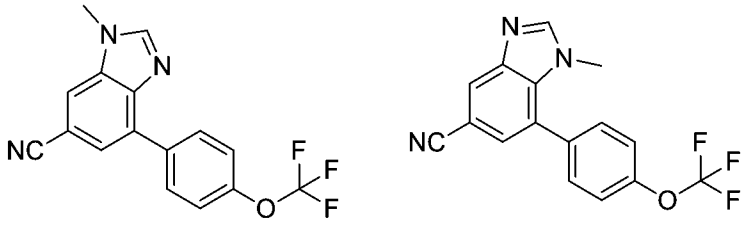
步驟 1：7-溴-3-甲基-苯并咪唑-5-甲腈與 7-溴-1-甲基-苯并咪唑-5-甲腈



【0840】將 7-溴-1*H*-苯并咪唑-5-甲腈 (400 mg, 1.8 mmol) 溶解於 DMF (9.0 mL) 中並冷卻至 0°C。緩慢添加氫化鈉 (86 mg, 2.2 mmol)，然後逐滴添加碘甲烷 (307 mg, 2.16 mmol)。將反應溫熱至室溫並攪拌 16 小時。混合物用水 (10 mL) 淬滅並萃取到 EtOAc (3 × 20 mL) 中，合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 30%

MeOH/DCM) 純化，以產生大約 1:1 比率的上述化合物之混合物 (314 mg，74% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 238.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈與 1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈



【0841】 將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (274 mg, 1.33 mmol)、7-溴-3-甲基-苯并咪唑-5-甲腈與 7-溴-1-甲基-苯并咪唑-5-甲腈 (314 mg, 1.33 mmol)之混合物、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀 (49 mg, 0.07 mmol) 及碳酸鉀 (551 mg, 3.99 mmol) 置於真空下並重新充滿氮氣之環境。添加 1,4-二噁烷 (5 mL) 與水 (1 mL) 之混合物並加熱至 80°C，保持 16 小時。將反應冷卻至室溫，添加硫酸鎂，並將混合物透過矽藻土過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAc/庚烷) 純化，以產生 3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈 (220 mg, 52% 產率) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)；照射 3.95 ppm 處之峰 (甲基) 得到的 1D NOESY 導致 8.16 ppm 處之峰 (苯并咪唑) 及 7.74 ppm 處之峰 (苯并咪唑) 的出現；LCMS (ESI)：*m/z* 318.4 $(M+H)^+$；及 1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈 (170 mg, 40% 產率) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H)；照射 3.46 ppm 處之峰 (甲基) 得到的 1D

NOESY 導致 8.16 ppm 處之峰 (苯并咪唑) 及 7.45 ppm 處之峰 (4-(三氟甲氧基)苯基)的出現；LCMS (ESI)：*m/z* 318.4 $(M+H)^+$。

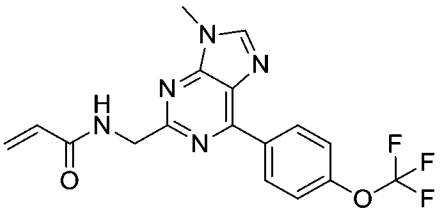
步驟 3：*N*-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

【0842】 向於 THF (3.2 mL) 中之 1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲腈 (100 mg, 0.32 mmol) 中緩慢添加 BH_3 於 THF 中之 1M 溶液 (0.63 mL, 0.63 mmol)。將所得溶液回流 30 分鐘，然後冷卻至室溫並用 1 M NaOH 水溶液 (3.2 mL) 淬滅，並萃取至 EtOAc (3 x 10 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以產生粗製 [1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲胺。LCMS (ESI)：*m/z* 322.5 $(M+H)^+$。

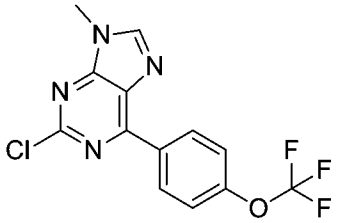
【0843】 將該固體與 *N*-甲基咪唑 (102 mg, 1.24 mmol) 合併並溶解於 DMF (3.1 mL) 中。添加三乙胺 (0.17 mL, 1.24 mmol)，然後添加丙烯酸 (0.03 mL, 0.47 mmol) 及丙基膦酸於 EtOAc 中之 50% 溶液 (0.46 mL, 0.78 mmol)。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 以淬滅反應，並將混合物萃取到 EtOAc (3 × 10 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，30% 至 70% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以得到標題化合物 (21 mg，18% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H)。LCMS (ESI)：*m/z* 376.2 $(M+H)^+$。

實例 65（化合物 69）

***N*-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

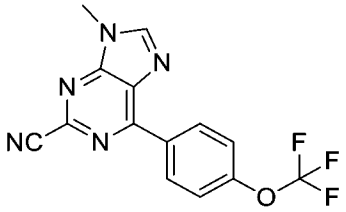


步驟 1：2-氯-9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤



【0844】將 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (1.01 g, 4.93 mmol)、2,6-二氯-9-甲基-嘌呤 (1.0 g, 4.93 mmol) 及碳酸鉀 (2.72 mg, 19.7 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2 mL)之混合物 中，並用氮氣吹掃。添加 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀 (183 mg, 0.25 mmol)。將反應密封並在微波中加熱至 120°C，保持 30 分鐘。混合物用 EtOAc (3 x 15 mL) 萃取並去除溶劑，以產生粗製固體。將粗製品溶解於 DCM (10 mL) 及 MeOH (10 mL) 中，去除溶劑直至形成沉澱物。過濾固體，用 MeOH 洗滌，以產生標題化合物 (800 mg, 49% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 329.0 $(M+H)^+$。

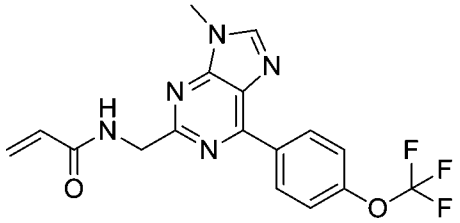
步驟 2：9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-甲腈



【0845】將 2-氯-9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤 (800 mg, 2.43 mmol) 及氰化鋅 (343 mg, 2.92 mmol) 添加至無水 DMF (9.7 mL)中並用 N_2 吹掃5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀 (141 mg, 0.12 mmol)，並將混合物在微波反應器中加熱至 180°C，保持 30 分鐘。然後，反應用 EtOAc (50 mL) 及水 (15 mL) 稀釋，進行

相分離，並且有機相用水 (2 × 15 mL) 洗滌，然後用鹽水 (15 mL) 洗滌並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (20 mL) 及 MeOH (10 mL) 中，去除溶劑直至形成沉澱物。過濾固體，用 MeOH 洗滌，以產生標題化合物 (516 mg, 66% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 320.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0846】將 9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-甲腈 (240 mg, 0.75 mmol) 溶解於 THF (3.2 mL) 中，並緩慢添加 BH_3 於 THF 中之 1 M 溶液 (1.13 mL, 1.13 mmol)。將所得溶液回流 30 分鐘。將反應冷卻至室溫並用 1 M NaOH 水溶液 (5 mL) 淬滅，並用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以產生粗製 [9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7,8-二氫嘌呤-2-基]甲胺。LCMS (ESI)：*m/z* 326.1 $(M+H)^+$。

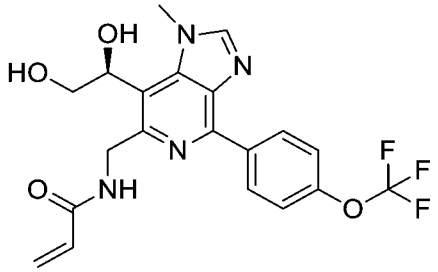
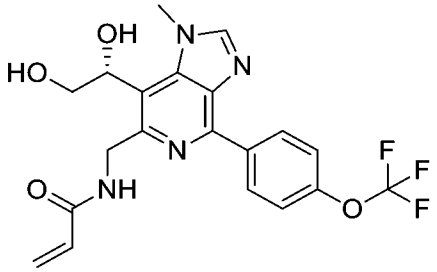
【0847】將該固體溶解於 DCM (3.1 mL) 中，添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌 (204 mg, 0.90 mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘。添加 1 M NaOH 水溶液 (5 mL)，並且混合物用 DCM (3 x 10 mL) 萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生 [9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲胺。LCMS (ESI): m/z 324.1 $(M+H)^+$。

【0848】將該固體溶解於 THF (7.5 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (2.99 mL, 2.99 mmol)、*N*-甲基咪唑 (246 mg, 2.99 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (0.103 mL, 0.90 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。溶液用 EtOAc (3 × 20

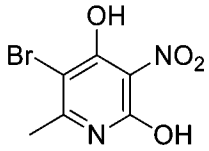
mL) 萃取，合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0% 至 100% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以得到標題化合物 (96 mg，34% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 8.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 378.2 $(M+H)^+$。

實例 66 (化合物 70) 及實例 67 (化合物 71)

***N*-[[7-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 *N*-[[7-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

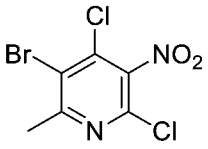



步驟 1：5-溴-6-甲基-3-硝基-吡啶-2,4-二醇



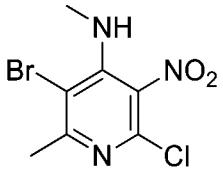
【0849】 將 6-甲基-3-硝基-吡啶-2,4-二醇 (25 g, 146.96 mmol) 懸浮於乙酸 (245 mL) 中。然後添加溴 (8.3 mL, 162 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 17 小時。添加水 (500 mL) 以沉澱出固體。固體用 H_2O (3 x 100 mL) 洗滌，然後用 EtOH (3 x 100 mL) 洗滌並乾燥，以提供黃色固體狀標題化合物 (30.8 g，84% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 248.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-溴-2,4-二氯-6-氟-3-硝基-吡啶



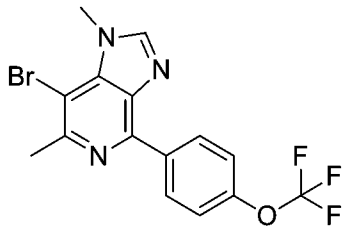
【0850】將 5-溴-6-甲基-3-硝基-吡啶-2,4-二醇 (37.5 g, 151 mmol) 懸浮於氧氯化磷 (140 mL, 1506 mmol) 中，並將反應於 100°C 攪拌 18 小時。蒸餾出剩餘之 $POCl_3$ 並將所得物冷卻至 0°C，並逐滴添加水 (100 mL)。混合物用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取，並且合併之有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 40% EtOAc/庚烷) 純化，以產生黃色固體狀標題化合物 (23.4 g，54% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 284.9 $(M+H)^+$。

步驟 3：3-溴-6-氯-*N*,2-二甲基-5-硝基吡啶-4-胺



【0851】將 5-溴-2,4-二氯-6-甲基-3-硝基-吡啶 (18.0 g, 63.0 mmol) 溶解於 THF (164 mL) 中並冷卻至 0°C。添加甲胺於乙醇中之 33% 溶液 (17.8 mL, 188.87 mmol) 及三乙胺 (0.88 mL, 6.3 mmol)。將反應於室溫攪拌 15 分鐘，然後添加水 (200 mL)，並且溶液用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合併之有機相用 1 M HCl 水溶液 (100 mL) 洗滌，然後用鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生黃色固體狀標題化合物 (17.6 g，99% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 280 $(M+H)^+$。

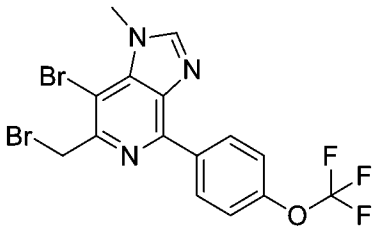
步驟 4：7-溴-1,6-二甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



【0852】將 3-溴-6-氯-*N*,2-二甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (1.4 g, 4.99 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (925 mg, 4.49 mmol) 及碳酸鉀 (2.07 g, 14.97 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (3 mL) 中，並用氮氣吹掃。添加肆(三苯基膦)鈀 (404 mg, 0.35 mmol)，並將溶液於 75°C 攪拌 17 小時。將溶液冷卻至室溫，添加 EtOAc (10 mL)，進行相分離，並且有機相經硫酸鈉乾燥並透過矽藻土過濾。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 30% EtOAc/庚烷) 純化，以獲得起始材料、所需產物及雙芳基副產物之混合物 (600 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 408.0 $(M+H)^+$。向於乙醇 (7 mL) 中之混合物中添加二水合氯化錫(II) (1.35 g, 5.91 mmol)，並加熱至 45°C，保持 17 小時。將反應冷卻至室溫並用 2 M NaOH 水溶液 (7 mL) 淬滅，用 DCM (3 x 30 mL) 萃取。合併之有機相用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以產生粗製 5-溴-N4,6-二甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-3,4-二胺。LCMS (ESI)：*m/z* 378.0 $(M+H)^+$。

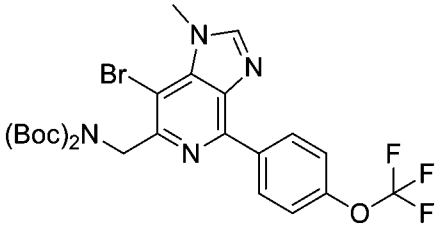
【0853】將該固體溶解於甲酸 (16.7 mL, 442.62 mmol) 中並加熱至 90°C，保持 2 小時。去除溶劑並將殘餘物溶解於 DCM (30 mL) 中，然後用飽和 Na_2CO_3 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (390 mg，20% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 387.7 $(M+H)^+$。

步驟 5：7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶



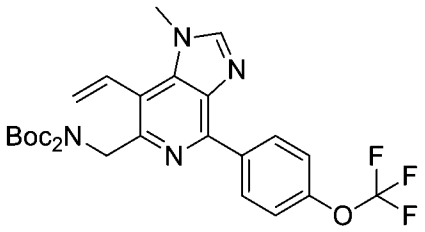
【0854】將 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (390 mg, 1.01 mmol) 及 *N*-溴代丁二醯亞胺 (216 mg, 1.21 mmol) 於四氯化碳 (6.5 mL) 中之溶液用氮氣吹掃。添加過氧化苯甲醯 (49 mg, 0.20 mmol) 並將溶液於 70°C 攪拌 17 小時。將反應混合物冷卻至室溫並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，30% 至 70% EtOAc/庚烷) 純化，以產生標題化合物 (400 mg，85% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 466.0 $(M+H)^+$。

步驟 6：*N*-[[7-溴-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



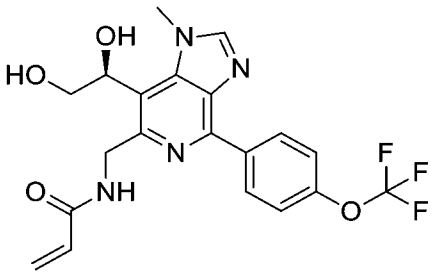
【0855】將 7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (400 mg, 0.86 mmol) 及 *N*-三級丁氧基羰基胺甲酸三級丁酯 (243 mg, 1.12 mmol) 溶解於 MeCN (6.5 mL) 中，添加碳酸銫 (564 mg, 1.72 mmol)，並於室溫攪拌 90 分鐘。反應用水 (10 mL) 稀釋並用 DCM (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生標題化合物 (517 mg，99% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 603.1 $(M+H)^+$。

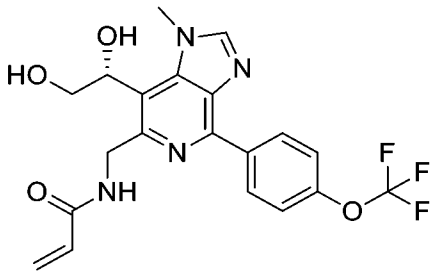
步驟 7：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-乙烯基-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0856】用 *N*-[[7-溴-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (517 mg, 0.86 mmol)、三氟(乙烯基)硼鋰 (345 mg, 2.58 mmol) 及 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀 (64 mg, 0.090 mmol) 充填燒瓶。添加1,4-二噁烷:H_2O 5:1 (4 mL)，然後添加三乙胺 (0.36 mL, 2.58 mmol)。將溶液加熱至 80°C，保持 17 小時。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (20 mL) 稀釋，經硫酸鈉乾燥，透過矽藻土過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 60% EtOAC/庚烷) 純化，以產生標題化合物 (155 mg，33% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 549.3 $(M+H)^+$。

步驟 8：*N*-[[7-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺及 *N*-[[7-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺





【0857】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-乙烯基-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (150 mg，0.300 mmol) 及六水合高氯酸鎂物 (27.2 mg，0.0100 mmol) 溶解於 MeCN (3 mL) 中，並將混合物於 60 °C 攪拌 1 小時。然後將反應濃縮並溶解於 EtOAc (50 mL) 中。有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製 *N*-[[1-甲基-4-[4-(三氟

甲氧基)苯基]-7-乙烯基-咪唑[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (127 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 449.2 $(M+H)^+$。

【0858】 將該粗製物質溶解於 DCM (12 mL) 中並添加 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物 (0.06 mL, 0.57 mmol)，然後添加四氧化鋨 (於水中之 4% wt 溶液) (180 μL, 0.03 mmol)。將反應攪拌 20 小時。添加更多四氧化鋨 (於水中之 4% wt 溶液) (180 μL, 0.030 mmol) 並將反應攪拌 72 小時。然後，反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液 (20 mL) 稀釋並用 DCM (3 × 20 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮，以得到黑色固體狀 *N*-[[7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (136 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 483.1 $(M+H)^+$。

【0859】 將該黑色固體溶解於 DCM (1.2 mL) 中並添加 TFA (175 μL)。將反應於室溫攪拌 1 小時，然後與甲苯 (2 mL) 一起濃縮。將粗製物質溶解於 THF (1.7 mL) 中，並添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (350. μL)。於室溫向混合物中添加丙烯酸酐 (20 mg, 0.16 mmol) 並攪拌 10 分鐘。反應用 DCM (10 mL) 稀釋並用水 (5 mL) 洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，0 至 100% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生鏡像異構物之混合物 (50 mg)。上述外消旋物手性 SFC 純化，得到：

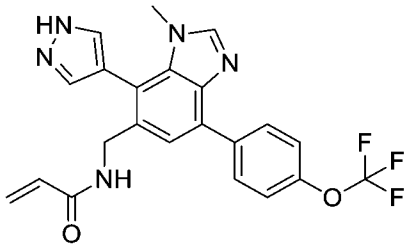
【0860】 *N*-[[7-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (12.2 mg, 19%) (峰 1，立體化學為任意分配) LCMS (ESI)：*m/z* 437.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 17.1,

10.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 1H)。

【0861】 *N*-[[7-[(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (11.3 mg，18% 產率) (峰 2，立體化學為任意分配) LCMS (ESI)：*m/z* 437.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H)。

實例 68（化合物 72）

***N*-[[3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**



【0862】 將 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (250 mg, 0.42 mmol) (描述於實例 27 步驟 6)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑-1-甲酸三級丁酯 (122 mg, 0.42 mmol) 及 Pd SPhos G2 (15 mg, 0.020 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (1.7 mL) 及水 (0.2 mL) 中。混合物用氮氣吹掃，添加碳酸鉀 (288 mg, 2.08 mmol)，進一步用氮氣吹掃，然後加熱至 80°C，保持 18 小時。將反應冷卻至室溫並添加 EtOAc

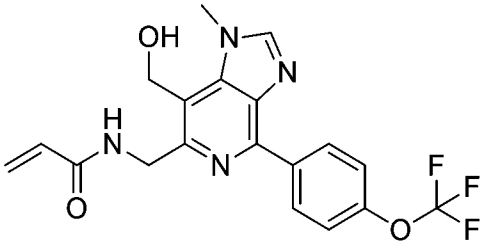
(10 mL)。將溶液透過硫酸鈉及矽藻土過濾並濃縮，以產生粗製固體 (286 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 688.4 $(M+H)^+$。

【0863】 將該粗製固體溶解於 DCM (1.8 mL) 中並添加 TFA (1.6 mL, 21 mmol)，並將混合物攪拌 3 小時。添加甲苯 (2 mL) 並去除溶劑，以產生粗製殘餘物。LCMS (ESI)：*m/z* 388.2 $(M+H)^+$。

【0864】 將該粗製殘餘物溶解於 THF (4 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (4.2 mL, 4.2 mmol)。添加 *N*-甲基咪唑 (0.02 mL, 0.21 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (0.05 mL, 0.42 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (18.1 mg，10% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 442.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H)。

實例 69（化合物 73）

***N*-((7-(羥基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺**



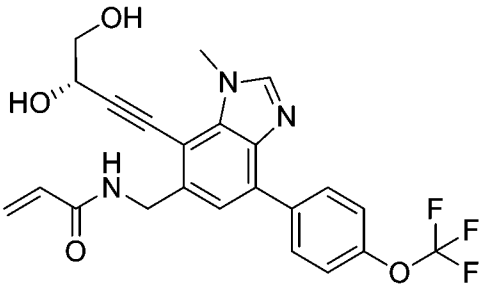
【0865】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-乙烯基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (155 mg, 0.28 mmol) (描述於實例 66 及 67，步驟 7) 溶解於甲醇 (3 mL) 中並冷卻至 -78°C。用臭氧鼓泡 15 分鐘，溶液用氮氣吹掃 5 分鐘，然後添加硼氫化鈉 (214 mg, 5.65 mmol)。移除冷卻浴並將其攪拌 30 分鐘，然後用 1 M HCl 水溶液 (5 mL) 稀釋並用 DCM (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機相用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體 156 mg。LCMS (ESI)：*m/z* 553.3 $(M+H)^+$。

【0866】將該棕色固體溶解於 DCM (1.8 mL) 中並添加 TFA (1.1 mL, 14 mmol)。將溶液攪拌 3 小時，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (4 mL) 淬滅並用 DCM (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以產生粗製殘餘物。LCMS (ESI)：*m/z* 353.2 $(M+H)^+$。

【0867】將該粗製殘餘物溶解於 THF (7.5 mL) 中，添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (2.8 mL, 2.8 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (12 mg, 0.14 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (0.04 mL, 0.34 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，5% 至 80% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (22 mg，19% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 407.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.34 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H)。

實例 70（化合物 74）

(*S*)-*N*-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【0868】將 (4*S*)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁唏 (84.04mg, 0.67 mmol)、*N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.17 mmol) (描述於實例 27 步驟 6)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(ll) (7.0 mg, 0.010 mmol)、碘化銅(I) (3.8 mg, 0.020 mmol) 及碳酸鉀 (161 mg, 1.17 mmol) 溶解於 DMF (1.7 mL) 中並用氮氣吹掃。將反應於 80°C 加熱 18 小時，然後冷卻至室溫，添加水 (5 mL) 並用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。合併之有機相用飽和 LiCl 水溶液 (3 x 5 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油狀 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-[2-[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二噁唏-4-基]乙炔基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (107 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 646.5 $(M+H)^+$。

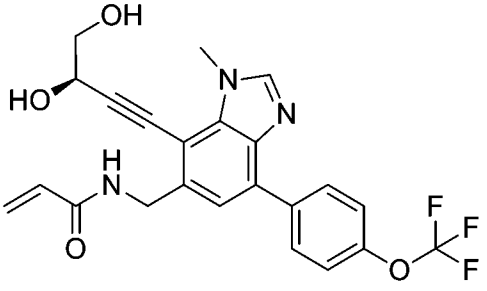
【0869】將該棕色油狀物溶解於甲醇 (1.7 mL) 中並添加 1 M HCl 水溶液 (1.7 mL, 1.7 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 淬滅，然後用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-[(3*S*)-3,4-二羥基丁-1-炔基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (100 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 606.5 $(M+H)^+$。

【0870】將該粗製物質溶解於 DCM (1.7 mL) 中並添加 TFA (1 mL, 0.17 mmol)，並將溶液攪拌 30 分鐘。添加甲苯 (1 mL) 並在減壓下去除溶劑，以產生粗製 (2*S*)-4-[5-(胺基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]丁-3-炔-1,2-二醇 (66 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 406.3 $(M+H)^+$。

【0871】將該粗製物質溶解於 THF (7.5 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (1.73 mL, 1.73 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (6.9 µL, 0.090 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (24 µL, 0.21 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，5% 至 80% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (3.8 mg，5% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 460.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.53 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

實例 71（化合物 75）

(*R*)-*N*-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【0872】將 (4*R*)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁唻 (168 mg, 1.33 mmol)、*N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.33 mmol) (描述於實例 27 步驟 6)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(ll) (14 mg, 0.020 mmol)、碘化銅(I) (7.7 mg, 0.040 mmol) 及碳酸鉀 (322 mg, 2.33 mmol) 溶解於 DMF (1.7 mL) 中並用氮氣吹掃。將反應於 80°C 加熱 18 小時。將反應冷卻至室溫，添加水 (5 mL) 並用 EtOAc (3 x 10 mL) 萃取。合併之有機相用飽和 LiCl 水溶液 (3 x 5 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油狀 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-[2-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基]乙炔基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (215 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 646.5 $(M+H)^+$。

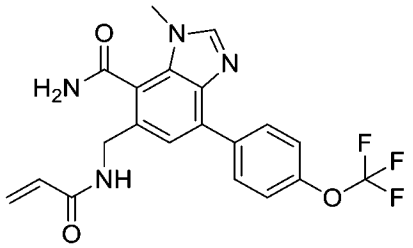
【0873】將該棕色油狀物溶解於甲醇 (1.7 mL) 中並添加 1 M HCl 水溶液 (3.3 mL, 3.3 mmol)，並於室溫攪拌 17 小時。反應用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 淬滅，然後用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到粗製 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[3-甲基-4-[(3*R*)-3,4-二羥基丁-1-炔基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (200 mg)。LCMS (ESI)：*m/z* 606.5 $(M+H)^+$。

【0874】將該粗製物質溶解於 DCM (1.6 mL) 中並添加 TFA (1 mL, 0.33 mmol)，並將溶液攪拌 30 分鐘。添加甲苯 (1 mL) 並在減壓下去除溶劑，以產生粗製 (2*R*)-4-[5-(胺基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-基]丁-3-炔-1,2-二醇 (133 mg)，其為粗製棕色殘餘物。LCMS (ESI)：*m/z* 406.3 $(M+H)^+$。

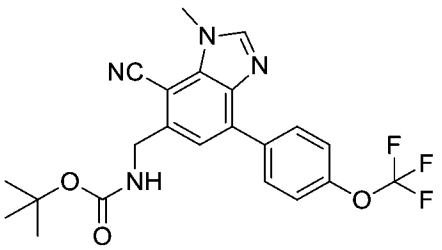
【0875】將該殘餘物溶解於 THF (7 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (3.28 mL, 3.28 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (13 μL, 0.16 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (45 μL, 0.39 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，5% 至 80% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生標題化合物 (4.4 mg，3% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 460.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H)。

實例 72（化合物 76）

3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺

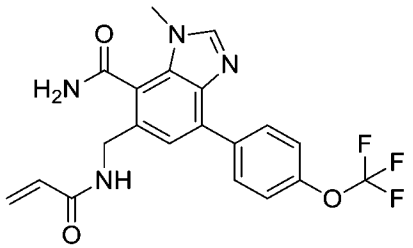


步驟 1：*N*-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0876】 將 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.33 mmol) (描述於實例 27，步驟 6)、肆(三苯基磷)鈀 (58 mg, 0.050 mmol) 及 $Zn(CN)_2$ (117mg, 1.0 mmol) 添加至 DMA (1.7 mL) 中，並用 N_2 將混合物脫氣。然後將混合物於 110°C 攪拌 17 小時。反應用 EtOAc (100 mL) 稀釋並用水 (2 × 50 mL) 洗滌，然後用鹽水 (50 mL) 洗滌。將有機層與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 100% EtOAC/庚烷) 純化，以產生灰白色固體狀標題化合物 (20 mg，13% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 447.4 $(M+H)^+$。

步驟 2：3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺



【0877】 於 0°C 向 *N*-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (20 mg, 0.040 mmol) 於乙醇 (0.4 mL) 中之溶液中添加 1 M LiOH 水溶液 (0.13 mL, 0.13 mmol)，然後添加過氧化氫溶液之 30% 水溶液 (0.01 mL, 0.13 mmol)。將反應溫熱至室溫並攪拌 3 天。添加水 (3 mL) 並用 CHCl3 中之 20% *i*PrOH (3 × 3 mL) 萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以產生粗製殘餘物 *N*-[[4-胺基甲醯基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯。LCMS (ESI)：*m/z* 464.9 $(M+H)^+$。

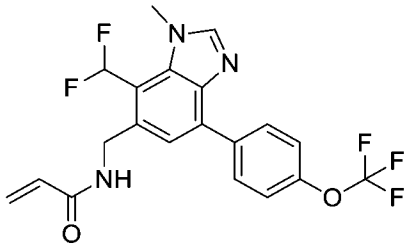
【0878】 將該殘餘物溶解於二噁烷中之 4 N HCl (1.08 mL, 4.31 mmol)中，並攪拌 2 小時。反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 淬滅，然後用

EtOAc (3 × 5 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (5 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生粗製殘餘物。LCMS (ESI)：*m/z* 365.2 $(M+H)^+$。

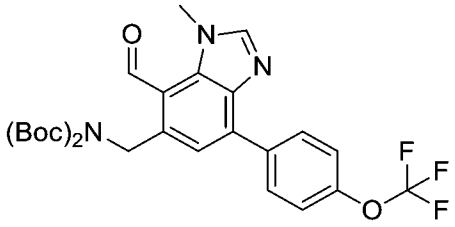
【0879】 將該殘餘物溶解於 THF (7 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (0.41 mL, 0.41 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (1.7 mg, 0.020 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (0.01 mL, 0.050 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (10 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (2.4 mg，14% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 419.3 $(M+H)^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)。

實例 73（化合物 77）

***N*-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

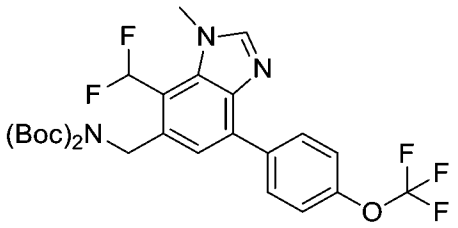


步驟 1：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-甲醯基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



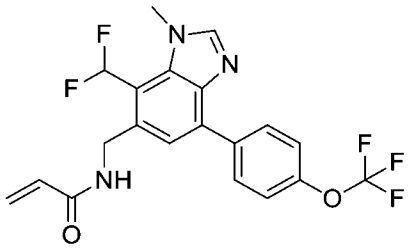
【0880】將 *N*-三級丁氧基羰基-N-[[3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-乙烯基-苯并咪唑-5-基]-甲基]胺甲酸三級丁酯 (320 mg, 0.58 mmol) (描述於實例 27，步驟 7) 溶解於 DCM (8 mL) 中，並將混合物在 N_2 下冷卻至 -78°C。用臭氧鼓泡 5 分鐘，直至出現藍色。於 -78°C 用 N_2 吹掃混合物 5 分鐘，然後添加三苯基膦 (307 mg, 1.17 mmol)，並將混合物溫熱至室溫。將粗製品與矽膠一起濃縮並藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，20% 至 40% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (220 mg，69% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 550.3 $(M+H)^+$。

步驟 2：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0881】將 7-氯-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解於 DCM (0.5 mL) 中並冷卻至 0°C。向該溶液中添加於 DCM (0.6 mL) 中之二乙基胺基三氟化硫 (0.024 mL, 0.18 mmol)，並將其從冷卻浴中移出並攪拌 18 小時。反應用 DCM (30 mL) 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，透過頂部具有矽藻土之 1cm x 1cm 二氧化矽塞過濾並濃縮，以得到黃色固體狀粗製標題化合物 (88 mg，85% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 572.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

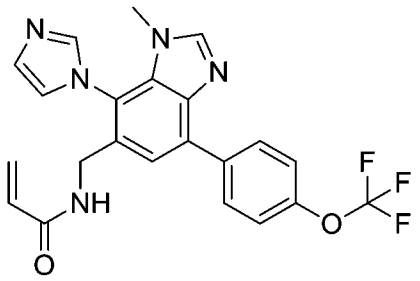


【0882】向 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (88 mg, 0.15 mmol) 於 DCM (1.9 mL) 中之溶液中添加 TFA (1.0 mL, 0.15 mmol)，並將溶液攪拌 30 分鐘。添加甲苯 (2 mL)，並將混合物濃縮為綠色油狀 [4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲胺。LCMS (ESI)：*m/z* 372.3 $(M+H)^+$。

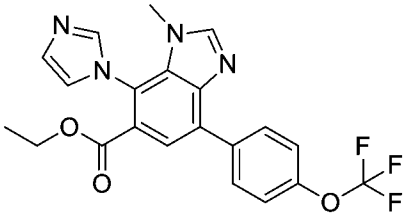
【0883】將該綠色油狀物溶解於 THF (7 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (1.5 mL, 1.5 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (6.1 μL, 0.080 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (21 μL, 0.18 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌，經鈉乾燥並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，39% 至 80% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (25.4 mg，5% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 426.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 53.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.22 (dd, *J* = 17.1, 9.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H)。

實例 74（化合物 78）

_N_-((7-(1_H_-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1_H_-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

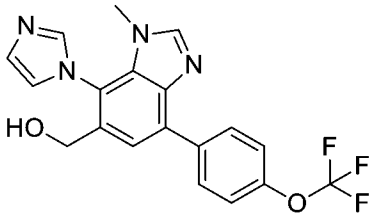


步驟 1：4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯



【0884】 用 4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)-苯基]-苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (300 mg, 0.68 mmol) (描述於實例 27，步驟 3)、咪唑 (69 mg, 1.02 mmol)、CuI (26 mg, 0.14 mmol) 及 Cs_2CO_3 (443 mg, 1.35 mmol) 充填小瓶。添加 DMF (4 mL)，並將小瓶密封並於 120°C 攪拌 3 小時。反應用水 (50 mL) 及 EtOAc (50 mL) 稀釋。有機層用水 (20 mL)、鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，0 至 10% MeOH/DCM) 純化，以得到標題化合物 (210 mg，72% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 431.3 $(M+H)^+$。

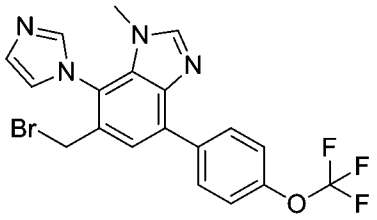
步驟 2：[4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇



【0885】 將 4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯 (210 mg, 0.49 mmol) 溶解於 THF (6 mL) 中並冷卻至 0°C。在攪拌下，將於 THF 中之 1.0 M 二異丁基氫化鋁 (2.54 mL, 2.54 mmol) 逐滴添加至混合物中。將反應溫熱至室溫並攪拌 30 分鐘。向混合物中添加 20 mL THF 及 600 mg

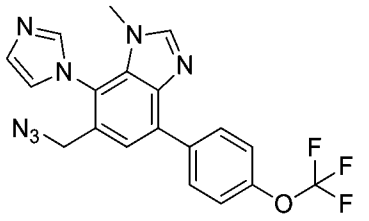
Na_2SO_4-10H_2O。將混合物於室溫攪拌 10 分鐘，並透過矽藻土過濾。濃縮濾液，以得到標題化合物 (155 mg，82% 產率)，其為粗產物。LCMS (ESI)：*m/z* 389.3 $(M+H)^+$。

步驟 3：6-(溴甲基)-7-咪唑-1-基-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑



【0886】 將 [4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲醇 (135 mg, 0.35 mmol) 及三苯基膦 (91 mg, 0.35 mmol) 溶解於 DCM (3 mL) 中. 添加於 DCM (0.5 mL) 中之四溴化碳 (115 mg, 0.35 mmol)。將反應攪拌 10 分鐘，並且不經純化即快速用於下一步。假設定量產率。LCMS (ESI)：*m/z* 453.2 $(M+H)^+$。

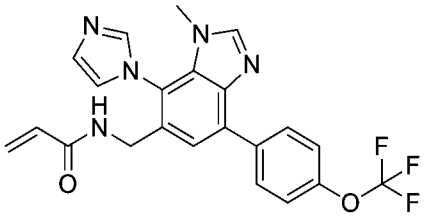
步驟 4：重氮陽離子基-[[4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]疊氮化物



【0887】 在攪拌下，向疊氮化鈉 (225 mg, 3.46 mmol) 於 DMSO (10 mL) 中之溶液中添加 6-(溴甲基)-7-咪唑-1-基-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑 (156 mg, 0.35 mmol) (來自前一步驟之 DCM 溶液)。將反應於室溫攪拌 10 分鐘。反應用 EtOAc (30 mL) 及水 (30 mL) 稀釋。分離有機層，用水 (30 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，並與矽膠一起濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化

矽，0 至 100% (於 EtOAc 中之 30% MeOH)/庚烷) 純化，以得到標題化合物 (105 mg，73% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 414.3 $(M+H)^+$。

步驟 5：*N*-[[4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



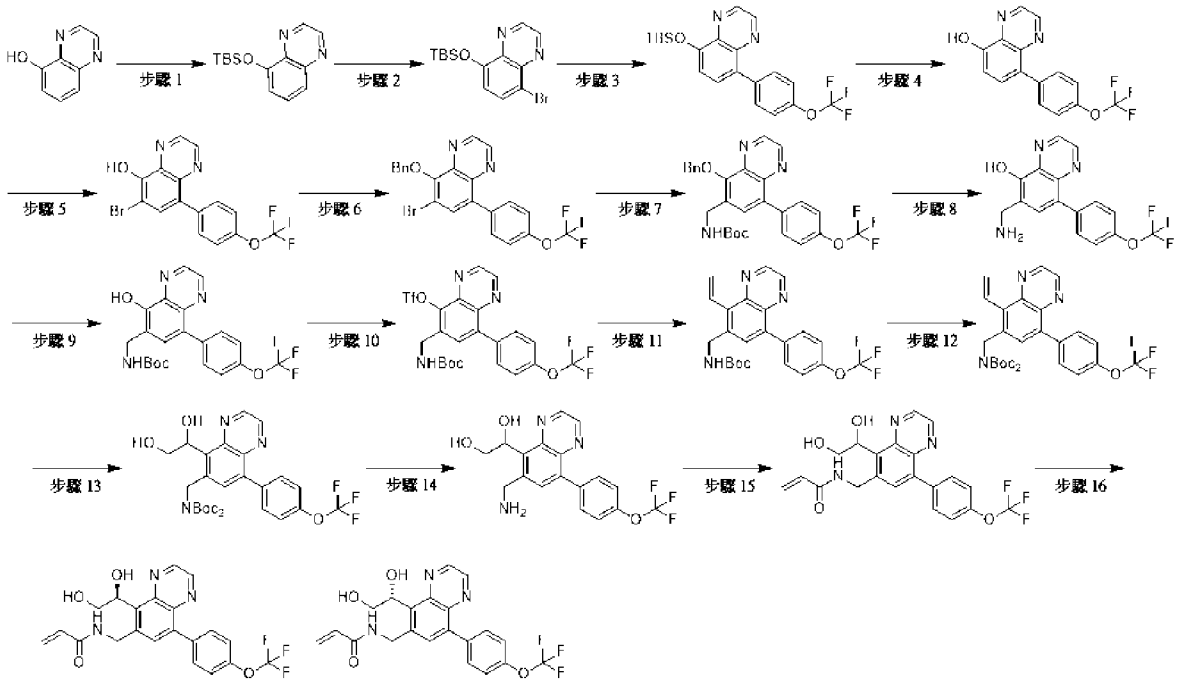
【0888】將於乙酸乙酯 (2.4 mL) 中之重氮陽離子基-[[4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]疊氮化物 (107 mg, 0.26 mmol) 用氮氣吹掃。添加 10% 碳載鈀 (28 mg, 0.030 mmol)，並將懸浮液用氫氣吹掃，然後在氫氣下攪拌 16 小時。反應用氮氣吹掃，透過矽藻土過濾並濃縮，以產生粗製固體狀 [4-咪唑-1-基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲胺。LCMS (ESI)：*m/z* 388.3 $(M+H)^+$。

【0889】將該粗製固體溶解於 THF (2.6 mL) 中並添加 1 M Na_2CO_3 水溶液 (2.6 mL, 2.6 mmol) 及 *N*-甲基咪唑 (21 µL, 0.26 mmol)，然後添加丙烯酸酐 (36 µL, 0.31 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水 (5 mL) 並萃取到 EtOAc (3 x 20 mL) 中。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗製品藉由急速管柱層析法 (二氧化矽，C18，20% 至 80% MeCN/10 mM 甲酸銨) 純化，以產生白色固體狀標題化合物 (19 mg，17% 產率)。LCMS (ESI)：*m/z* 442.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.23 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.58

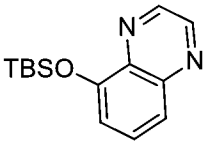
(dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H)。

實例 75 (化合物 79 及 28)

(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



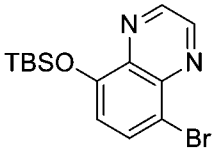
步驟 1：5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)喹喔啉



【0890】向喹喔啉-5-醇 (10.0 g, 68.4 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中添加三級丁基氯二甲基矽烷 (15.47 g, 102.6 mmol) 及咪唑 (9.3 g, 136.8 mmol)，將混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅並用 DCM (50 mL × 2) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 3% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (17.0 g, 95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.82 - 8.80 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m,

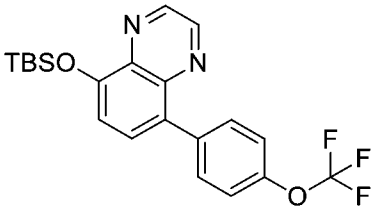
1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)；LCMS (ESI)：*m/z* 260.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-溴-8-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)喹喔啉



【0891】向 5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)喹喔啉 (10.0 g, 38.0 mmol) 於乙腈 (50 mL) 溶液中添加 1-溴-2,5-吡咯啶二酮 (10.25 g, 58.0 mmol)，將混合物於室溫攪拌 12 小時。濃縮混合物，並且殘餘物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，然後用水 (100 mL) 洗滌，有機層用 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，殘餘物藉由急速層析法在矽膠上(於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (10.0 g, 77%)。2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

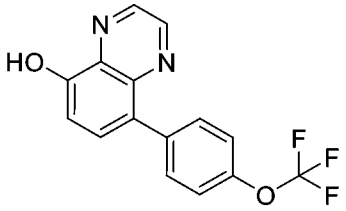
步驟 3：5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉



【0892】將 K_3PO_4 (12.5 g, 58.94 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (9.1 g, 44.21 mmol)、5-溴-8-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)喹喔啉 (10.0 g, 29.47 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.08 g, 1.47 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 12 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (6.4 g,

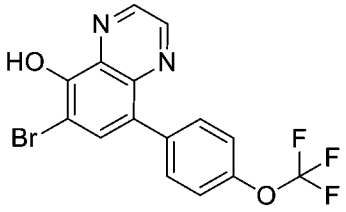
52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.77 - 8.75 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 421.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇



【0893】向 5-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉 (6.4 g, 15.22 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中添加 TBAF (22.0 mL，22.0 mmol，於 THF 中之 1M /L 溶液)。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機層用水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.8 g, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 306.9 $(M+H)^+$。

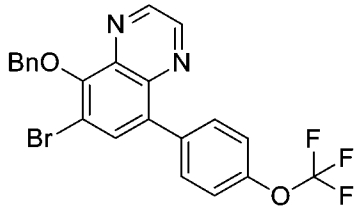
步驟 5：6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇



【0894】於室溫向 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇 (3.8 g, 12.41 mmol) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之溶液中添加溴 (1.27 mL, 24.82 mmol)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物用飽和 $Na_2S_2O_4$ (50 mL) 淬滅，用 DCM (100 mL × 3) 萃

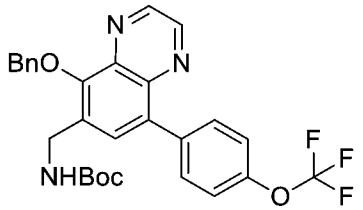
取，有機層用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (4.6 g, 96%)。LCMS (ESI)：*m/z* 384.8 $(M+H)^+$。

步驟 6：5-(苄氧基)-6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉



【0895】 於室溫向 6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇 (4.6 g, 11.94 mmol) 於乙腈 (40 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.48 g, 17.92 mmol) 及 (溴甲基)苯 (1.84 mL, 15.53 mmol)，將混合物於室溫攪拌 12 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.0 g, 35%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.85 - 8.83 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 5H), 5.45 (s, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 475.0 $(M+H)^+$。

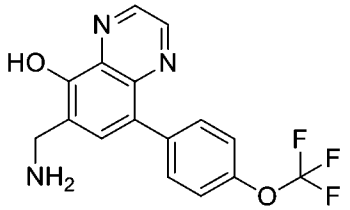
步驟 7：((5-(苄氧基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0896】 將 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (833 mg, 4.21 mmol)、5-(苄氧基)-6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉 (1.0 g, 2.1 mmol)、Cs_2CO_3 (1.37 g, 4.21 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (141 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (3 mL) 中之混合物用 N_2 吹掃 3 分鐘。將混合物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 12 小時。冷卻後，溶液用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50

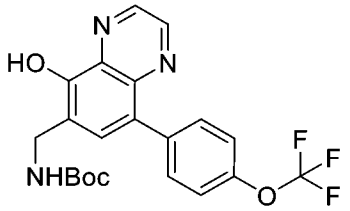
mL × 2) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (860 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.85 - 8.82 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 526.0 $(M+H)^+$。

步驟 8：6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇鹽酸鹽



【0897】將 ((5-(苄氧基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.38 mmol) 於 6 M/L 氯化氫 (10 mL, 60 mmol) 中之溶液於 100°C 攪拌 2 小時。將混合物在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (128 mg，粗製品)。粗製品將直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 335.9 $(M+H)^+$。

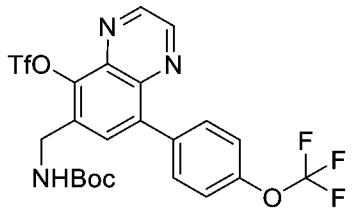
步驟 9：((5-羥基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0898】於室溫向 $NaHCO_3$ (21 mg, 0.25 mmol) 於 THF(10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-醇鹽酸鹽 (128 mg, 0.38 mmol) 及 Boc_2O (55 mg, 0.25 mmol)。將混合物於室溫攪拌 12 小時。混合物用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經

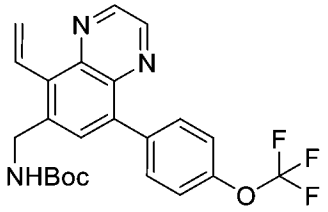
Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (100 mg, 60%)。LCMS (ESI)：*m/z* 436.0 $(M+H)^+$。

步驟 10：6-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基三氟甲磺酸鹽



【0899】 於 0°C 向吡啶 (0.09 mL, 1.87 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加三氟甲磺酸酐 (0.53 mL， 3.12 mmol) 及 ((5-羥基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (680 mg, 1.56 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。混合物用水 (15 mL) 淬滅，用 DCM (15 mL × 2) 萃取，有機層用水 (15 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (820 mg, 93%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)：δ 8.98 - 8.96 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 568.0 $(M+H)^+$。

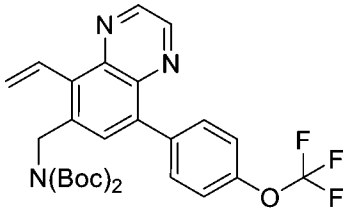
步驟 11：((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0900】 將 6-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基三氟甲磺酸鹽 (820 mg, 1.45 mmol)、Na_2CO_3 (459 mg, 4.34 mmol)、

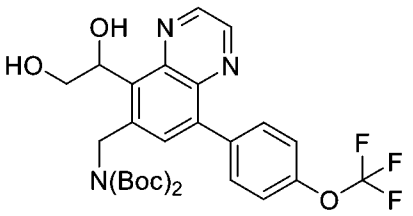
4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (668 mg, 4.34 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (106 mg, 0.14 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液於 100°C 攪拌 12 小時。反應藉由水 (15 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到灰色固體狀標題化合物 (560 mg, 87%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.82 - 8.79 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 18.0, 11.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.84 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 446.0 $(M+H)^+$。

步驟 12：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-喹喔啉-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



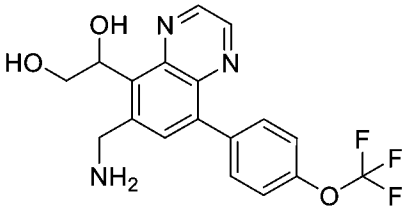
【0901】將 Boc_2O (412 mg, 1.89 mmol)、((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (560 mg, 1.26 mmol) 及 DMAP (184 mg, 1.51 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液於 75°C 攪拌 4 小時。濃縮混合物。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (660 mg, 96%)。LCMS (ESI)：m/z 546.5 $(M+H)^+$。

步驟 13：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【0902】 於 0°C 向 NMO (567 mg, 4.84 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (89 mg, 0.24 mmol) 於 THF (10 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液中添加 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-乙烯基-喹喔啉-6-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (660 mg, 1.21 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 2 小時。反應用飽和 Na_2SO_3 (15 mL) 淬滅。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 洗滌。將有機層合併並用鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.47 (s, 18H)；LCMS (ESI)：*m/z* 580.4 $(M+H)^+$。

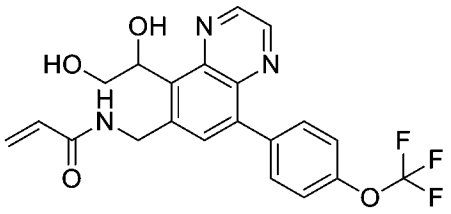
步驟 14：1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



【0903】 將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.04 mmol) 及 濃 HCl (3 mL) 於 THF (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (10 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 7。混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層經

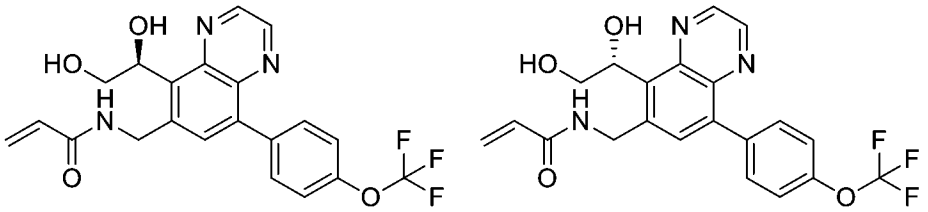
Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (300 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 380.1 $(M+H)^+$。

步驟 15：*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (300 mg, 0.79 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (0.5 mL) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (110 mg, 0.87 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。反應用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 100% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (250 mg, 73%)。LCMS (ESI)：*m/z* 434.0 $(M+H)^+$。

步驟 16：(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



【0904】 *N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (250 mg, 0.58 mmol) 藉由 SFC 在以下條件下分離：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um)；30% Neu-EtOH，以得到第一峰 (*S*)-*N*-

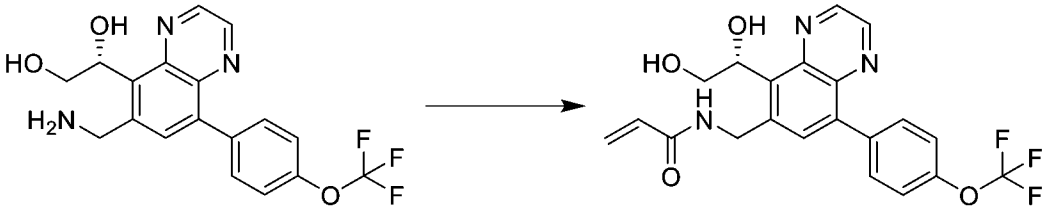
((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (86.8 mg, 35%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (72.8 mg, 29%)，兩者皆為白色固體。

【0905】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 2H), 5.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 455.9 $(M+Na)^+$。

【0906】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 2H), 5.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 455.9 $(M+Na)^+$。

實例 76（化合物 28）

(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

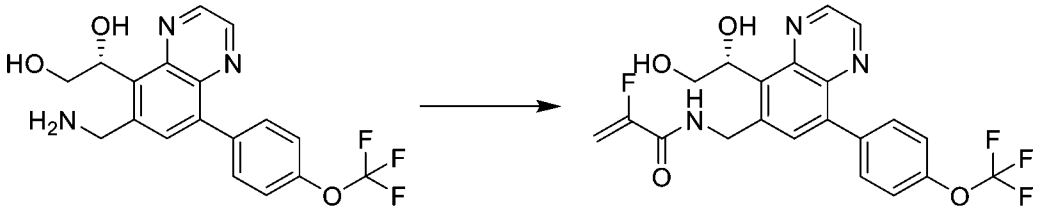


【0907】 於 0°C 向 (*R*)-1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (130.0 g, 342.71 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (500 mL) 於 THF (1.3 L) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (47.54 g, 376.98 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌

1h。反應用水 (1 L) 稀釋並用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um，水 (0.225% FA)-ACN，30% 至 66%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (80.0 g, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.31 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 2H), 5.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 15.4, 6.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 434.2 $(M+H)^+$。

實例 77（化合物 80）

(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺

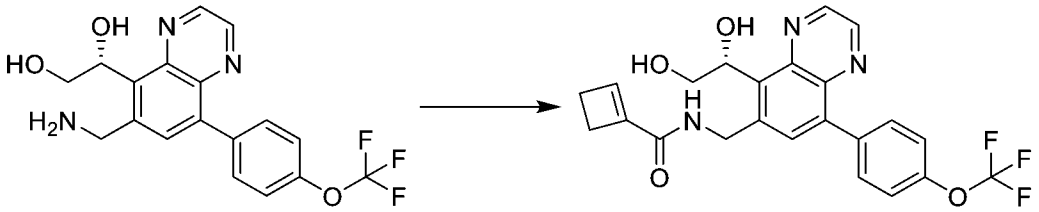


【0908】 於室溫向 (*R*)-1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (150 mg, 0.40 mmol) 及 2-氟丙烯酸 (43 mg, 0.47 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (245 mg, 0.99 mmol)。混合物於室溫攪拌 16 小時。然後，反應混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 70% 乙酸乙酯) 純化並藉由製備型 TLC (於石油醚中之 75% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (104.4 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 - 8.87 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4

Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 - 6.09 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 48.4, 3.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 15.6, 3.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 451.9 $(M+H)^+$。

實例 78（化合物 81）

(*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)環丁-1-烯-1-甲醯胺

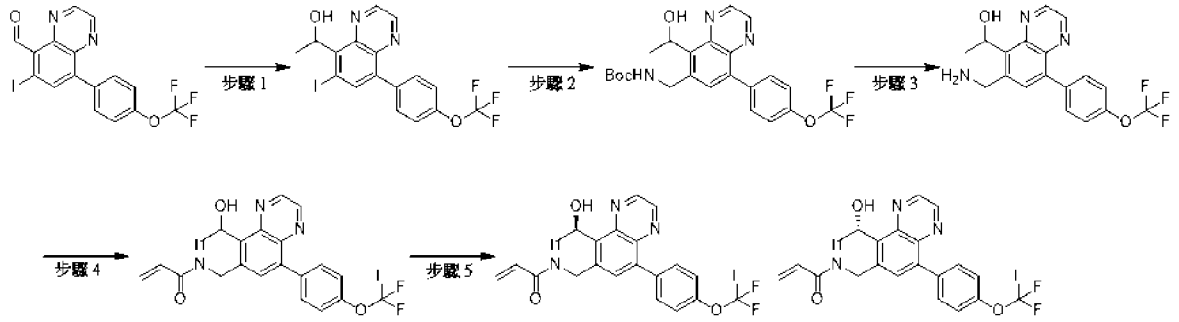


【0909】 於室溫向 (*R*)-1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (150 mg, 0.40 mmol) 及環丁-1-烯-1-甲酸 (47 mg, 0.47 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (245 mg, 0.99 mmol)。混合物於室溫攪拌 16 小時。然後，反應混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 80% 乙酸乙酯) 純化並藉由製備型 TLC (於石油醚中之 75% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (85.6 mg, 46%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 - 8.92 (m, 2H), 8.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.10 - 6.06 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.35 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 460.0 $(M+H)^+$。

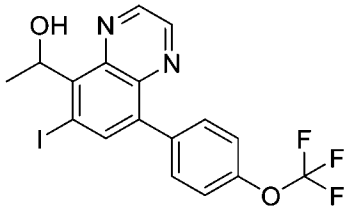
實例 79 (化合物 82) & 80 (化合物 83)

(*R*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 &

(*S*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

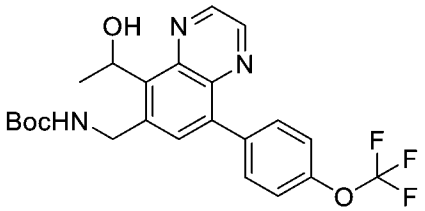


步驟 1：1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙-1-醇



【0910】 於 0°C 向 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲醛 (300 mg, 0.68 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加甲基溴化鎂 (0.27 mL，0.81 mmol，於 THF 中之 3.0 mom/L 溶液)。將所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時。混合物用飽和 NH_4Cl (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，並用水 (50 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (300 mg, 97%)。LCMS (ESI)：*m/z* 461.1 $(M+H)^+$。

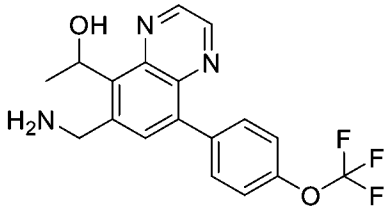
步驟 2：((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0911】 將 1-(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙-1-醇 (500 mg, 1.09 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (515 mg, 2.17 mmol)、

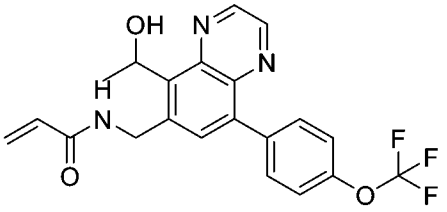
CATACXIUM A Pd G_2 (73mg, 0.11 mmol) 及 Cs_2CO_3 (708 mg, 2.17 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 5 小時。將反應用水 (100 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (150 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (200 mg, 40%)。LCMS (ESI)：*m/z* 464.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙-1-醇



【0912】將 ((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.43 mmol) 於 HFIP (5 mL) 中之 5% TFA 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。混合物用水 (100 mL) 淬滅並用 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至 8，用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取並用水 (100 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (150 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 346.1 $(M+H-H_2O)^+$。

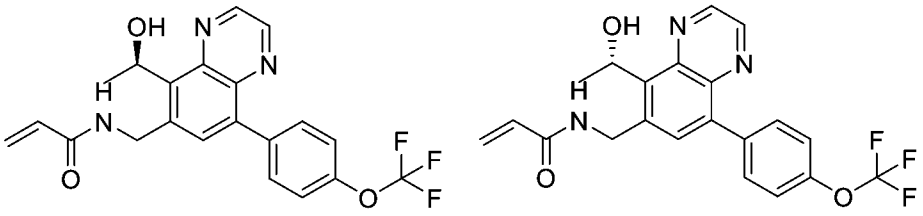
步驟 4：*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



【0913】於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙-1-醇 (150 mg, 0.41 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (78 mg, 0.62 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用

乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，49% 至 79%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (60 mg, 35%)。LCMS (ESI)：*m/z* 400.2 $(M+H-H_2O)^+$。

步驟 5：(*R*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



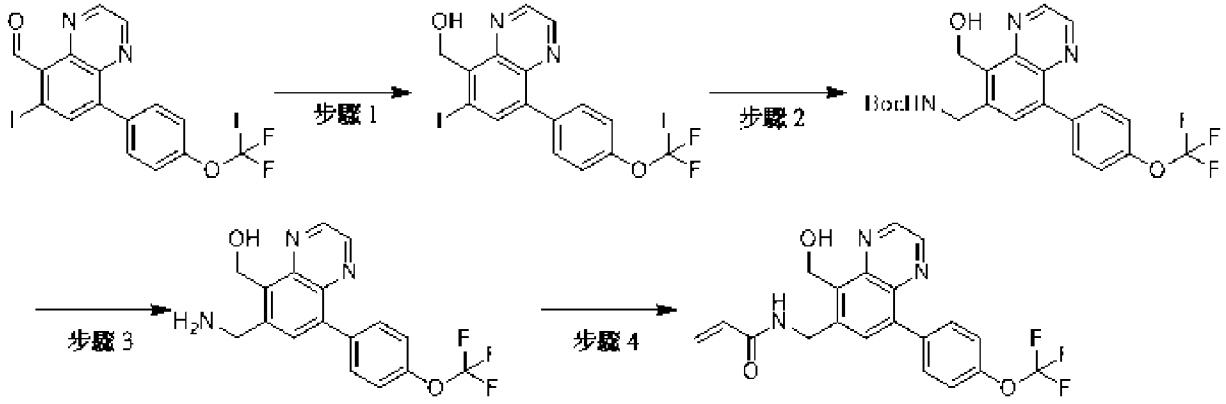
【0914】 *N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (60 mg, 0.14 mmol) 藉由 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um)，Neu-EtOH，10% 至 10%) 純化，以得到第一峰 (*R*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (23.65 mg, 39%) 及第二峰 (*S*)-*N*-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (23.65 mg, 39%)，兩者皆為白色固體。

【0915】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.36 - 6.23 (m, 2H), 6.13 (dd, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 440.0 $(M+Na)^+$。

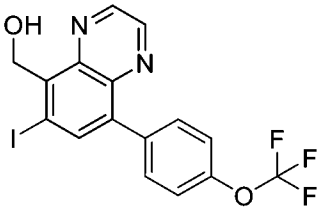
【0916】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 - 6.23 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 440.0 $(M+Na)^+$。

實例 81（化合物 84）

***N*-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺**

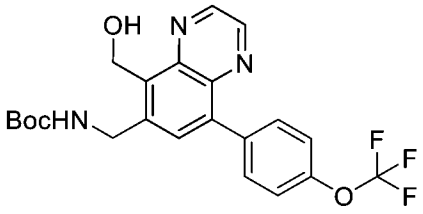


步驟 1：(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)甲醇



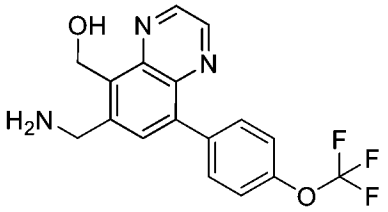
【0917】 於 0°C 向 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲醛 (150 mg, 0.34 mmol) 於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (15 mg, 0.41 mmol)，並將混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘。反應混合物藉由添加 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 淬滅。然後，反應混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾，以得到標題化合物 (100 mg，粗製品)。粗產物直接用於下一步。LCMS (ESI)：m/z 447.0 $(M+H)^+$。注意：喹喔啉在還原反應期間經還原。

步驟 2：((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



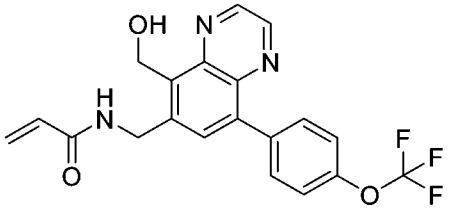
【0918】將 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (298 mg, 1.26 mmol)、(6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)甲醇 (187 mg, 0.42 mmol)、Cs_2CO_3 (410 mg, 1.26 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (28 mg, 0.04 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯 (80 mL) 稀釋並用水 (50 mL) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 60% 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (100 mg, 53%)。LCMS (ESI)：*m/z* 450.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)甲醇



【0919】於 0°C 向 ((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.22 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加濃.HCl (1 mL)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (10 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 7。混合物用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (50 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 350.1 $[M+H]^+$。

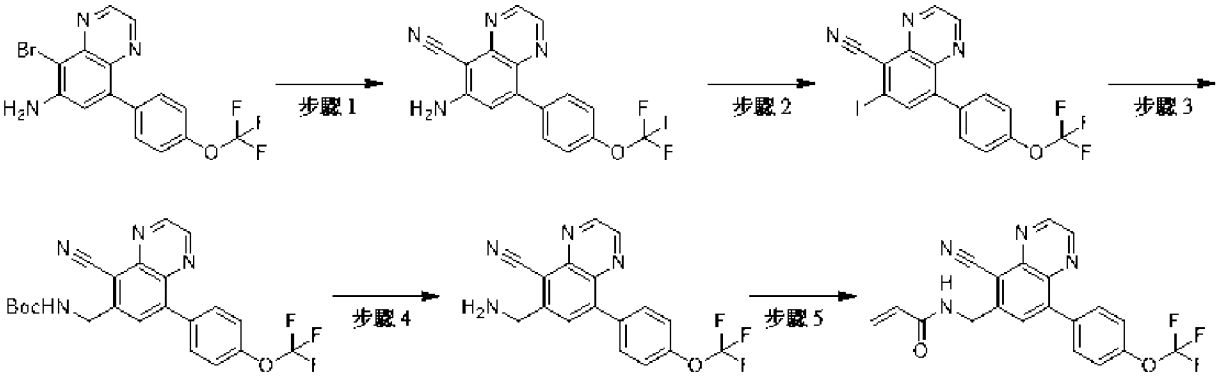
步驟 4：*N*-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



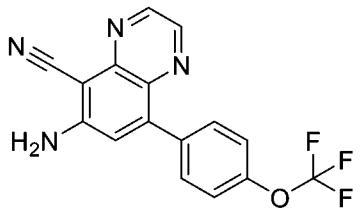
【0920】於 0°C 向 (6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)甲醇 (50 mg, 0.14 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (20 mg, 0.16 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，35% 至 65%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (33 mg, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz 1H), 6.14 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 404.1 $(M+H)^+$。

實例 82（化合物 85）

***N*-((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺**

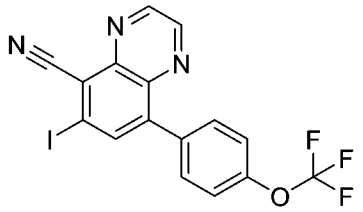


步驟 1：6-胺基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈



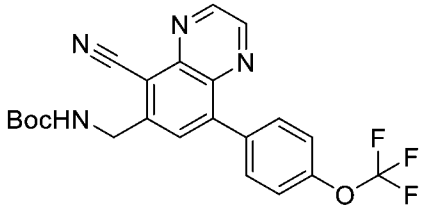
【0921】將 5-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-胺 (2.0 g, 5.21 mmol)、*t*-BuXPhos Pd G_3 (0.62 g, 0.78 mmol) 及 $Zn(CN)_2$ (3.06 g, 26.03 mmol) 於 DMA (5 mL) 中之混合物於 140°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.2 g, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.19 (s, 2H)。

步驟 2：6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈



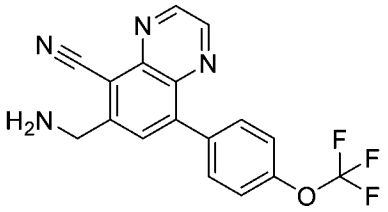
【0922】向 6-胺基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈 (870 mg, 2.63 mmol) 於乙腈 (6 mL) 及 CH_2I_2 (2 mL) 中之溶液中添加 *t*-BuONO (0.47 mL, 3.95 mmol)，然後將溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應用水 (100 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機物用鹽水 (100 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

步驟 3：基((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0923】將 6-碘-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈 (400 mg, 0.91 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (430 mg, 1.81 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (61 mg, 0.09 mmol) 及 Cs_2CO_3 (591 mg, 1.81 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 5 小時。將反應用水 (50 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (200 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38 - 5.35 (m, 1H), 4.81 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 445.2 $(M+H)^+$。

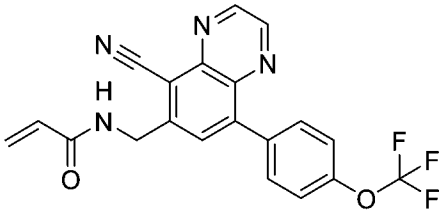
步驟 4：6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈



【0924】將 ((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.45 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (5 mL) 中之溶液於室溫攪拌 1 小時。混合物用水 (10 mL) 淬滅並用 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至 8，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋並用水 (100 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得

到棕色固體狀標題化合物 (150 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 345.1 $(M+H)^+$。

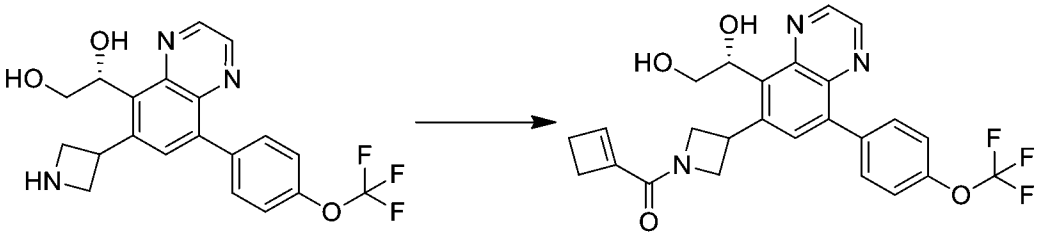
步驟 5：*N*-((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



【0925】 於 0°C 向 6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-甲腈 (150 mg, 0.44 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (55 mg, 0.44 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，並用水 (30 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，45% 至 75%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (28.93 mg, 17%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 399.0 $(M+H)^+$。

實例 83a (化合物 86)

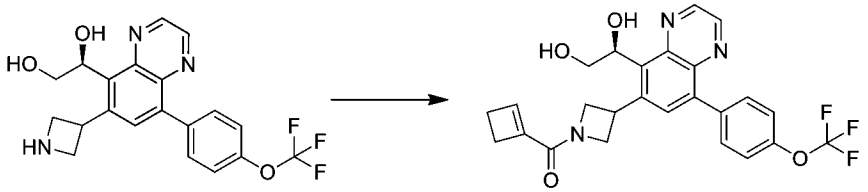
(*R*)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮



【0926】 於室溫向經攪拌的 (*R*)-1-(6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (150 mg, 0.37 mmol) 及環丁烯-1-甲酸 (54 mg, 0.56 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 及甲醇 (0.5 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (137 mg, 0.56 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (37.8 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15, 8.14 (s，總計 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 5.17 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 486.2 $(M+H)^+$。

實例 83b (化合物 87)

(*S*)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮

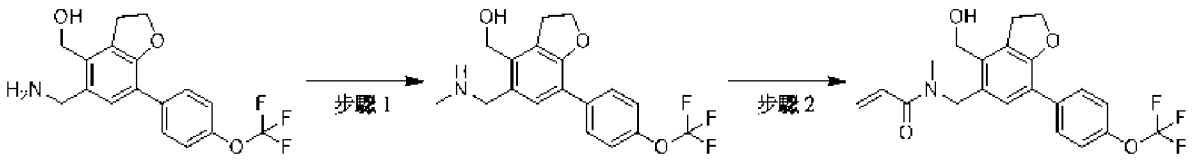


【0927】 於室溫向 (*S*)-1-(6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (200 mg, 0.49 mmol) 及環丁-1-烯甲酸 (63 mg, 0.64 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 及甲醇 (1 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (159 mg, 0.64 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (67 mg, 28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 (d,

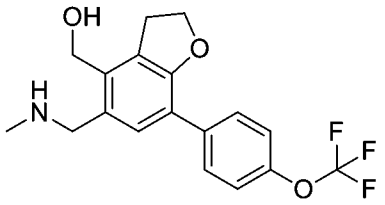
J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15, 8.14 (s，總計 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 5.17 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 486.0 $(M+H)^+$。

實例 84（化合物 88）

***N*-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺**

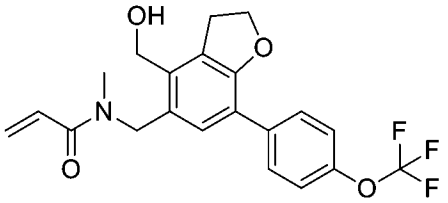


步驟 1：(5-((甲基胺基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0928】將 (5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (200 mg, 0.59 mmol) 及三氟甲磺酸甲酯 (145 mg, 0.88 mmol) 於 HFIP (2 mL) 中之混合物於室溫在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應用 H_2O (4 mL) 萃取並用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (200 mg，粗製品)。粗產物不經其他純化即直接使用。LCMS (ESI)：*m/z* 354.1 $(M+H)^+$。

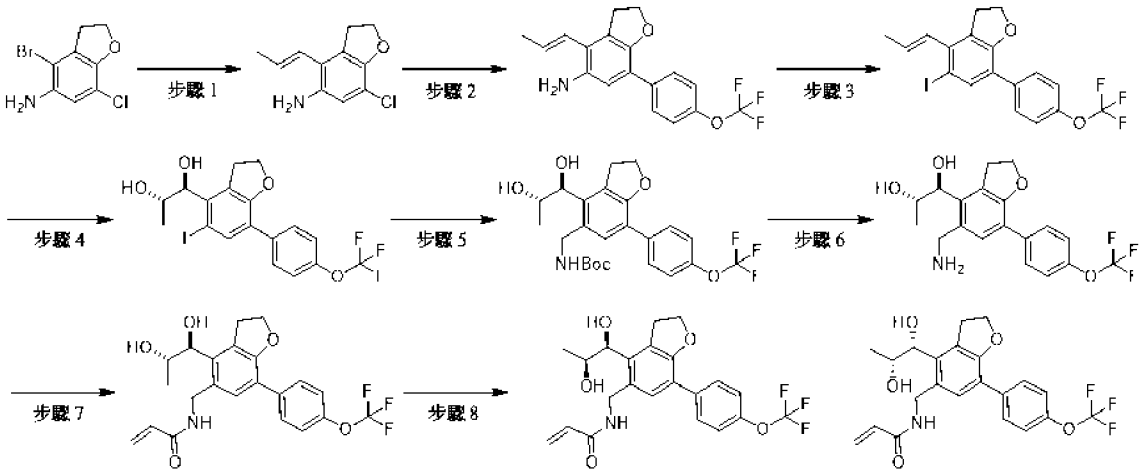
步驟 2：*N*-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺



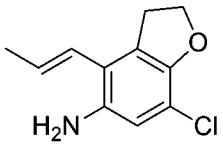
【0929】 於 0°C 向 (5-((甲基胺基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (200 mg, 0.57 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (0.5 mL) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (51 mg, 0.14 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時。反應混合物用水 (5 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (FA)-ACN，44% 至 74%) 及手性 SFC (儀器：SFC-12；管柱：AD(250mm*30mm, 10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B：25%；流速 (ml/min)：60) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (29.8 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 430.0 $(M+Na)^+$。

實例 85 (化合物 89) & 86 (化合物 90)

***N*-((4-((1*S*,2*S*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 & *N*-((4-((1*R*,2*R*)-1,2-二羥丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺**

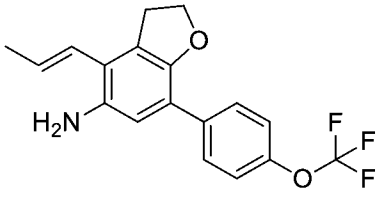


步驟 1：(*E*)-7-氯-4-(丙-1-烯-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



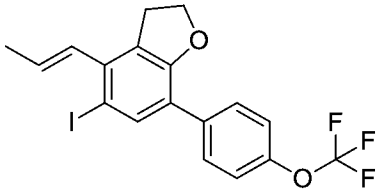
【0930】將 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (1.0 g, 4.0 mmol)、(*E*)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (1.0 g, 6.0 mmol)、K_2CO_3 (853 mg, 8.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (441 mg, 0.6 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 5 小時。將反應混合物過濾，濾液用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合併之有機物用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-8% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (800 mg, 95%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.52 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 16.4, 1.2 Hz, 1H), 6.06 - 5.99 (m,1H), 4.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 3H)。

步驟 2：(*E*)-4-(丙-1-烯-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



【0931】將 (*E*)-7-氯-4-(丙-1-烯-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (800 mg, 3.8 mmol)、Xphos (172 mg, 0.4 mmol)、Xphos Pd G_2 (300 mg, 0.4 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (864 mg, 4.2 mmol) 及 KOAc (1.12 g, 11.45 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及 H_2O (5 mL) 中之反應混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮並用乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL × 5) 洗滌。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 8% 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色油狀標題化合物 (1.0 g, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.15 - 6.02 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 3H)。

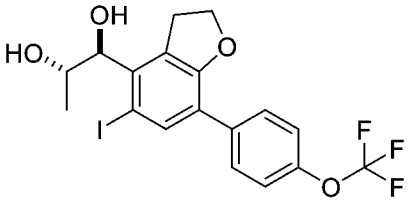
步驟 3：(*E*)-5-碘-4-(丙-1-烯-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃



【0932】於 0°C 向 (*E*)-4-(丙-1-烯-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (1.0 g, 2.98 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中緩慢添加 HCl 溶液 (於水中之 4 M 溶液，1.5 mL，5.96 mmol)。然後緩慢添加於水 (3 mL) 中之 $NaNO_2$ (216 mg, 3.1 mmol)，並將反應溫度保持在 0°C。添加後，將混合物於 0°C 攪拌 3 分鐘。然後於 0°C 緩慢添加於水 (10 mL) 中之 KI (990 mg, 6.0 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 40 分鐘。混合物用 Na_2SO_3 水溶液 (20 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (100 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-5% 乙酸

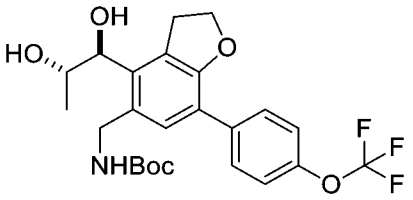
乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (600 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.48 (d, J = 16.0 Hz 1H), 6.04 - 5.93 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 3H)。

步驟 4：順-1-(5-碘-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)丙烷-1,2-二醇



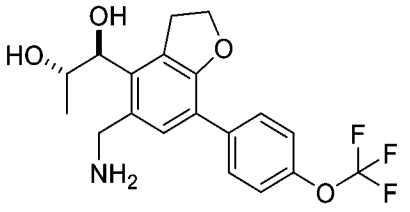
【0933】 於室溫向 (*E*)-5-碘-4-(丙-1-烯-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃 (600 mg, 1.3 mmol) 及 NMO 於 THF (6 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (50 mg, 0.30 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物用水 (50 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，並用飽和 Na_2SO_3 (50 mL) 洗滌。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (450 mg, 69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 4.90 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 3H)。

步驟 5：((4-(順-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



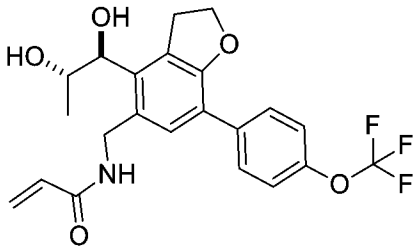
【0934】將順-1-(5-碘-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)丙烷-1,2-二醇 (300 mg, 0.6 mmol)、K_2CO_3 (777 mg, 5.6 mmol)、Sphos Pd G_2 (45 mg, 0.06 mmol) 及 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (446 mg, 1.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.6 mL) 中之混合物用 N_2 環境吹掃 3 分鐘。將混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。將溶液濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (200 mg, 66%)。LCMS (ESI)：*m/z* 505.9 $(M+Na)^+$。

步驟 6：順-1-(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)丙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽



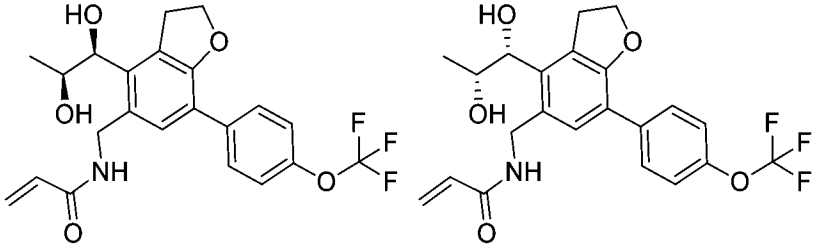
【0935】於室溫向將經攪拌的 ((4-(順-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.6 mmol) 之溶液中添加於 HFIP (1 mL) 中之 5% TFA。將混合物於室溫攪拌 2 小時。在減壓下直接去除溶劑，以得到黃色油狀標題化合物 (130 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 384.2 $(M+H)^+$。

步驟 7：*N*-((4-(順-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0936】 於 0°C 向順-1-(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)丙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽 (130 mg, 0.3 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (33 mg, 0.3 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。混合物用水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈 37% 至 67% /於水中之 0.225% FA) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (80 mg, 53%)。LCMS (ESI)：*m/z* 460.2 $(M+Na)^+$。

步驟 8：*N*-((4-((1*S*,2*S*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 & *N*-((4-((1*R*,2*R*)-1,2-二羥丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0937】 *N*-((4-(順-1,2-二羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (80 mg, 0.17 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-12；管柱：OD(250mm*30mm,10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B:15%；流速 (ml/min)：70) 分離，以得到第一峰 *N*-((4-((1*S*,2*S*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (29 mg, 35%) 及第二峰 *N*-((4-

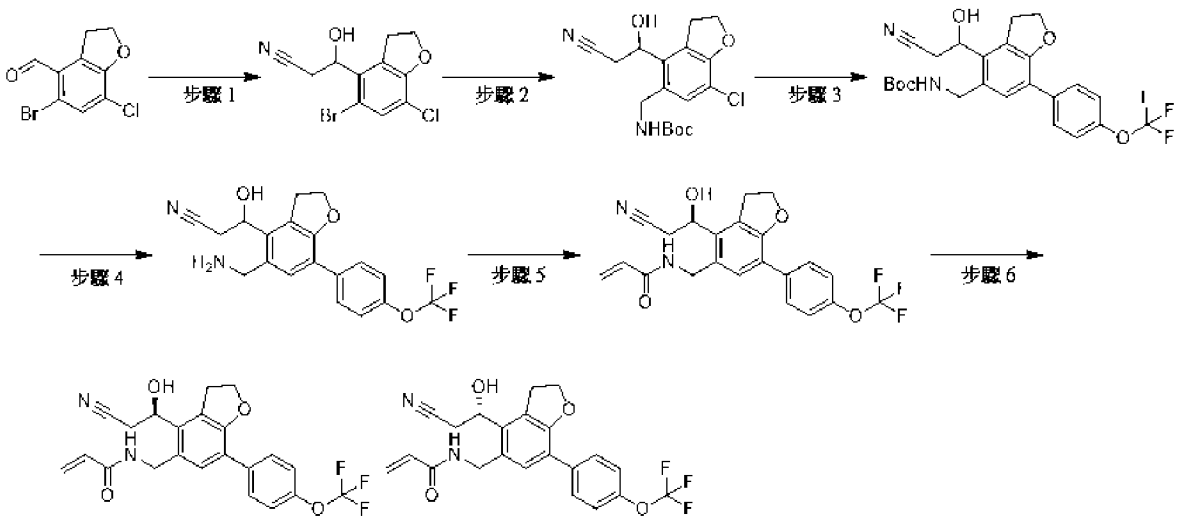
((1*R*,2*R*)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (34 mg, 42%)，兩者皆為白色固體。

【0938】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 460.1 $(M+Na)^+$。

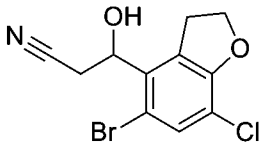
【0939】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 460.1 $(M+Na)^+$。

實例 87 & (化合物 91) 實例 88 (化合物 92)

(*R*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-((4-(2-羥基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺

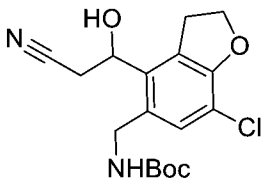


步驟 1：3-(5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-羥基丙腈



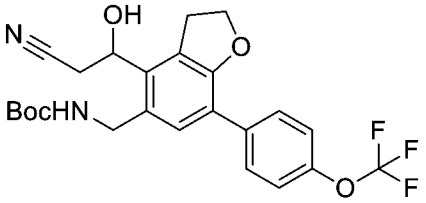
【0940】 於 -78°C 向 MeCN (0.2 mL, 3.8 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加 LDA (於 THF 中之 2.0 M 溶液，2.1 mL，4.21mmol)，並將反應於 -78°C 攪拌 0.5 小時。然後於 0°C 將於 THF (5 mL) 中之 5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛 (500 mg, 1.9 mmol) 添加至該溶液中。添加後，將所得溶液於 0°C 攪拌 1 小時。混合物用飽和 NH_4Cl (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (30 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (500 mg, 86%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.36 (s, 1H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。

步驟 2：((7-氯-4-(2-氰基-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0941】將 Cs_2CO_3 (646 mg, 1.98 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (262 mg, 1.3 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (44 mg, 0.07 mmol) 及 3-(5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-羥基丙腈 (200 mg, 0.60 mmol) 於 1,4-二噁烷 (12 mL) 及水 (1.2 mL) 中之混合物用 N_2 環境吹掃 3 分鐘。將混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 4 小時。將溶液濃縮。所得溶液用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取並用水 (40 mL × 3) 洗滌。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。然後，殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (100 mg, 43%)。LCMS (ESI)：*m/z* 375.1 $(M+Na)^+$。

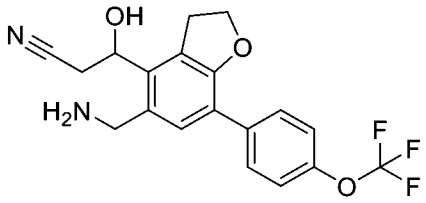
步驟 3：((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0942】將 ((7-氯-4-(2-氰基-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (500 mg, 1.4 mmol)、Xphos (68 mg, 0.1 mmol)、Xphos Pd G_2 (112 mg, 0.1 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (321 mg, 1.5 mmol) 及 Na_2CO_3 (300 mg, 2.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。將混合物用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由急速層析

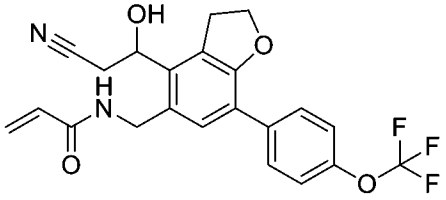
法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 15% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (400 mg, 60%)。LCMS (ESI)：*m/z* 501.2 $(M+Na)^+$。

步驟 4：3-(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-羥基丙腈 2,2,2-三氟乙酸鹽



【0943】 於室溫向將經攪拌的 ((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (400 mg, 0.80 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加於 TFA (2 mL)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。在減壓下去除溶劑，以得到黃色油狀標題化合物 (300 mg，粗製品)。粗製品不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI)：*m/z* 379.2 $(M+H)^+$。

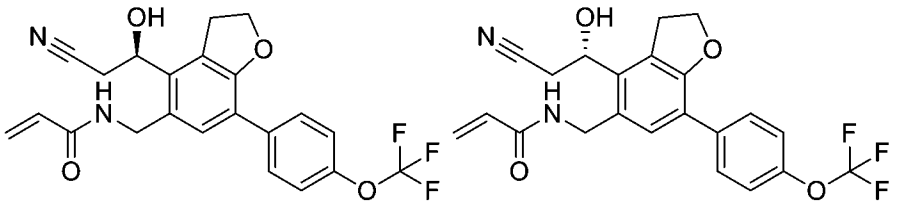
步驟 5：*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0944】 於 0°C 向 3-(5-(胺基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-羥基丙腈 2,2,2-三氟乙酸鹽 (250 mg, 0.60 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 及丙烯醯氯 (119 mg, 1.3 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。混合物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉

由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg, 70%)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.1 $(M+H)^+$。

步驟 6：(*R*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-((4-(2-羥基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0945】 *N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (200 mg, 0.46 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-12；管柱：OD(250mm*30mm,10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B：15%；流速 (ml/min)：70) 分離，以得到第一峰 (*R*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (48mg, 23%) 及第二峰 (*S*)-*N*-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺 (44mg, 22%)，兩者皆為白色固體。

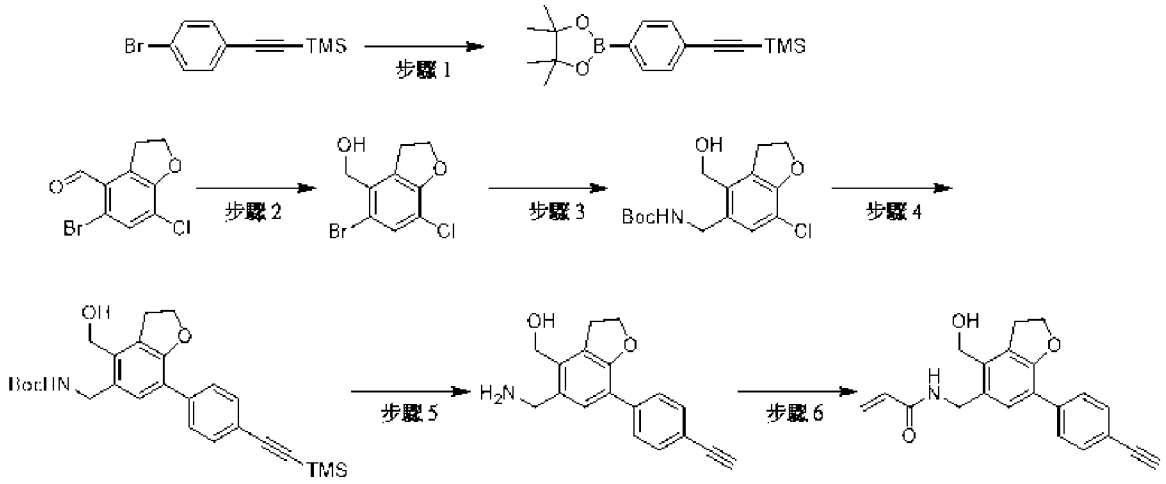
【0946】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 455.0 $(M+Na)^+$。

【0947】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.2,

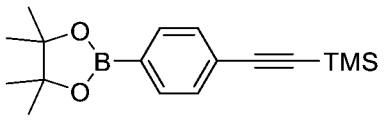
10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 455.0 $(M+Na)^+$。

實例 89（化合物 93）

***N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺**



步驟 1：三甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)矽烷



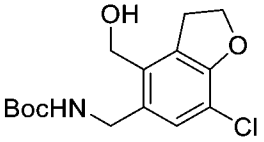
【0948】將 ((4-溴苯基)乙炔基)三甲基矽烷 (5.0 g, 19.75 mmol)、KOAc (5.5 g, 59.24 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.4 g, 1.97 mmol) 及 B_2Pin_2 (7.5 g, 29.62 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用 H_2O (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (100% 石油醚) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.9 g, 66%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.26 (s, 9H)。

步驟 2：(5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



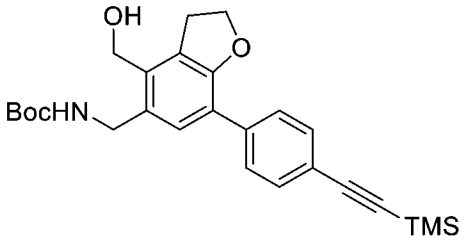
【0949】於 0°C 向 5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲醛 (4.4 g, 14.15 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (642 mg, 16.98 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 1 小時。混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 35% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (3.95 g, 100%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.36 (s, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 4H), 3.43 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H)。

步驟 3：((7-氯-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



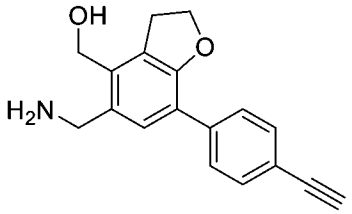
【0950】將 (5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (100 mg, 0.38 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (108 mg, 0.46 mmol)、Sphos Pd G_2 (25 mg, 0.04 mmol) 及 Cs_2CO_3 (371 mg, 1.14 mmol) 於甲苯 (5 mL) 及水 (0.50 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用 H_2O (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (52 mg, 44%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.08 (s, 1H), 5.14 - 5.12 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 4：((4-(羥基甲基)-7-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0951】將((7-氯-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (220 mg, 0.70 mmol)、Xphos (33 mg, 0.07mmol)、Xphos Pd G_2 (55 mg, 0.07 mmol) 及三甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)矽烷 (253 mg, 0.84 mmol) 及 KOAc (138 mg, 1.40 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 及水 (0.40 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 5 小時。混合物用 H_2O (5 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (237 mg, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 3.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.27 (m, 9H)。

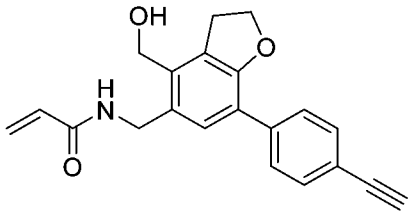
步驟 5：(5-(胺基甲基)-7-(4-乙炔基苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0952】於 0°C 向((4-(羥基甲基)-7-(4-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.11 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.04 mL, 0.33 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之混合物中添加 TMSOTf (0.12 mL,

0.66 mmol)。然後將反應於室溫在 N_2 環境下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，以得到黑色油狀標題化合物 (30 mg, 粗製品)。粗產物直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 263.2 $(M+H-17)^+$。

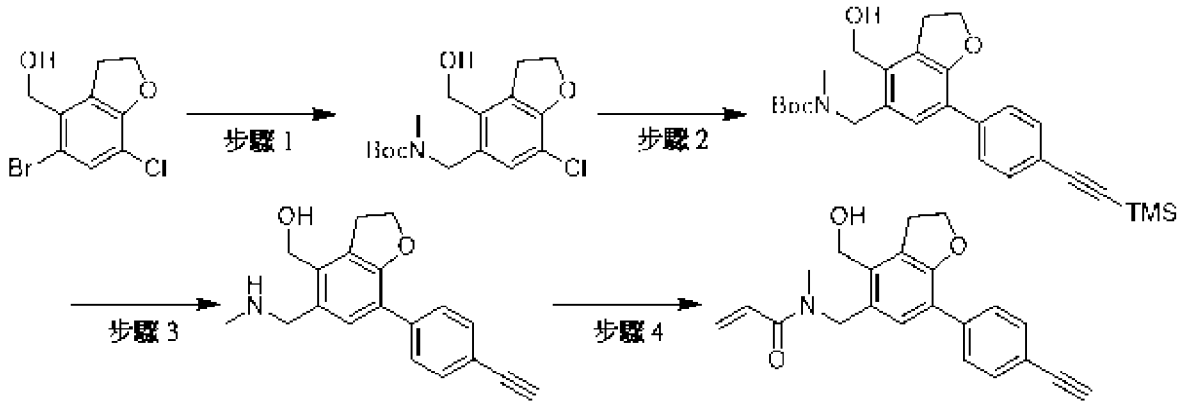
步驟 6：*N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



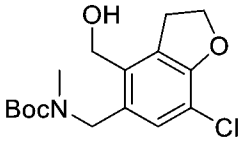
【0953】 於 0°C 向 (5-(胺基甲基)-7-(4-乙炔基苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (30mg, 0.11 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (0.5 mL) 於 THF (2 mL) 中之混合物中添加丙烯酸酐 (20 mg, 0.16 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 2 小時。反應混合物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於石油醚中之 50 % 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5 mg, 14%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 356.0 $(M+Na)^+$。

實例 90（化合物 94）

***N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺**

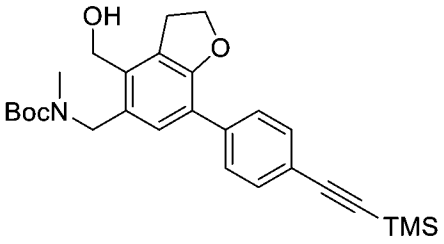


步驟 1：((7-氯-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯



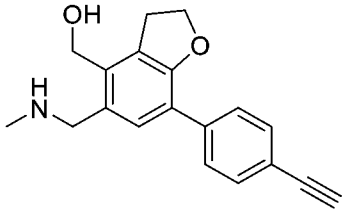
【0954】將 (((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (2.29 g, 9.11 mmol)、(5-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (800 mg, 3.04 mmol)、Cs_2CO_3 (2.97 g, 9.11 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (203 mg, 0.30 mmol) 於甲苯 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯 (80 mL × 3) 稀釋並用水 (50 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 60% 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (700 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.02 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.37 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

步驟 2：((4-(羥基甲基)-7-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯



【0955】將((7-氯-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯 (700 mg, 2.14 mmol)、Xphos Pd G_2 (130 mg, 0.21 mmol)、Xphos (101 mg, 0.21 mmol)、KOAc (629 mg, 6.41 mmol) 及三甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙炔基)矽烷 (833 mg, 2.78 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (3 mL) 中之混合物用 N_2 吹掃 3 分鐘。將混合物在 N_2 氣氛下加熱至 80°C，保持 4 小時。反應混合物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-60% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (510 mg, 51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 4H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 0.27 (s, 6H)。

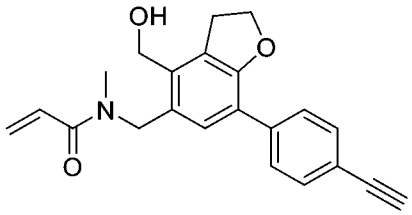
步驟 3：(7-(4-乙炔基苯基)-5-((甲基胺基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0956】於 0°C 向((4-(羥基甲基)-7-(4-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯 (800 mg, 1.72 mmol) 及飽和 2,6-二甲基吡啶 (3 mL, 25.76 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之混合物中添加 TMSOTf (6 mL, 33.15 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，以

得到棕色固體狀標題化合物 (500 mg, 粗製品)。粗產物直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 294.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺

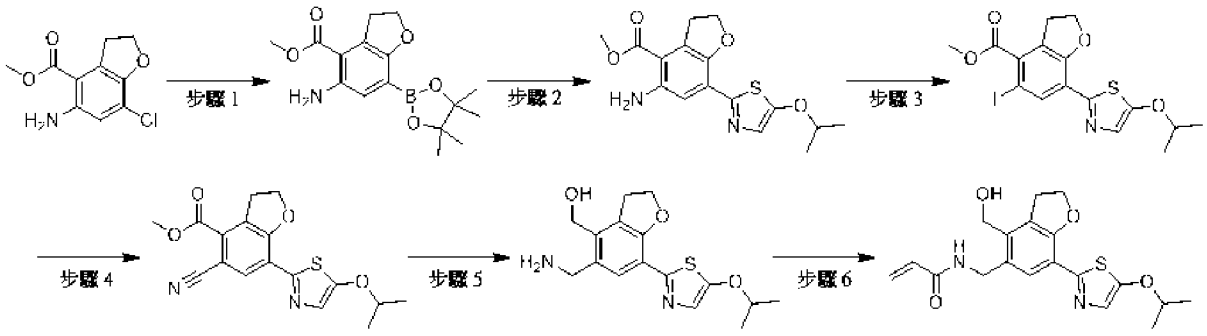


【0957】 於 0°C 向 (7-(4-乙炔基苯基)-5-((甲基胺基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (500 mg, 1.7 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (2 mL) 中之混合物中添加丙烯酸酐 (322 mg, 2.56 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 2 小時。反應混合物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，42% 至 72%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (75 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, t = 75°C)：δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 370.0 $(M+Na)^+$。

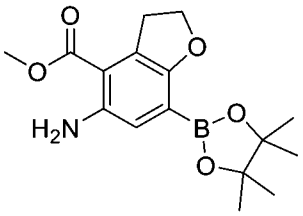
【0958】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11, 6.86 (s，總計 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.78, 4.68 (s，總計 2H), 4.62 - 4.58 (m, 2H), 4.48 - 4.46 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.97, 2.92 (s，總計 3H)。

實例 91（化合物 22）

***N*-((4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺**

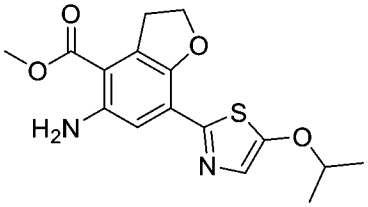


步驟 1：5-胺基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



【0959】將 5-胺基-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 4.39 mmol)、$NiCl_2(PMe_3)_2$ (124 mg, 0.44 mmol)、CsF (1.33 g, 8.79 mmol), B_2Pin_2 (1.23 g, 4.83 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物用 N_2 吹掃 3 分鐘。然後向其中添加三甲基(2,2,2-三氟乙氧基)矽烷 (1.59 g, 9.23 mmol)。將反應混合物於 100°C 攪拌 16 小時。反應混合物直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 320.0 $(M+H)^+$。

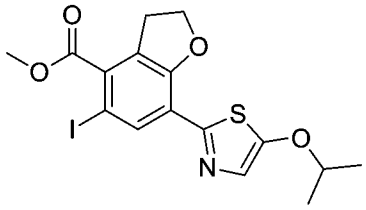
步驟 2：5-胺基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



【0960】將 5-胺基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (1.4 g, 4.39 mmol)、2-溴-5-異丙氧基噻唑 (1.07 g, 4.83 mmol)、Na_2CO_3 (1.39 g, 13.16 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (321 mg, 0.44 mmol) 於 1,4-二

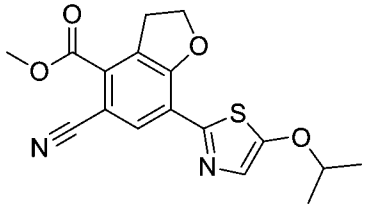
噁烷 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 攪拌 2 小時。反應混合物用水 (100 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (930 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.22 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 335.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：5-碘-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



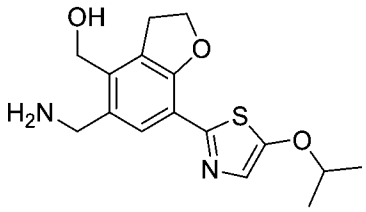
【0961】 於 0°C 向亞硝酸三級丁酯 (0.16 mL, 1.32 mmol) 及 5-胺基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (400 mg, 1.2 mmol) 於乙腈 (8 mL) 中之混合物中添加二碘甲烷 (0.98 mL, 12.11 mmol)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。反應溶液用 H_2O (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (130 mg, 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.78 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 4：5-氰基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯



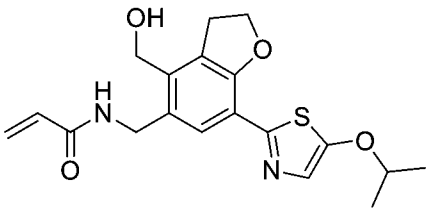
【0962】 向 5-溴-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (130 mg, 0.33 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 CuCN (322 mg, 3.6 mmol)。將混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。將混合物過濾並在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (100 mg, 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.89 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

步驟 5：(5-(胺基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇



【0963】 於 0°C 向 5-氰基-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (90 mg, 0.26 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中緩慢添加 LAH (50 mg, 1.31 mmol)。然後將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用 $KHSO_4$ 水溶液 (1 mL) 淬滅並經 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾並在真空中濃縮濾液，以得到黃色固體狀標題化合物 (83 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：m/z 321.1 $(M+H)^+$。

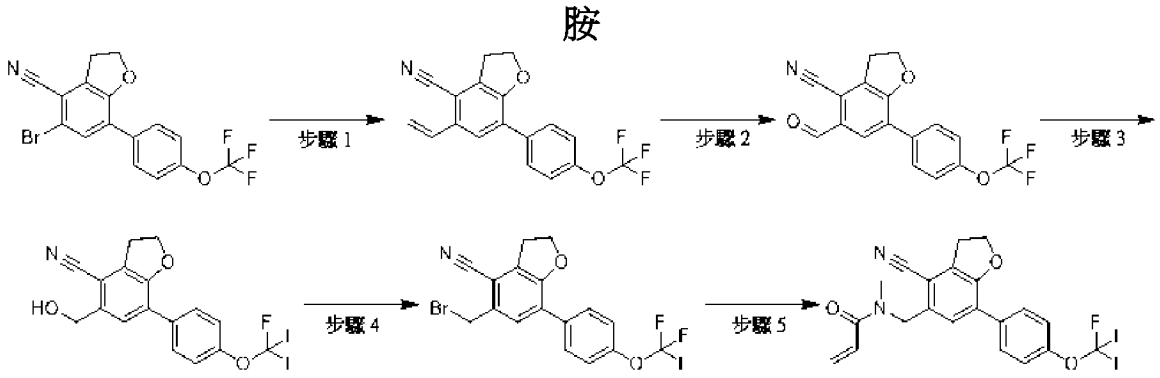
步驟 6：*N*-((4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺



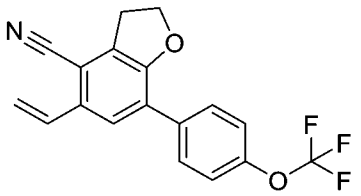
【0964】將 (5-(胺基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲醇 (60 mg, 0.09 mmol)、飽和 $NaHCO_3$ (0.2 mL) 及丙烯醯氯 (9 mg, 0.09 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30 mm*5 um，乙腈 30% 至 60%/水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (7.83 mg, 22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 3H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 375.0 $(M+H)^+$。

實例 92（化合物 95）

***N*-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺**

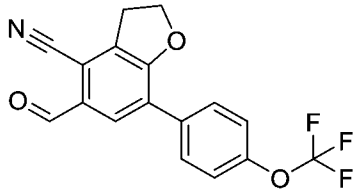


步驟 1：7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



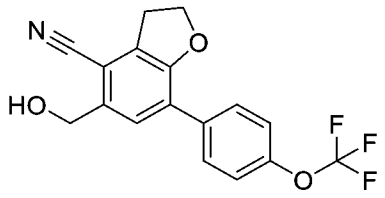
【0965】將 5-溴-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (6.0 g, 15.62 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (3.61 g, 23.43 mmol)、Na_2CO_3 (3.31 g, 31.24 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.14 g, 1.56 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 8 小時。將混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (300 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (4.3 g, 83%)。LCMS (ESI)：*m/z* 332.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-甲醯基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



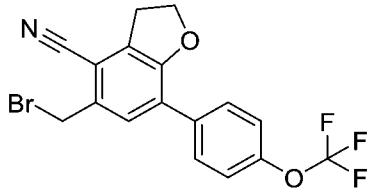
【0966】於 0°C 向 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (4.3 g, 12.98 mmol) 於 THF (43 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中添加氧化鋨 (VIII) (39 mg, 1.97 mmol) 及 $NaIO_4$ (11.11 g, 51.92 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。所得混合物用水 (300 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取，用飽和 Na_2SO_3 (200 mL) 洗滌。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (1.6 g, 37%)。粗產物直接用於下一步。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.90 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 3：5-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



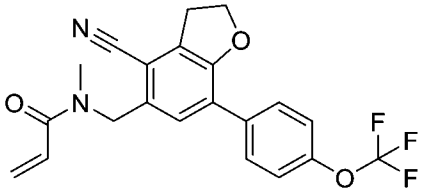
【0967】 於 0°C 向 5-甲醯基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (600 mg, 1.8 mmol) 於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (34 mg, 0.90 mmol)。將混合物於室溫攪拌 0.5 小時。反應混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (600 mg，粗製品)。粗產物直接用於下一步。

步驟 4：5-(溴甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈



【0968】 於 0°C 向 5-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (600 mg, 1.79 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 PBr_3 (0.17 mL, 1.79 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2.5 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 40% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (500 mg, 70%)。

步驟 5：*N*-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺

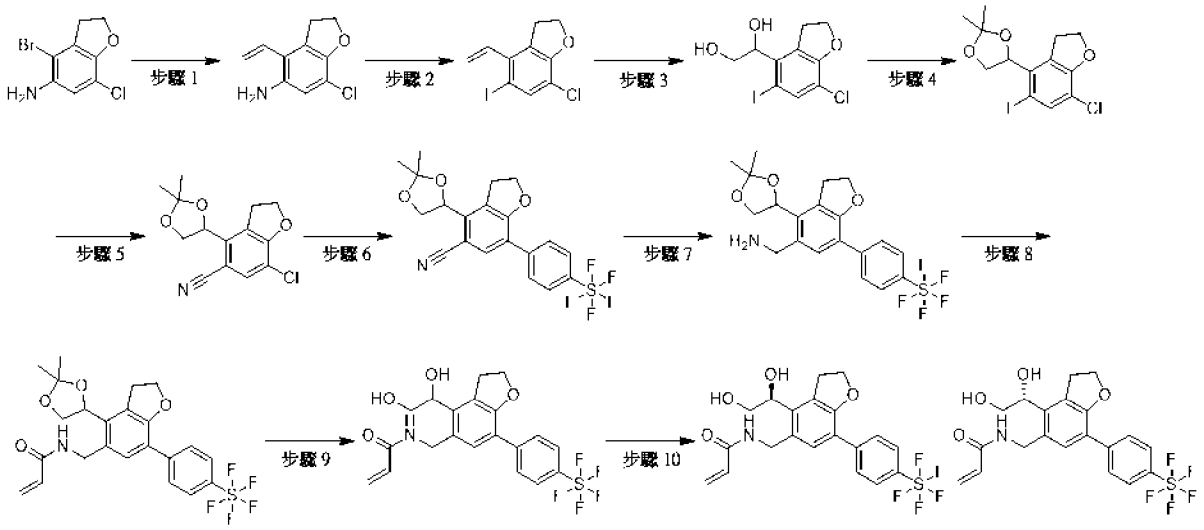


【0969】 於 0°C 向 *N*-甲基丙烯醯胺 (21 mg, 0.25 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加 NaH (11 mg，0.28 mmol，於礦物油中之 60% 分散體)。於 0°C 攪

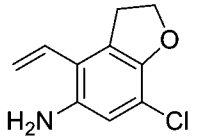
拌 30 分鐘後，於 0°C 將 5-(溴甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈 (100 mg, 0.25 mmol) 添加至其中。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。混合物用水 (30 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，並且殘餘物通藉由製備型 TLC (於石油醚中之 40% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (19.0 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.76 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.14 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 403.0 $(M+H)^+$。

實例 93 (化合物 96) & 實例 94 (化合物 97)

***N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 & *N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

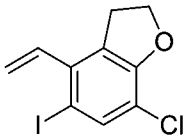


步驟 1：7-氯-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



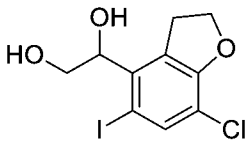
【0970】將 4-溴-7-氯-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (6.0 g, 24.1 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (5.5 g, 36.2 mmol)、Na_2CO_3 (5.1 g, 48.3 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.6 g, 3.6 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 及水 (10 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 8 小時。混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (100 mL × 3) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-5% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.1 g, 45%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.61 (dd, J = 18.0, 11.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 2H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 2：7-氯-5-碘-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃



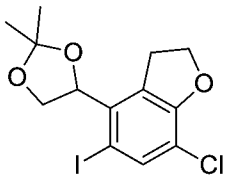
【0971】於 0°C 向 7-氯-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 (2.0 g, 10.0 mmol) 及 4M HCl (5 mL, 20.0 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中緩慢添加 $NaNO_2$ (1.4 g, 20 mmol) 於水 (2 mL) 中之溶液。將混合物於 0°C 攪拌 3 分鐘。然後於 0°C 將於水 (2 mL) 中之 KI (2.5 g, 15.0 mmol) 緩慢添加至其中。將混合物於 0°C 攪拌 40 分鐘。混合物用水 (100 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (100 mL × 3) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.64 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 17.6, 11.6 Hz, 1H), 5.55 - 5.38 (m, 2H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 3：1-(7-氯-5-碘-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙烷-1,2-二醇



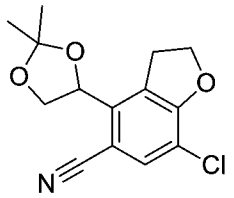
【0972】 於室溫向 7-氯-5-碘-4-乙烯基-2,3-二氫苯并呋喃 (1.0 g, 3.30 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (120 mg, 0.30 mmol) 於 THF (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 NMO (788 mg, 6.70 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 2) 及鹽水 (100 mL × 2) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 54%)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.58 (s, 1H), 5.12 - 5.09 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H)。

步驟 5：7-氯-4-(2,2-二甲基-1,3-二㗁烷-4-基)-5-碘-2,3-二氫苯并呋喃



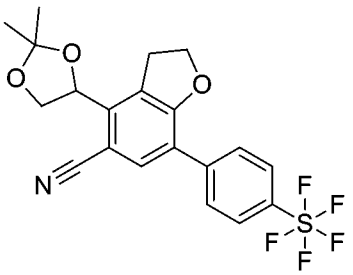
【0973】 向 1-(7-氯-5-碘-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)乙烷-1,2-二醇 (500 mg, 1.47 mmol) 於丙酮 (5 mL) 中之溶液中添加 $TsOH{\cdot}H_2O$ (85 mg, 0.40 mmol)。將所得混合物於 70°C 攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，用水 (20 mL × 2) 及鹽水 (20 mL × 2) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (400 mg, 72%)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.58 (s, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

步驟 6：7-氯-4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈



【0974】將 7-氯-4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-5-碘-2,3-二氫苯并呋喃 (400 mg, 1.0 mmol) 及 CuCN (188 mg, 2.1 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (50 mL)、乙酸乙酯 (50 mL × 3) 淬滅。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg, 68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.48 (s, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 2H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

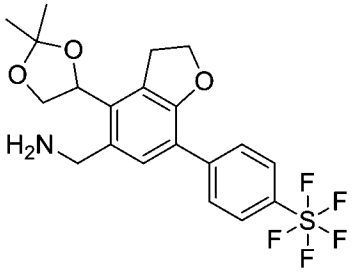
步驟 7：4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈



【0975】將 7-氯-4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈 (200 mg, 0.70 mmol)、五氟-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]-6-硫烷 (283 mg, 0.80 mmol)、KOAc (120 mg, 1.4 mmol)、Xphos (34.0 mg, 0.07 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (57 mg, 0.07 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。將反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙

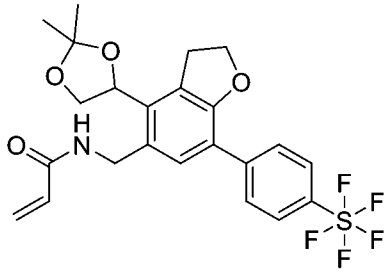
酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。有機層用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到淡黃色固體狀標題化合物 (240 mg, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

步驟 8：*N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0976】 向 4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲腈 (240 mg, 0.70 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中添加 Raney Ni (64 mg，0.70 mmol)。將反應於室溫在 H_2 氣球下攪拌 16 小時。將混合物過濾並濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (300 mg，粗製品)。

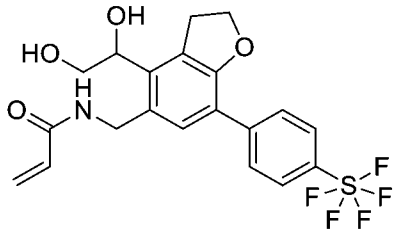
步驟 9：*N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0977】 於 0°C 向 *N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (250 mg, 0.50 mmol) 及飽和

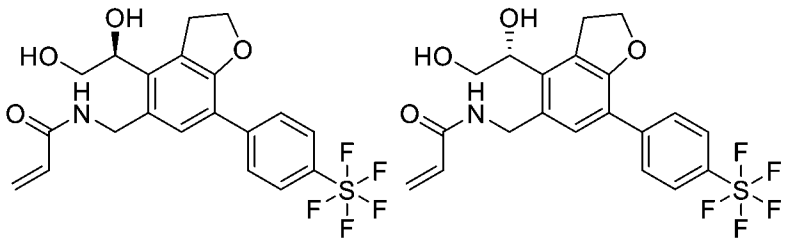
$NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (55 mg, 0.60 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。將混合物過濾並濃縮，以得到標題化合物 (260 mg，粗製品)。混合物不經進一步純化即直接使用。

步驟 10：*N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0978】 向 *N*-[[4-(2,2-二甲基-1,3-二噁唻-4-基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (250 mg, 0.50 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加 4M HCl (2 mL)。然後將反應混合物於 40°C 攪拌 4 小時。將溶液合併，並且殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150 * 25 mm*5 um，乙腈 40% 至 70%/水 (NH_4HCO_3)-CAN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (100 mg, 43%)。LCMS (ESI)：*m/z* 488.1 $(M+Na)^+$。

步驟 11：*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*S*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 & *N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺



【0979】 *N*-[[4-(1,2-二羥基乙基)-7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (100 mg, 0.22 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-

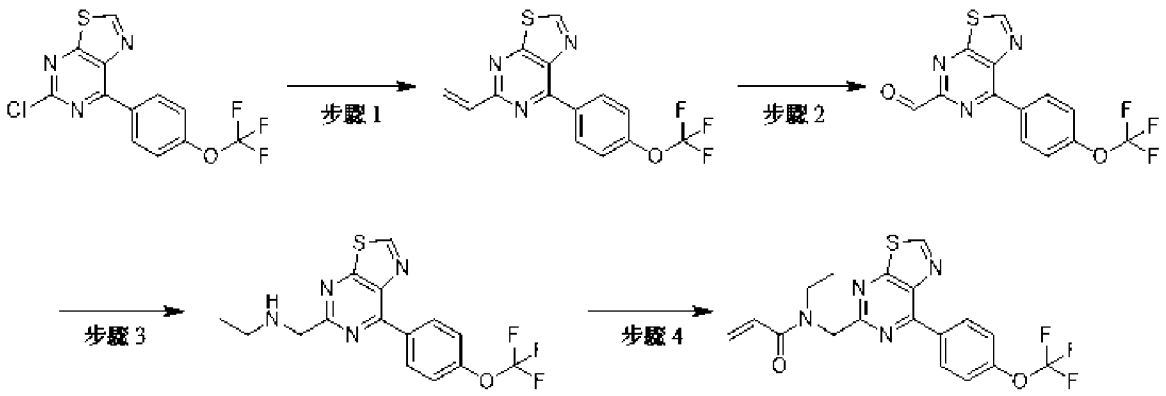
12；管柱：OD(250mm*30mm,10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B：15%；流速(ml/min)：70) 分離，以提供第一峰 *N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1R)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (35 mg, 34%) 及第二峰 *N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1*R*)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺 (30 mg, 30%)，兩者皆為白色固體。

【0980】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.4, Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 488.0 $(M+Na)^+$。

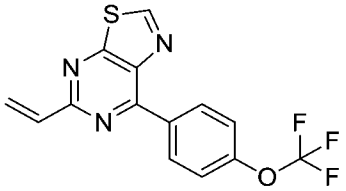
【0981】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.4, Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 488.0 $(M+Na)^+$。

實例 95（化合物 98）

***N*-乙基-*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺**

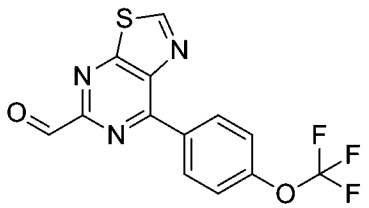


步驟 1：7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



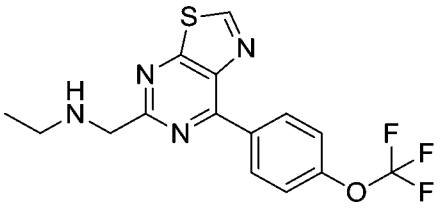
【0982】將 5-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (200 mg, 0.60 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (140 mg, 0.90 mmol)、Na_2CO_3 (128 mg, 1.21 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0.06 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 30 分鐘。將混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，並用水 (20 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (110 mg, 56%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.13 (s, 1H), 8.86 – 8.80 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 324.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲醛



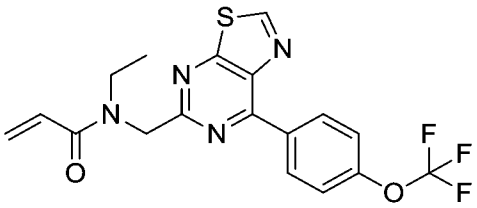
【0983】 於 0°C 向 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5-乙烯基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (110 mg, 0.34 mmol) 於 THF (4 mL) 及水 (0.50 mL) 中之溶液中添加 OsO_4 (10 mg, 0.04 mmol) 及 $NaIO_4$ (292 mg, 1.36 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。反應混合物用 Na_2SO_3 水溶液 (10 mL) 淬滅。所得混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (110 mg, 99%)。粗產物直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ：10.32 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H)。

步驟 3：*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)乙胺



【0984】 向乙胺鹽酸鹽 (81 mg, 1.0 mmol) 於 DCE (5 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.14 mL, 1.0 mmol)，然後添加 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲醛 (250 mg, 0.50 mmol) 及 FA (12 mg, 0.25 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時，然後將 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.75 mmol) 添加至其中。混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於 DCM 中之 10% 甲醇) 純化，以得到無色固體狀標題化合物 (160 mg, 90%)。LCMS (ESI)：*m/z* 355.1 $(M+H)^+$。

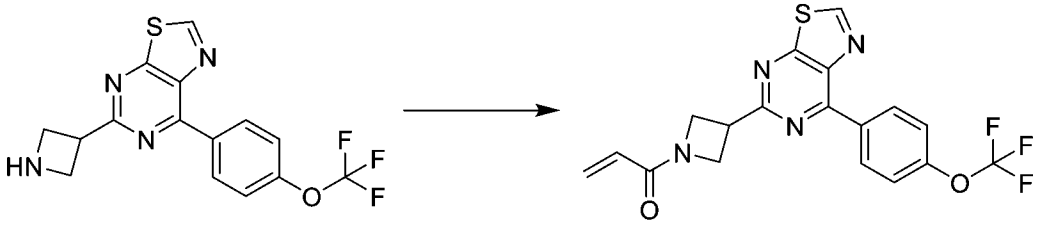
步驟 4：*N*-乙基-*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺



【0985】 於 0°C 向 *N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)乙胺 (160 mg, 0.45 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ (0.5 mL) 及丙烯醯氯 (49 mg, 0.54 mmol)，將所得混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈/水 (0.225%FA)-ACN，59% 至 89%) 純化，以得到無色固體狀標題化合物 (81.28 mg, 44%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 9.71, 9.68 (s，總計 1H), 8.82 - 8.77 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 6.90, 6.75 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.74, 5.56 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.05, 4.93 (s，總計 2H), 3.69, 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22, 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 409.0 $(M+H)^+$。

實例 96（化合物 99）

1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮

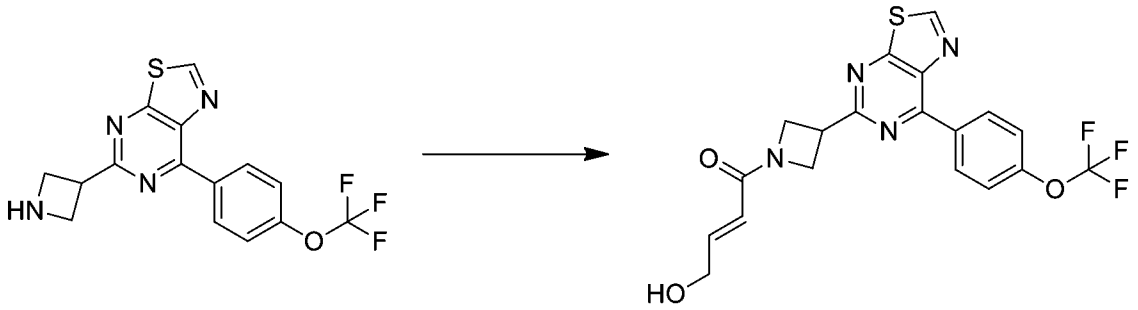


【0986】 於 0°C 向 5-(四氫吖唉-3-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (70 mg, 0.20 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ (0.2 mL) 及丙烯醯氯 (22 mg, 0.24 mmol)，將所得混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18

150*25mm*5um，乙腈/水 (FA)-ACN，56% 至 86%) 純化，以得到無色固體狀標題化合物 (29.28 mg, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.68 (s, 1H), 8.80 - 8.79 (s, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 6.40 - 6.38 (m, 1H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.71 - 4.31 (m, 5H)；LCMS (ESI)：*m/z* 406.9 $(M+H)^+$。

實例 97（化合物 100）

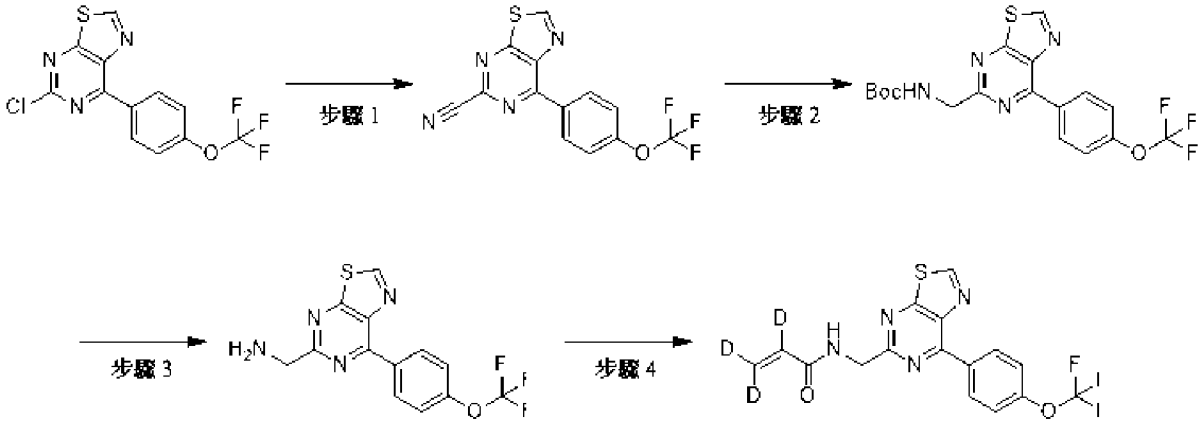
(*E*)-4-羥基-1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮



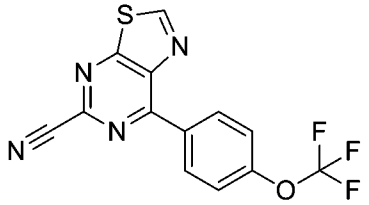
【0987】 將 5-(四氫吖唉-3-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (41 mg, 0.12 mmol)、(*E*)-4-羥基丁-2-烯酸(15 mg, 0.15 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (61 mg, 0.24 mmol) 於 DCM (20 mL) 及甲醇 (6 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋並用水 (15 mL) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，40% 至 70%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5.0 mg, 9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.69 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.19 (m, 1H), 5.07 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.25 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 437.0 $(M+H)^+$。

實例 98 (化合物 101)

***N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺-2,3,3-d_3**

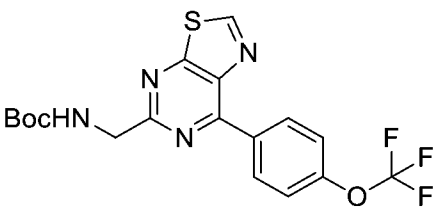


步驟 1：7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲腈



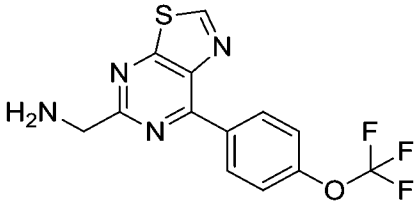
【0988】向 5-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (1.0 g, 3.01 mmol) 於 DMA (12 mL) 中之混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (349 mg, 0.30 mmol) 及 $Zn(CN)_2$ (1.42 g, 12.06 mmol)。將混合物於 180°C 在 MW 中攪拌 30 分鐘。反應用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋並用鹽水 (50 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (600 mg, 62%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.98 (s, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 323.1 $(M+H)^+$。

步驟 2：((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



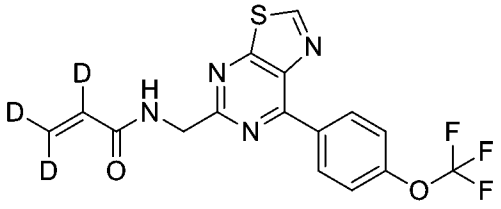
【0989】 向 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲腈 (300 mg, 0.93 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加 Boc_2O (1.22 g, 5.59 mmol) 及 Raney-Ni (1.0 g, 12.54 mmol)。將反應於室溫在 H_2 (15 psi) 下攪拌 1 天。過濾混合物並濃縮濾液。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (75 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 427.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲胺



【0990】 於 0°C 向 ((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (75 mg, 0.18 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之混合物中添加 TFA (0.3 mL)。於室溫攪拌溶液 1 小時。反應用氨 (1 mL) 淬滅。將混合物在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (57 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 327.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺-2,3,3-d_3

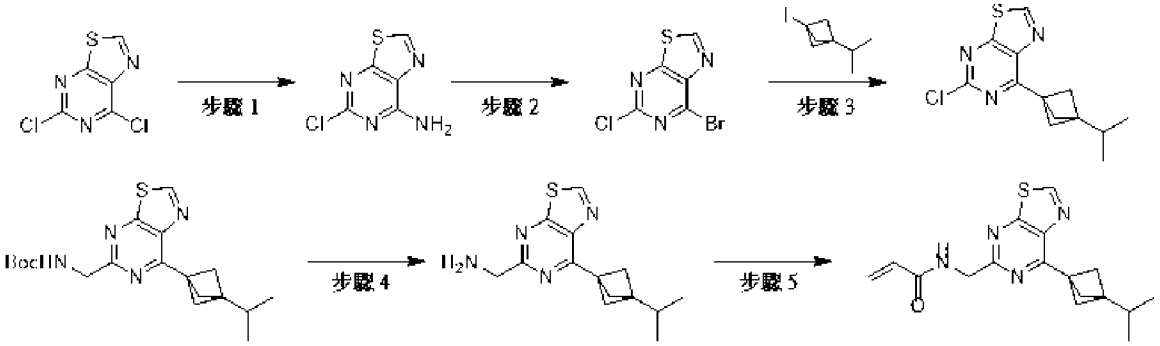


【0991】 於室溫向 (7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲胺 (57 mg, 0.17 mmol) 及 2,3,3-三氘丙-2-烯酸 (20 mg, 0.26 mmol) 於 DMF (1.5 mL)

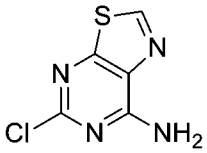
中之溶液中添加 HATU (150 mg, 0.39 mmol) 及 DIEA (0.14 mL, 0.79 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，49% 至 79% 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (22.65 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.69 (s, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 384.0 $(M+H)^+$。

實例 99（化合物 102）

***N*-((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺**



步驟 1：5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺



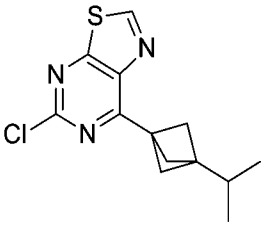
【0992】 於室溫向 5,7-二氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (2.0 g, 9.71 mmol) 於THF (30 mL) 中之溶液中添加 $NH_3{\cdot}H_2O$ (10 mL)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1.5 g， 83%)。LCMS (ESI)：m/z 187.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：7-溴-5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



【0993】 於室溫向 *t*-BuONO (0.96 mL, 8.04 mmol) 及 CuBr (2.31 g, 16.08 mmol) 於乙腈 (20 mL) 中之溶液中添加 5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺 (1.5 g, 8.04 mmol)，然後將反應於 60°C 攪拌 2 小時。將反應用水 (50 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。所得殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 30%)。LCMS (ESI)：*m/z* 249.9 $(M+H)^+$。

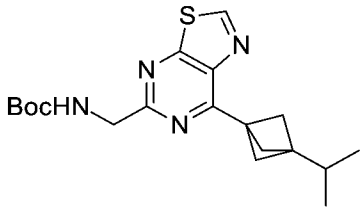
步驟 3：5-氯-7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶



【0994】 向 1-碘-3-異丙基雙環[1.1.1]戊烷 (142 mg, 0.60 mmol)、7-溴-5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (100 mg, 0.40 mmol) 於 DME (8 mL) 中之混合物中添加 Na_2CO_3 (106 mg, 1.0 mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (5 mg, 0.01 mmol) 及 TTMSS (120 mg, 0.48 mmol)。於室溫，在手套箱中，將 $NiCl_2$·glyme (9 mg, 0.04 mmol) 及 dtbbpy (16 mg, 0.06 mmol) 於 DME (2 mL) 中之溶液添加至該混合物中。將反應混合物在 Lumidox 篩選套組下於室溫攪拌 16 小時。溶液用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，70% 至 100% 水 $(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)$-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5 mg, 5%)。

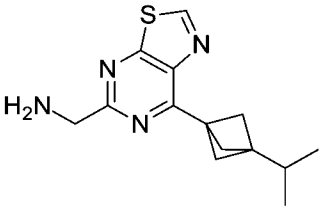
2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.06 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：m/z 280.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【0995】 將 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (542 mg, 2.27 mmol)、5-氯-7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (180 mg, 0.57 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (38 mg, 0.06 mmol) 及 Cs_2CO_3 (556 mg, 1.71 mmol) 於 1,4-二噁烷 (7 mL) 及水 (0.70 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 5 小時。混合物用水 (30 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (30 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。然後，殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (34 mg, 16%)。LCMS (ESI)：m/z 375.1 $(M+H)^+$。

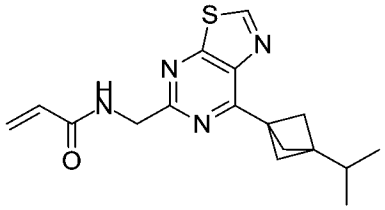
步驟 5：(7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲胺



【0996】 於室溫向 ((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (34 mg, 0.09 mmol) 於 DCM (2 mL) 之混合物中添加 TFA (0.2 mL)，將所得混合物於室溫攪拌 2 小時。反應用 $NH_3{\cdot}H_2O$ (1 mL) 淬

滅。將混合物在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (24 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 275.1 $(M+H)^+$。

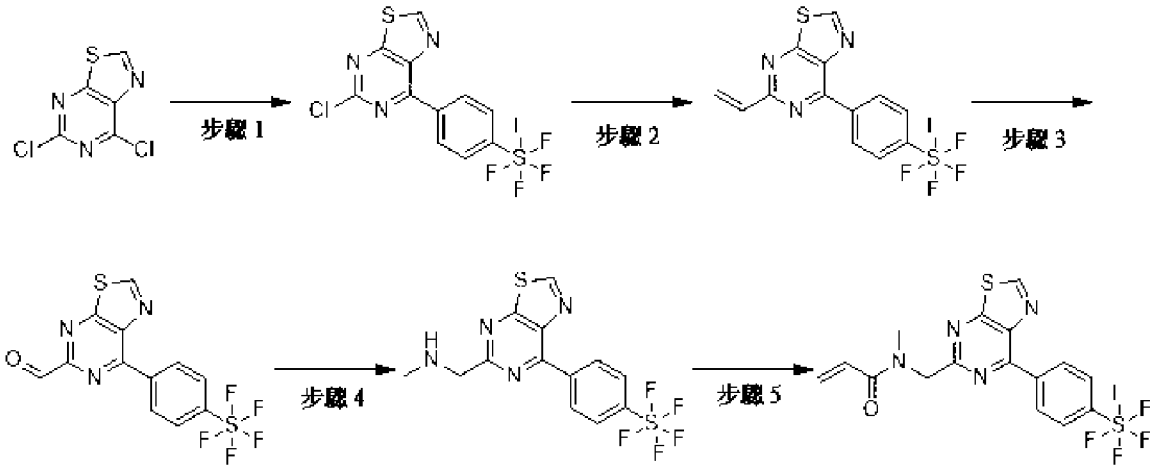
步驟 6：*N*-((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺



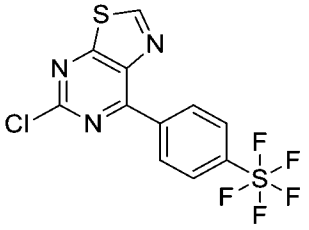
【0997】 於 0°C 向 (7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基)甲胺 (24 mg, 0.09 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (0.2 mL) 於 THF (2 mL) 中之混合物中添加丙烯醯氯 (9 mg, 0.10 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (5 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um，乙腈 50% - 80%/水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (6.8 mg, 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.53 (s, 1H), 8.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；LCMS (ESI)：*m/z* 328.9 $(M+H)^+$。

實例 100（化合物 103）

***N*-甲基-*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺**

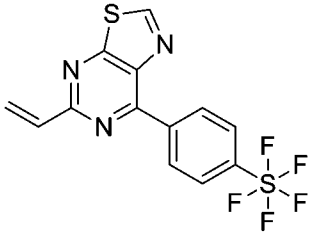


步驟 1：[4-(5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)苯基]-五氟-6-硫烷



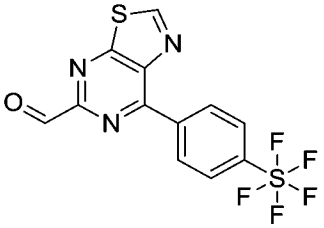
【0998】 向 K_3PO_4 (2.06 g, 9.71 mmol)、五氟-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-6-硫烷 (1.44 g, 4.37 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 5,7-二氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶 (1.0 g, 4.85 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (356 mg, 0.49 mmol)。將反應混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 3 小時。混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (100 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g, 61%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.23 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 373.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：五氟-[4-(5-乙烯基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)苯基]-6-硫烷



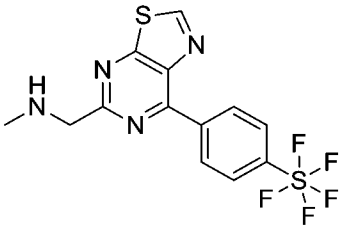
【0999】 將 [4-(5-氯噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)苯基]-五氟-6-硫烷 (500 mg, 1.34 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (309 mg, 2.01 mmol)、Na_2CO_3 (284 mg, 2.68 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (98 mg, 0.13 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 1 小時。將混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (300 mg, 61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.16 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 17.2, 10.4, Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.4, 2.0Hz, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 366.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲醛



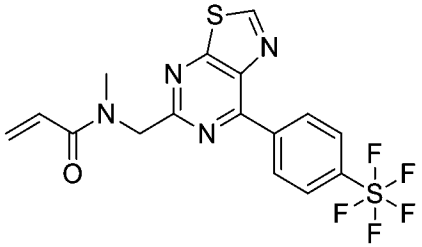
【1000】 於 0°C 向五氟-[4-(5-乙烯基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-基)苯基]-6-硫烷 (150 mg, 0.41 mmol) 於 THF (3 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液中添加 $NaIO_4$ (352 mg, 1.64 mmol) 及 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (31 mg, 0.08 mmol)。將反應於室溫攪拌 2.5 小時。反應混合物用 Na_2SO_3 水溶液 (50 mL) 淬滅。所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (90 mg, 60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 10.34 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

步驟 4：*N*-甲基-1-[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲胺



【1001】向甲胺鹽酸鹽 (33 mg, 0.49 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.48 mL, 3.46 mmol)、7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-甲醛 (90 mg, 0.25 mmol) 及一滴 HOAc。將反應溶液於室溫攪拌 1 小時。然後將 $NaBH(OAc)_3$ (78 mg, 0.37 mmol) 添加至其中。混合物於室溫攪拌 5 小時。將反應在真空下濃縮。將反應用水 (50 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機相用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (90 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 383.0 $(M+H)^+$。

步驟 5：*N*-甲基-*N*-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

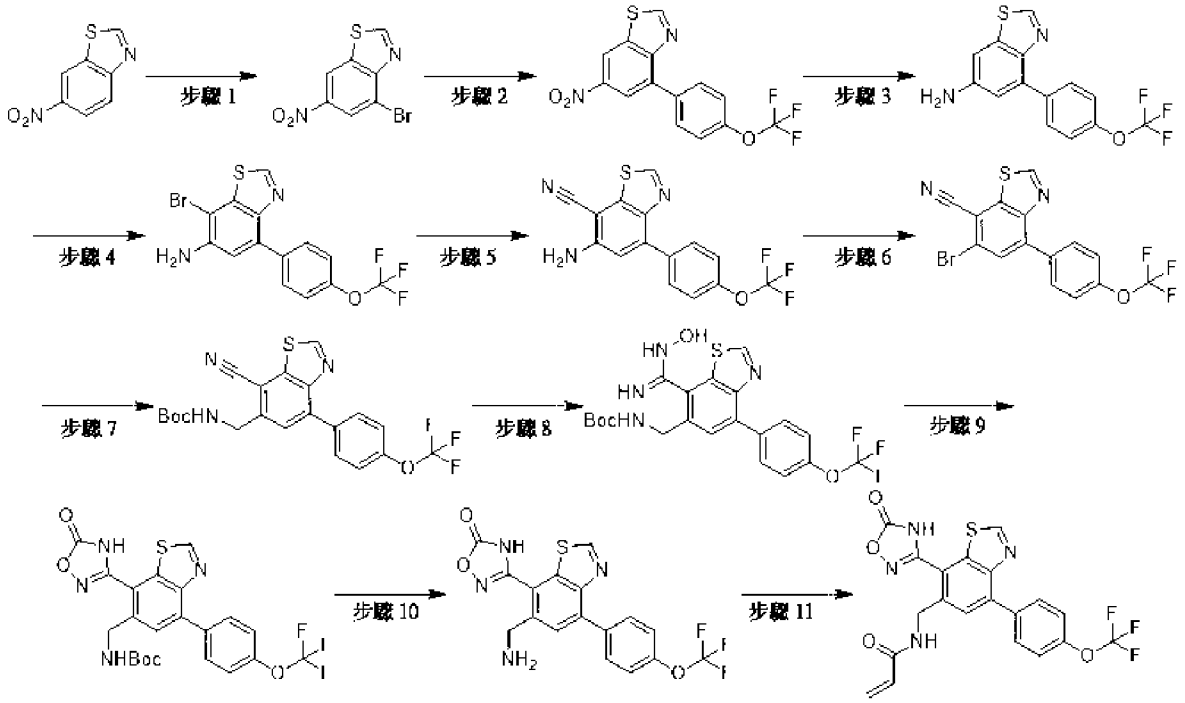


【1002】於 0°C 向 *N*-甲基-1-[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-5-基]甲胺 (80 mg, 0.21 mmol) 於 THF (2mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 及丙烯醯氯 (0.02 mL, 0.21 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225%- FA)-ACN，43% 至 72%) 純化，以得到白色

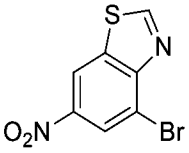
固體狀標題化合物 (29.64 mg, 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.74, 9.72 (s，總計 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.19 - 6.14 (m, 1H), 5.78 - 5.60 (m, 1H), 5.10, 4.99 (s，總計 2H), 3.31, 3.06 (s，總計 3H)；LCMS (ESI)：m/z 437.1 $(M+H)^+$。

實例 101（化合物 104）

***N*-((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**



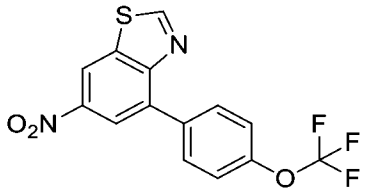
步驟 1：4-溴-6-硝基苯并[*d*]噻唑



【1003】 於 0°C 向 6-硝基苯并[*d*]噻唑 (10.0 g, 55.5 mmol) 於 H_2SO_4 (50 mL) 中之溶液中添加 NBS (10.87 g, 61.05 mmol)。然後將混合物於 60°C 攪拌 5 小時。將混合物用水 (500 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (1 L × 3) 萃取。將有機層用水 (500 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (50

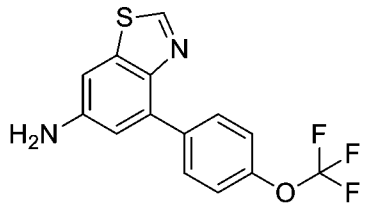
mL) 洗滌，以得到白色固體狀標題化合物 (10.0 g, 69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.37 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

步驟 2：6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑



【1004】將 4-溴-6-硝基苯并[*d*]噻唑 (4.90 g, 18.91 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (4.67 g, 22.7 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.38 g, 1.89 mmol) 及 K_2CO_3 (7.84 g, 56.74 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。在真空下濃縮反應混合物。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (5.0 g, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.32 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.13 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 341.0 $(M+H)^+$。

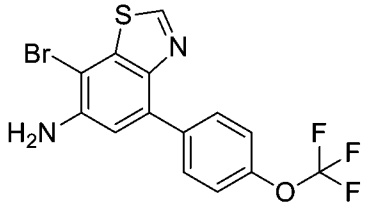
步驟 3：4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-胺



【1005】將 6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑 (5.0 g, 14.69 mmol) 及 10% Pd/C (1.56 g, 14.69 mmol) 於乙醇 (100 mL) 中之溶液在 H_2 (15 psi) 下於室溫攪拌 16 小時。過濾並濃縮反應混合物，以得到黃色固體狀標題化合物 (4.2 g, 92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.75 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.34 (d,

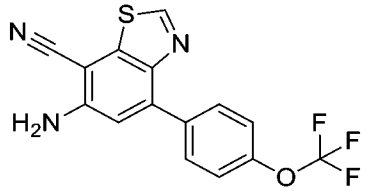
J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 311.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：7-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-胺



【1006】 於 0°C 向 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-胺 (4.2 g, 13.54 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之溶液中添加 NBS (2.41 g, 13.54 mmol)，將溶液於 0°C 攪拌 1 小時。將反應溶液濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上用 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 溶析進行純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.8 g, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.79 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.31 (s, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 389.0 $(M+H)^+$。

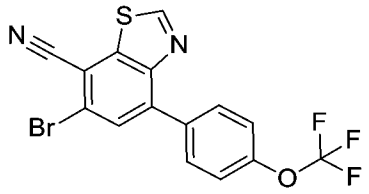
步驟 5：6-胺基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-甲腈



【1007】 將 7-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-胺 (2.0 g, 5.14 mmol)、*t*-BuXphos Pd G_3 (408 mg, 0.51 mmol) 及 $Zn(CN)_2$ (3.02 g, 25.69 mmol) 於 DMA (20 mL) 中之混合物於 135°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。將反應溶液用水 (200 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.3 g, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.82 (s, 1H),

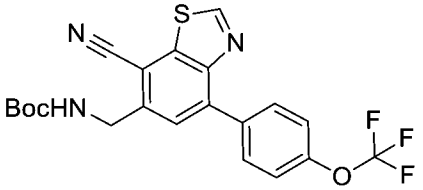
7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.74 (s, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 335.9 $(M+H)^+$。

步驟 6：6-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-甲腈



【1008】 於室溫向 CuBr (5.16 g, 35.76 mmol) 及 6-胺基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-甲腈 (6.0 g, 17.88 mmol) 於乙腈 (50 mL) 中之溶液中添加亞硝酸三級丁酯 (2.1 mL, 17.88 mmol)，然後將溶液於 60°C 攪拌 2 小時。將反應用水 (50 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5.0 g, 62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.06 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 398.8 $(M+H)^+$。

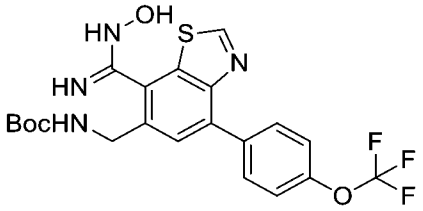
步驟 7：((7-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【1009】 將 6-溴-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-甲腈 (300 mg, 0.75 mmol)、Cs_2CO_3 (490 mg, 1.5 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (101 mg, 0.15 mmol) 及 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (446 mg, 2.25 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於室溫用 N_2 環境吹掃 3 分鐘。將混合

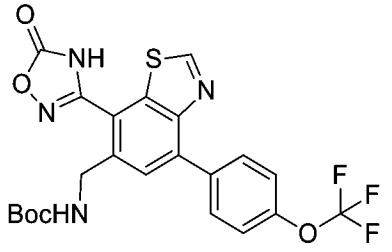
物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 12 小時。冷卻後，溶液用水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (200 mg, 59%)。LCMS (ESI)：*m/z* 472.0 $(M+Na)^+$。

步驟 8：((7-(*N*-羥基胺甲醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



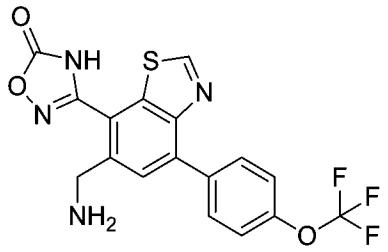
【1010】將 TEA (0.19 mL, 1.33 mmol)、羥胺鹽酸鹽 (46 mg, 0.67 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之混合物於室溫攪拌 15 分鐘，然後將 ((7-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.22 mmol) 添加至其中，將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。過濾反應並濃縮濾液。殘餘物用水 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (105 mg，粗製品)。粗製品將直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 483.0 $(M+H)^+$。

步驟 9：((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



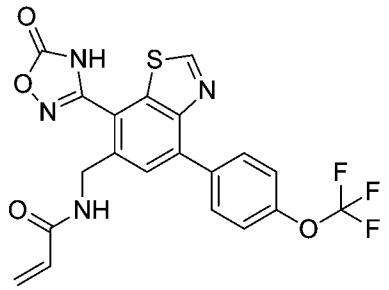
【1011】將 DBU (0.16 mL, 1.09 mmol) 及 ((7-(*N*-羥基胺甲醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (105 mg, 0.22 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之混合物於室溫攪拌 15 分鐘，然後將 CDI (353 mg, 2.18 mmol) 添加至其中，將混合物於室溫攪拌 1 小時。過濾反應並濃縮濾液。殘餘物用水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並且殘餘物藉由製備型 TLC (於 DCM 中之 10% 甲醇) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (80 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H) LCMS (ESI)：m/z 509.0 $(M+H)^+$。

步驟 10：3-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1012】將 ((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (80 mg, 0.16 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (6 mL) 中之混合物於室溫攪拌 1 小時。將混合物濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (82 mg, 粗製品)。粗製品直接用於下一步。

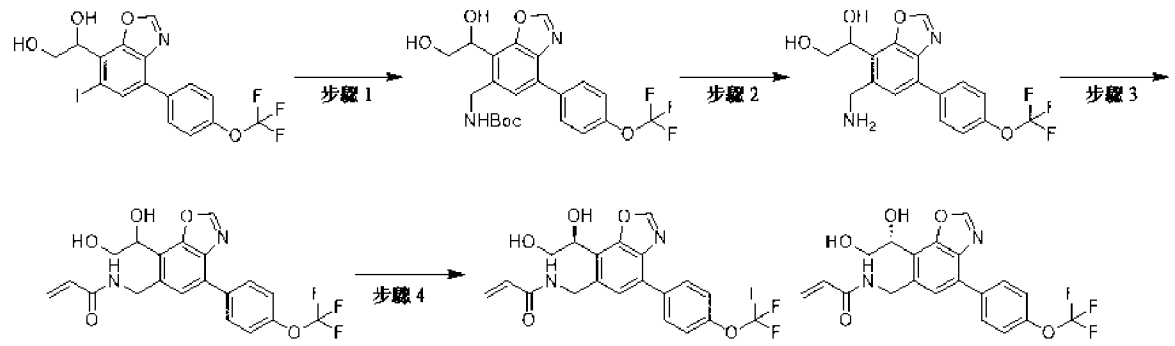
步驟 11：*N*-((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



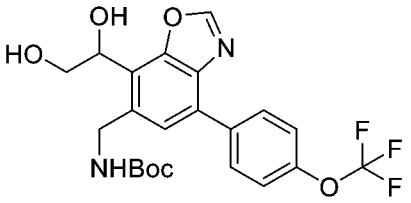
【1013】於 0°C 向 3-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噻唑-7-基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽 (82 mg, 0.16 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (0.4 mL) 於 THF (6 mL) 中之混合物中添加乙醯氯 (18 mg, 0.19 mmol)，將所得混合物於 0°C 攪拌1小時。反應用水 (10 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。殘留物藉由製備型 TLC (於 DCM 中之 5% 甲醇) 純化，以得到粗產物，其藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um；54% 至 84% 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (10.40 mg, 16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 13.29 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 463.0 $(M+H)^+$。

實例 102 (化合物 105) & 實例 103 (化合物 106)

(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

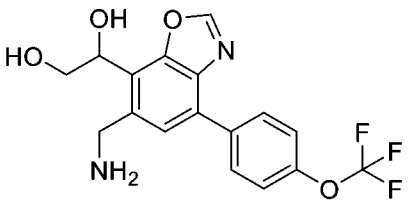


步驟 1：((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【1014】將 1-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 (200 mg, 0.52 mmol)、K_2CO_3 (647 mg, 4.69 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (370 mg, 1.56 mmol) 及 Sphos Pd G_2 (37 mg, 0.05 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 及水 (0.60 mL) 中之混合物用 N_2 環境吹掃 3 分鐘。將混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。冷卻後，將溶液濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (80 mg, 35%)。LCMS (ESI)：*m/z* 469.3 $(M+H)^+$。

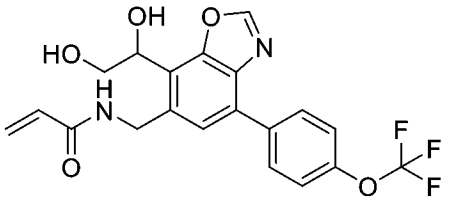
步驟 2：1-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1015】將 ((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (80 mg, 0.17 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (5 mL) 中之混

合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，以得到黃色固體狀粗製標題化合物 (60 mg, 粗製品)。粗產物直接使用。

步驟 3：*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1016】 於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽 (60 mg, 0.16 mmol) 於 THF (3 mL) 中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 mL) 及丙烯醯氯 (0.03 mL, 0.33 mmol)。將混合物於 0°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。溶液用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% EE (EtOH: 乙酸乙酯 = 1:3)) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (25.0 mg, 36 %)。LCMS (ESI)：*m/z* 405.2 $(M+H-18)^+$。

步驟 4：(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

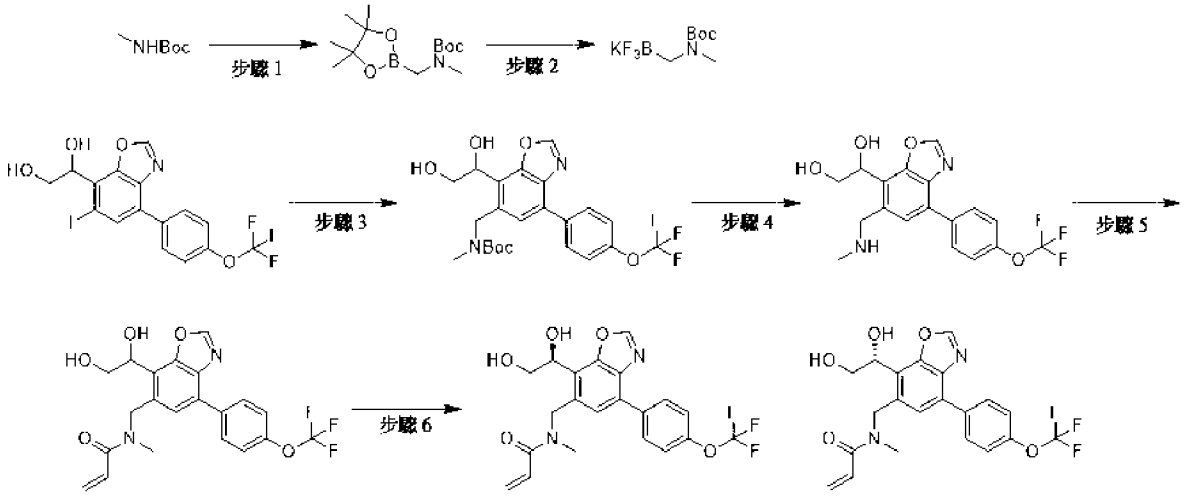
【1017】 *N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (25 mg, 0.059 mmol) 藉由 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm，10um)，Neu-MeOH，25%) 分離，以得到第一峰 (*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (10.49 mg, 42%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (6.36 mg, 25%)，兩者皆為白色固體。

【1018】第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.82 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 2H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 445.0 $(M+Na)^+$。

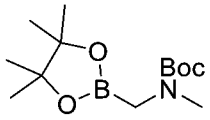
【1019】第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.82 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 2H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 445.0 $(M+Na)^+$。

實例 104 (化合物 107) & 實例 105 (化合物 108)

(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺

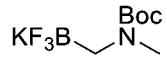


步驟 1：甲基((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



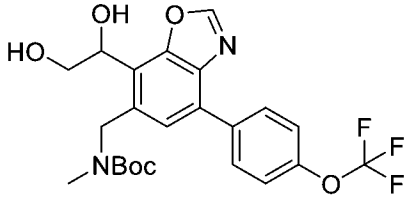
於 -78°C 向甲基胺甲酸三級丁酯 (1.0 g, 7.62 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物中逐滴添加 *n*-BuLi (3.66 mL，9.15 mmol，於己烷中之 2.5 mol/L 溶液)。攪拌 10 分鐘後，於 -78°C 添加 2-(碘甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (2.04 g, 7.62 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液。將所得混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到無色油狀標題化合物 (300 mg, 15%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.23 (s, 12H)。

步驟 2：(((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀



【1020】 向甲基((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (300 mg, 1.11 mmol) 於丙酮 (3 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液中添加 KHF_2 (259 mg, 3.32 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物凍乾，以得到白色固體狀粗製標題化合物 (270 mg, 粗製品)。粗產物直接用於下一步。

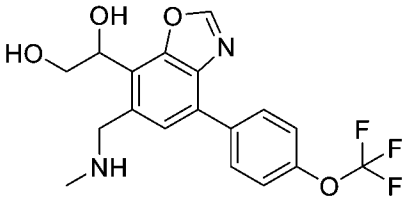
步驟 3：((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯



【1021】 將 1-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 (200 mg, 0.43 mmol)、Sphos Pd G_2 (30 mg, 0.04 mmol)、(((三級丁氧基羰

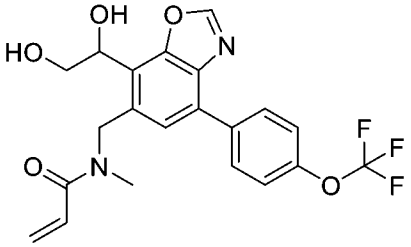
基)(甲基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (216 mg, 0.86 mmol) 及 K_2CO_3 (178 mg, 1.30 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物用 N_2 環境吹掃 3 分鐘。將混合物於 80°C 在 N_2 環境下攪拌 4 小時。冷卻後。反應混合物用水 (40 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (150 mg, 72%)。LCMS (ESI)：*m/z* 483.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：1-(6-((甲基胺基)甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1022】 將 ((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)(甲基)胺甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.41 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (3 mL) 中之混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (150 mg, 粗製品)。粗製品不經任何純化即直接使用。LCMS (ESI)：*m/z* 383.1 $(M+H)^+$。

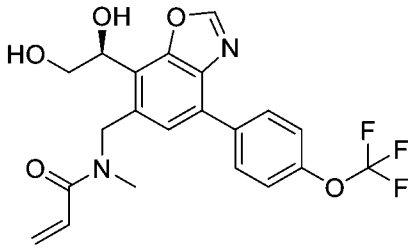
步驟 5：*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺

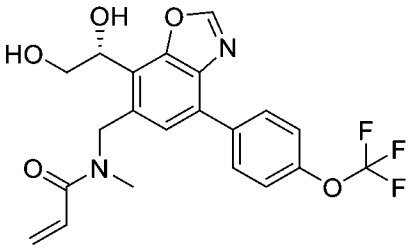


【1023】 於 0°C 向 1-(6-((甲基胺基)甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 2,2,2-三氟乙酸鹽 (150 mg, 0.39 mmol) 於 THF (3 mL)

中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1.0 mL) 及丙烯醯氯 (0.09 mL, 0.78 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。溶液用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Prime C18 150*30mm*5um，水 (NH4HCO3)-ACN，30% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (50 mg, 29%)。LCMS (ESI)：*m/z* 437.2 $(M+H)^+$。

步驟 6：(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺 & ®-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺





【1024】 *N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-*N*-甲基丙烯醯胺 (50 mg, 0.11 mmol) 藉由 SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm，10um)，Neu-MeOH，30%) 分離，以得到第一峰 (*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺 (11.25 mg, 23%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺 (11.09 mg, 22%)，兩者皆為白色固體。

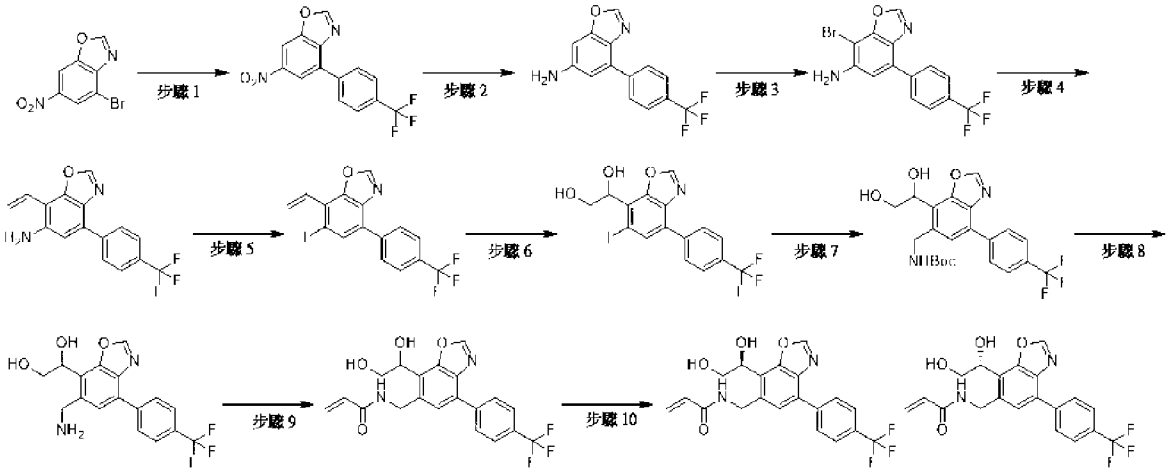
【1025】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.84, 8.83 (s，總計 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37, 7.16 (s，總計 1H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.56 (m, 2H), 5.28 - 5.14 (m,

1H), 5.11 - 4.86 (m, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.02, 2.98 (s，總計 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 459.0 $(M+Na)^+$。

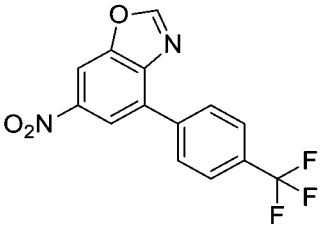
【1026】第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.84, 8.83 (s，總計 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37, 7.16 (s，總計 1H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.56 (m, 2H), 5.28 - 5.14 (m, 1H), 5.11 - 4.86 (m, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.02, 2.98 (s，總計 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 459.0 $(M+Na)^+$。

實例 106 (化合物 109) & 實例 107 (化合物 110)

(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



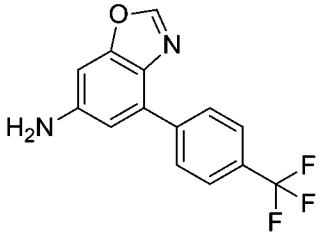
步驟 1：6-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑



【1027】將 (4-(三氟甲基)苯基)硼酸 (5.1 g, 26.75 mmol)、4-溴-6-硝基苯并[*d*]噁唑 (5.0 g, 20.58 mmol)、K_3PO_4 (7.12 g, 41.15 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (3.0 g,

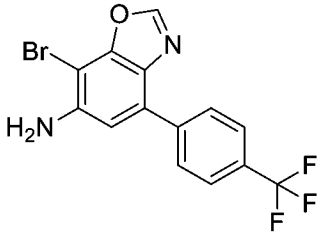
4.12 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 70°C 在 N_2 環境下攪拌 2 小時。將混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-5% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.6 g, 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.22 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

步驟 2：4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺



【1028】 向 6-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噻唑 (4.4 g, 14.28 mmol) 於乙醇 (30 mL) 中之溶液中添加 10% Pd/C (3.0 g, 2.86 mmol)，將混合物於室溫在 H_2 (15 psi) 下攪拌 15 小時。將混合物過濾並用甲醇洗滌，將溶液在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.2 g，55%)。LCMS (ESI)：*m/z* 278.8 $(M+H)^+$。

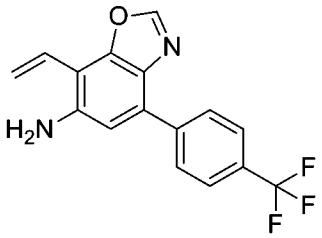
步驟 3：7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺



【1029】 在 0°C 向 4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-胺 (1.3 g, 4.74 mmol) 於二氯甲烷 (40 mL) 中之溶液中添加 NBS (0.8 g, 4.74 mmol)，將溶液於 0°C 攪拌 2 小時。溶液用水 (50 mL) 淬滅並用 DCM (50 mL × 3) 萃取，有機層

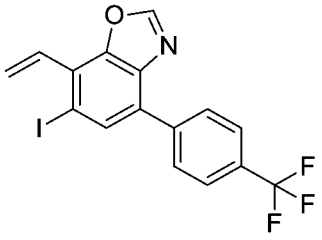
用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 5% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.1 g, 65%)。LCMS (ESI)：*m/z* 356.8 $(M+H)^+$。

步驟 4：4-(4-(三氟甲基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑-6-胺



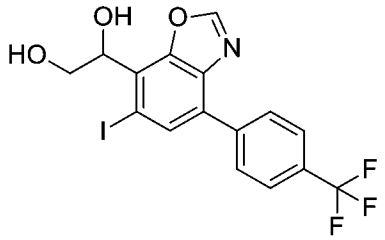
【1030】將 7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噻唑-6-胺 (1.1 g, 3.11 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷 (2.0 mL, 6.87 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (700 mg, 0.62 mmol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (40 mL) 稀釋並用飽和鹽水 (20 mL × 3) 及 KF 溶液 (30 mL) 洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (660 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 18.0, 11.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 18.0, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.54 (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 304.9 $(M+H)^+$。

步驟 5：6-碘-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑



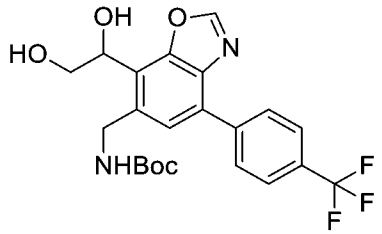
【1031】 於 0°C 向 4-(4-(三氟甲基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑-6-胺 (330 mg, 1.08 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之溶液中添加 6 M HCl (0.36 mL)，並將混合物於 0°C 攪拌 15 分鐘，然後於 0°C 將於水 (5 mL) 之 $NaNO_2$ (7 mg，1.14 mmol) 添加至其中。然後將溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後於 0°C 逐滴添加於水 (5 mL) 中之 KI (360 mg, 2.17 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 15 分鐘，反應混合物用冷水 (50 mL) 淬滅，用飽和 $Na_2S_2O_3$ (50 mL) 洗滌並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 3% 乙酸乙酯) 純化，以得到標題化合物 (150 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.92 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。

步驟 6：1-(6-碘-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇



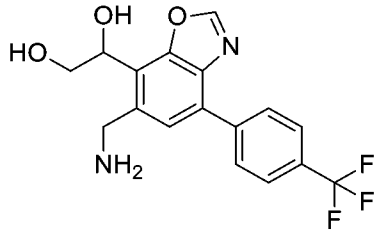
【1032】 於室溫向 6-碘-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑 (150 mg, 0.36 mmol) 及 $K_2OsO_4.2H_2O$ (13 mg, 0.04 mmol) 於 THF (6 mL) 及水 (1.2 mL) 中之溶液中添加 NMO (55 mg，0.47 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，並用水 (20 mL) 及 $Na_2S_2O_3$ 溶液 (20 mL) 洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (100 mg, 62%)。LCMS (ESI)：m/z 450.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



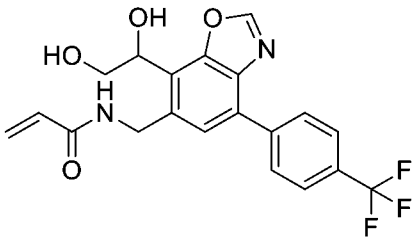
【1033】將 1-(6-碘-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 (300 mg, 0.67 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (475 mg, 2.00 mmol)、K_2CO_3 (554 mg, 4.01 mmol) 及 Sphos Pd G_2 (48 mg, 0.07 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (3 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 4 小時。混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 及水 (20 mL × 2) 稀釋。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於石油醚中之 60% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (210 mg, 69%)。LCMS (ESI)：*m/z* 475.2 $(M+Na)^+$。

步驟 8：1-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇



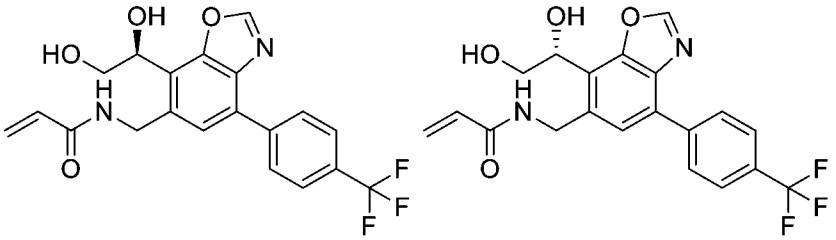
【1034】於 0°C 向 ((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (210 mg, 0.46 mmol) 於二氯甲烷 (6 mL) 中之混合物中添加 2,6-二甲基吡啶 (149 mg, 1.39 mmol) 及三甲基矽烷基三氟甲磺酸酯 (620 mg, 2.79 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 3 小時。將混合物在真空下濃縮，以得到標題化合物 (163 mg，粗製品)。粗製化合物直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 353.0 $(M+H)^+$。

步驟 9：*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1035】 於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙烷-1,2-二醇 (190 mg, 0.41 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 及丙烯醯氯 (0.05 mL, 0.65 mmol)。然後將反應於 0°C 攪拌 30 分鐘。將反應用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (石油醚: 乙酸乙酯: 乙醇 = 8:3:1) 純化，以得到棕色固體狀標題化合物 (50 mg, 23%)。LCMS (ESI)：*m/z* 428.9 $(M+Na)^+$。

步驟 10：(*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1036】 *N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (50 mg, 0.12 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-22；管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm，10um)；條件：0.1% NH_3H_2O MEOH；起始 B：25%；流速 (mL/min)：60) 分離，以得到第一峰 (*S*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-

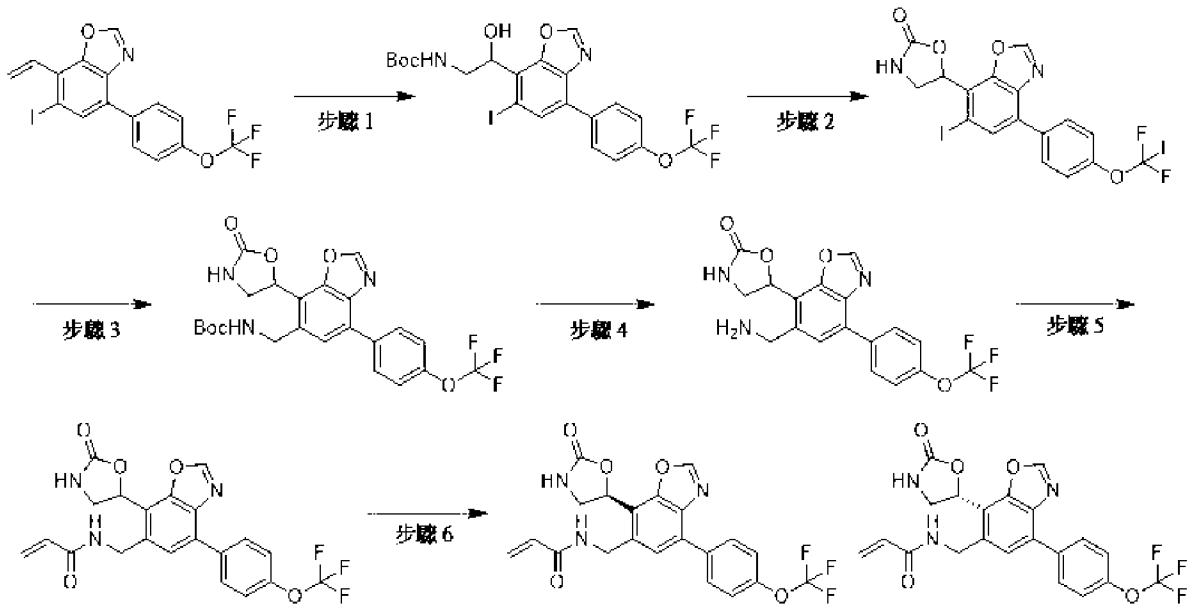
4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (10.90 mg, 44%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (8.90 mg, 32%)，兩者皆為白色固體。

【1037】第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.84 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 6.0 Hz,1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.61 (m, 2H), 5.20 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 429.2 $(M+Na)^+$。

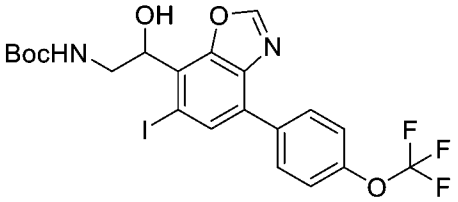
【1038】第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.84 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 6.0 Hz,1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.61 (m, 2H), 5.20 - 5.18 (m, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 429.2 $(M+Na)^+$。

實例 108 & (化合物 111) 實例 109 (化合物 112)

(*S*)-*N*-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



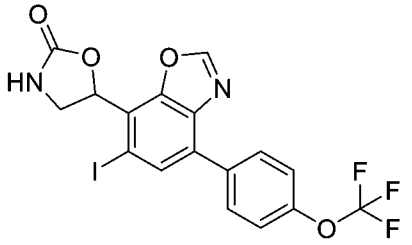
步驟 1：(2-羥基-2-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙基)胺甲酸三級丁酯



【1039】將胺甲酸三級丁酯 (816 mg, 6.96 mmol) 及 1M 氫氧化鈉 (6.96 mL, 6.96 mmol) 於丙-1-醇 (5 mL) 中之溶液於室溫攪拌 5 分鐘。然後向其中添加次氯酸三級丁酯 (0.78 mL, 6.96 mmol)，並將反應溶液於室溫攪拌 4 分鐘。然後將該反應置於冰浴中。依序添加於丙-1-醇 (5 mL) 中之 $(DHQD)_2PHAL$ (109 mg, 0.14 mmol) 及 $(DHQ)_2PHAL$ (109 mg, 0.14 mmol) 及於丙-1-醇 (5 mL) 中之 6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-乙烯基苯并[*d*]噁唑 (1.0 g, 2.32 mmol)，然後將溶液攪拌 6 分鐘。於 0°C 將 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (35 mg, 0.09 mmol) 直接添加至溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物用飽和 Na_2SO_3 溶液 (5 mL) 淬滅。所得溶液用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 及水 (35 mL × 2) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃

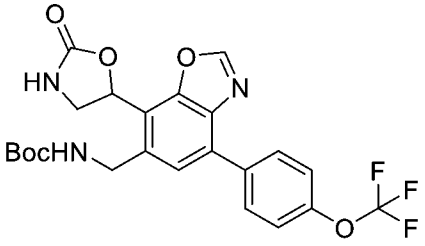
縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (560 mg, 42%)。LCMS (ESI)：*m/z* 465.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：5-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)噁唑啶-2-酮



【1040】 與室溫向 (2-羥基-2-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)乙基)胺甲酸三級丁酯 (560 mg, 0.99 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中之溶液中添加於甲苯 (5 mL) 中之雙(三氯甲基)碳酸酯 (442 mg, 1.49 mmol)，歷時 2 分鐘。然後將溶液於 80°C 下攪拌 16 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (310 mg, 64%)。2D-NMR 證實該化合物。LCMS (ESI)：*m/z* 491.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



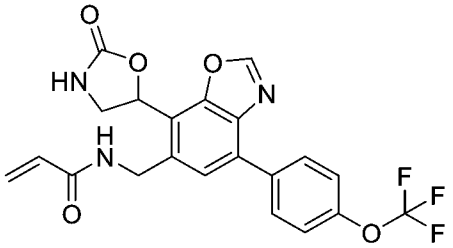
【1041】 將 5-(6-碘-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)噁唑啶-2-酮 (150 mg, 0.31 mmol)、(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (145 mg, 0.61 mmol)、Cs_2CO_3 (199 mg, 0.61 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (20 mg, 0.03 mmol) 於甲苯 (3 mL) 及水 (0.20 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 4 小

時。混合物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL × 3) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於石油醚中之 60% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (40 mg, 27%)。LCMS (ESI)：*m/z* 494.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：5-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)噁唑啶-2-酮

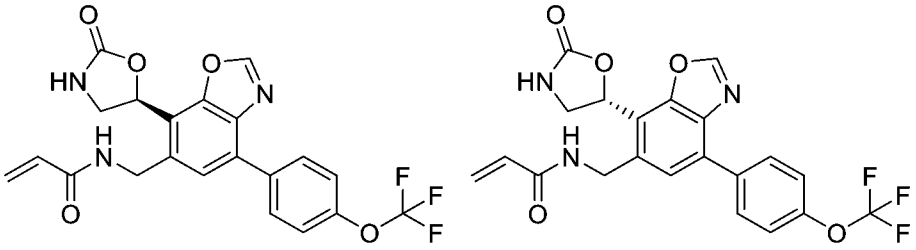
【1042】將 ((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (140 mg, 0.28 mmol)、2,6-二甲基吡啶 (0.1 mL, 0.85 mmol) 及 TMSOTf (0.31 mL, 1.7 mmol) 之混合物於 0°C 攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，以得到棕色固體狀標題化合物 (110 mg, 粗製品)。粗產物直接用於下一步。LCMS (ESI)：*m/z* 394.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：*N*-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1043】於 0°C 向 5-(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)噁唑啶-2-酮 (110 mg, 0.28 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 mL) 於 THF (3 mL) 中之混合物中添加溶丙烯酸酐 (0.06 mL, 0.56 mmol)。將混合物在 N_2 環境下於 0°C 攪拌 2 小時。溶液用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (NH_4HCO_3)-ACN，30% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (50 mg, 40%)。LCMS (ESI)：*m/z* 448.1 $(M+H)^+$。

步驟 6：(*S*)-*N*-((7-(2-側氧喎唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]喎唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((7-(2-側氧喎唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]喎唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



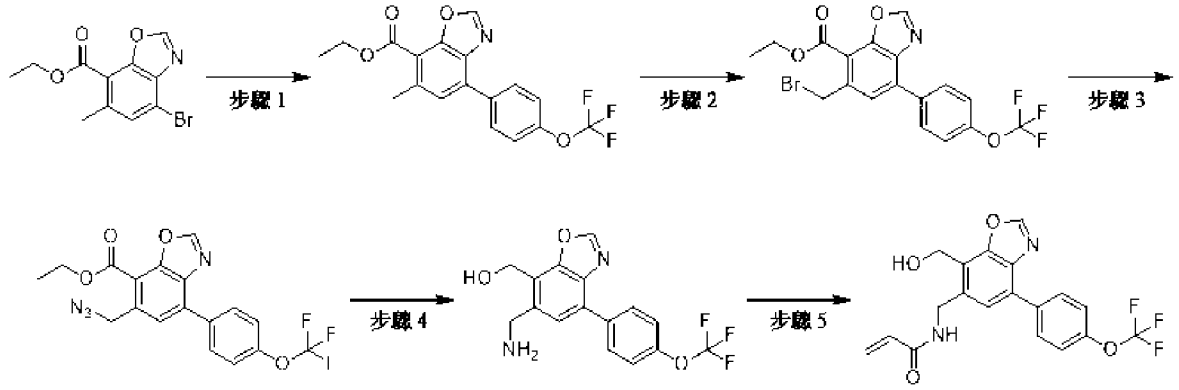
【1044】 *N*-((7-(2-側氧喎唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]喎唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (50 mg, 0.11 mmol) 藉由 SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10um)，0.1% NH_3H_2O ETOH，50%) 分離，以得到第一峰 (*S*)-*N*-((7-(2-側氧喎唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]喎唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (22.7 mg, 45%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((7-(2-側氧喎唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]喎唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (22.03 mg, 44%)，兩者皆為白色固體。

【1045】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.24 - 6.10 (m, 3H), 5.62 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 470.0 $(M+Na)^+$。

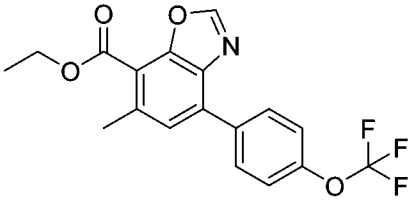
【1046】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.24 - 6.10 (m, 3H), 5.62 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 470.0 $(M+Na)^+$。

實例 110（化合物 113）

***N*-((7-(羥基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**

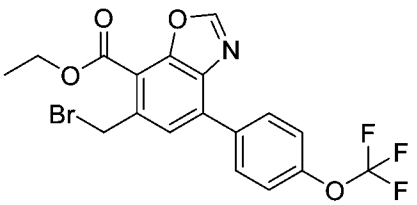


步驟 1：6-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



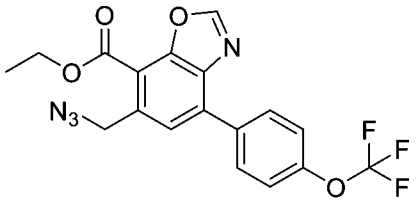
【1047】將 4-溴-6-甲基苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (7.0 g, 24.64 mmol), K_3PO_4 (10.46 g, 49.28 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (7.61 g, 36.96 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.8 g, 2.46 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 及水 (5 mL) 中之溶液於 90°C 在 N_2 環境下攪拌 3 小時。混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (500 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (7.5 g, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.18 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 366.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：6-(溴甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



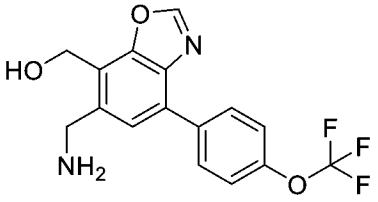
【1048】 於 0°C 向 6-(溴甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (2.0 g, 5.47 mmol) 於 CCl_4 (20 mL) 中之混合物中添加 AIBN (180 mg, 1.09 mmol) 及 NBS (1.17 g, 6.57 mmol)。將反應於 80°C 攪拌 16 小時。將混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (2.2 g, 91%)。LCMS (ESI)：*m/z* 444.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：6-(疊氮基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



【1049】 於室溫向 6-(溴甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (2.2 g, 4.95 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之混合物中添加 NaN_3 (330 mg, 5.08 mmol)。然後將反應於室溫攪拌 16 小時。反應溶液用水 (200 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (2.0 g, 99%)。LCMS (ESI)：*m/z* 407.1 $(M+H)^+$。

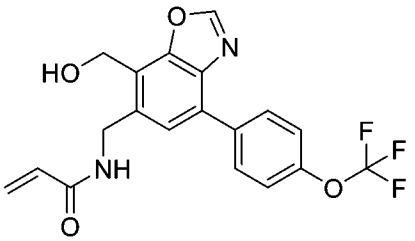
步驟 4：(6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)甲醇



【1050】 於 0°C 向 6-(疊氮基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (500 mg, 1.23 mmol) 於在THF (20 mL) 中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (0.49 mL，1.23 mmol，於 THF 中之 2.5 M 溶液)。然後將反應於 0°C 攪拌 1 小時。反應用水 (1 mL) 及 NaOH 水溶液 (1 mL, 2M) 淬滅。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃

縮，以得到棕色油狀標題化合物 (400 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 339.1 $(M+H)^+$。

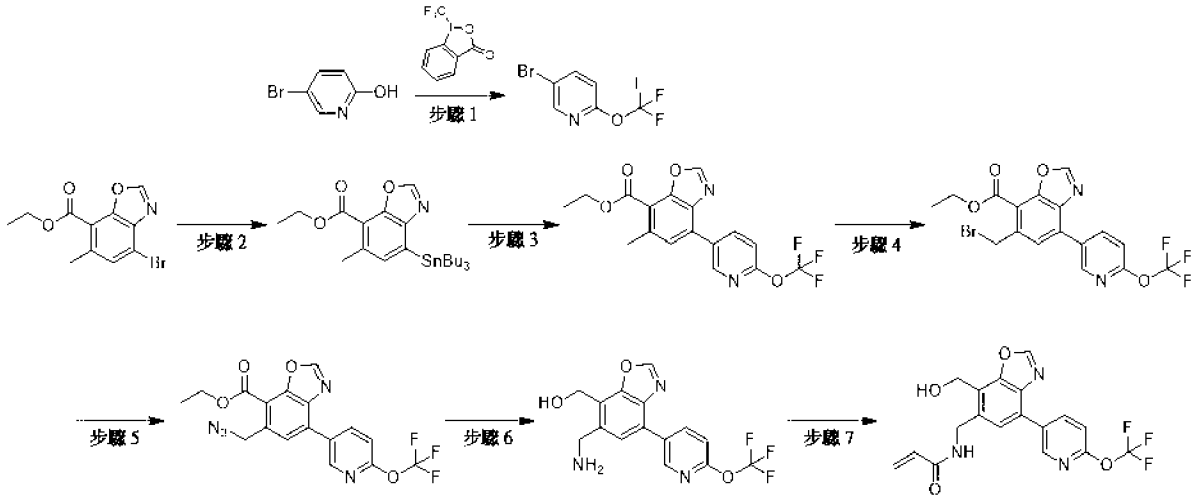
步驟 5：*N*-((7-(羥基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



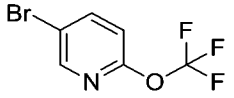
【1051】 於 0°C 向 (6-(胺基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[*d*]噁唑-7-基)甲醇 (400 mg, 1.18 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (107 mg, 1.18 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，並用水 (30 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 35% 乙酸乙酯/EtOH(3/1)) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (80 mg, 17%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.85 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 414.9 $(M+Na)^+$。

實例 111（化合物 114）

***N*-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**

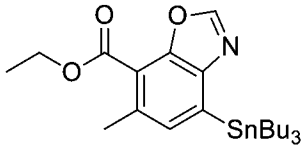


步驟 1：5-溴-2-(三氟甲氧基)吡啶



【1052】 於室溫向 1-三氟甲基-1,2-苯并碘雜氧雜環戊-3-(1*H*)-酮 (35.0 g, 110.74 mmol) 於 $MeNO_2$ (580 mL) 中之溶液中添加 5-溴吡啶-2-醇 (57.82 g, 332.30 mmol)。將溶液於 100°C 在 N_2 環境攪拌 5 小時。將反應混合物濃縮，並且殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (100% 石油醚) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (3.8 g, 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

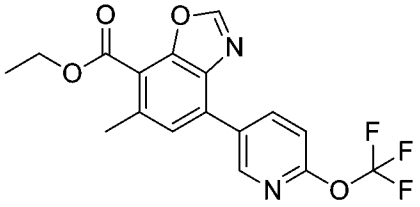
步驟 2：6-甲基-4-(三丁基甲錫烷基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



【1053】 將 4-溴-6-甲基苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (3.0 g, 10.56 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (741 mg, 1.06 mmol) 及 1,1,1,2,2,2-六丁基二錫烷 (6.94 mL, 13.73 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時。混合物用水 (300 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。有機層用水 (300 mL ×

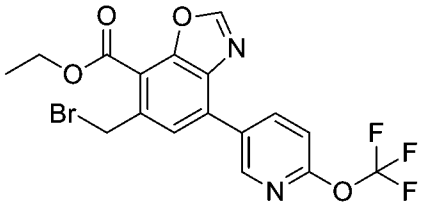
3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 15% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (3.8 g, 73%)。

步驟 3：6-甲基-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



【1054】 將 6-甲基-4-(三丁基甲錫烷基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (1.5 g, 3.03 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (213 mg, 0.30 mmol)、CsF (1.36 g, 9.1 mmol)、CuCl (30 mg, 0.30 mmol) 及 5-溴-2-(三氟甲氧基) 吡啶 (881 mg, 3.64 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 環境下攪拌 16 小時.混合物用水 (100 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。有機層用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.0 g, 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 367.1 $(M+H)^+$。

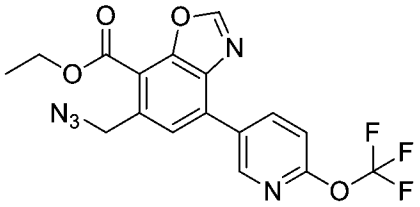
步驟 4：6-(溴甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



【1055】 於 0°C 向 6-甲基-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (900 mg, 2.46 mmol) 於 CCl_4 (10 mL) 中之混合物中添加 AIBN (80 mg, 0.49 mmol) 及 NBS (524 mg, 2.95 mmol)。將反應溶液於 80°C 攪拌 16 小時。將

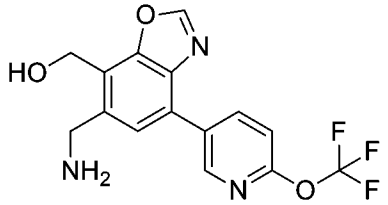
溶液濃縮。殘餘物藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (900 mg, 82%)。LCMS (ESI)：*m/z* 445.0 $(M+H)^+$。

步驟 5：6-(疊氮基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯



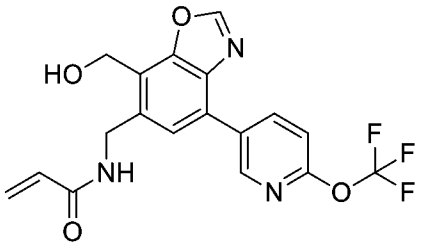
【1056】 於室溫向 6-(溴甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (500 mg, 1.12 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物中添加 NaN_3 (80 mg, 1.24 mmol)。然後將反應於室溫攪拌 16 小時。反應溶液用水 (200 mL) 淬滅，於乙酸乙酯 (300 mL) 中萃取，經 MgSO4 乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (0.40 g, 87%)。LCMS (ESI)：*m/z* 408.1 $(M+H)^+$。

步驟 6：(6-(胺甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-基)甲醇



【1057】 於 0°C 向 6-(疊氮基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-甲酸乙酯 (100 mg, 0.25 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (0.22 mL，0.54 mmol，於 THF 中之 2.5 mol/L 溶液)。然後將反應於 0°C 攪拌 1 小時。反應用水 (1 mL) 及飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 mL) 淬滅。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到棕色液體狀標題化合物 (80 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 340.1 $(M+H)^+$。

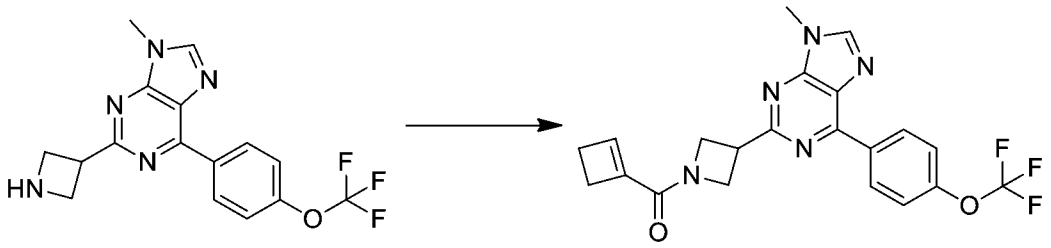
步驟 7：*N*-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1058】 於 0°C 向 (6-(胺基乙基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[*d*]噁唑-7-基)甲醇 (80 mg, 0.24 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 mL) 及丙烯醯氯 (25 mg, 0.28 mmol)。然後將反應於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (100 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 並藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (NH_4HCO_3)-ACN，30% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (6.28 mg, 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.39 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 416.0 $(M+Na)^+$。

實例 112（化合物 115）

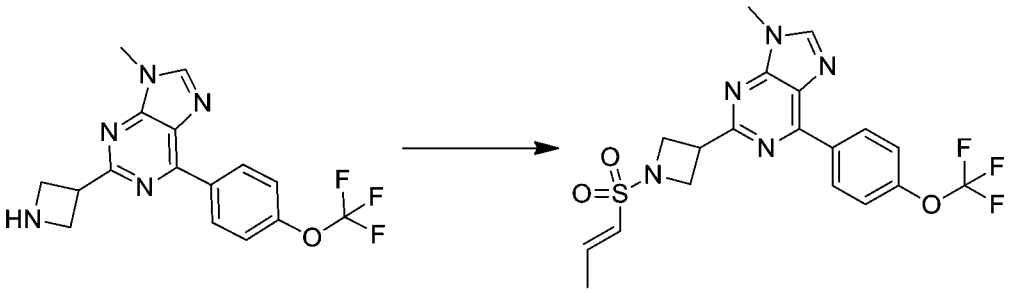
環丁-1-烯-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮



【1059】於 0°C 向 HATU (253 mg, 0.67 mmol) 及 DIPEA (115 mg, 0.89 mmol) 及環丁-1-烯-1-甲酸 (65 mg, 0.67 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (155 mg, 0.44 mmol)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用 H_2O (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (10 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (FA)-ACN，50% 至 80%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (62.8 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 430.0 $(M+H)^+$。

實例 113（化合物 116）

(*E*)-9-甲基-2-(1-(丙-1-烯-1-基磺醯基)四氫吖唉-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤

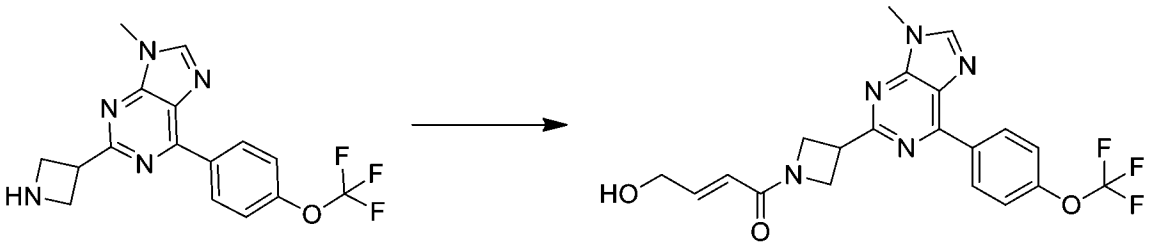


【1060】將 TEA (130 mg, 1.29 mmol) 及 (*E*)-丙-1-烯-1-磺醯氯 (72 mg, 0.52 mmol) 及 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (150 mg,

0.43 mmol) 於 DMF (1.5 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用 H_2O (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (10 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (FA)-ACN，49% 至 79%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (23.3 mg, 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.73 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 1.91 (d, J = 5.6 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 453.9 $(M+H)^+$。

實例 114（化合物 117）

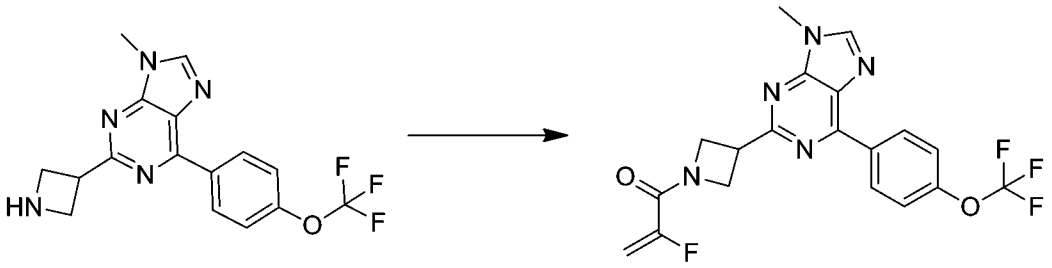
(*E*)-4-羥基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮



【1061】 於室溫向 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (190 mg, 0.54 mmol)、(*E*)-4-羥基丁-2-烯酸 (67 mg, 0.65 mmol) 及 DIPEA (0.28 mL, 1.63 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (414 mg, 1.09 mmol)，將所得溶液於室溫攪拌 2 小時。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 37% 至 67% / 水 (0.225% FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (42.8 mg, 18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.23 - 6.19 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 434.0 $(M+H)^+$。

實例 115（化合物 118）

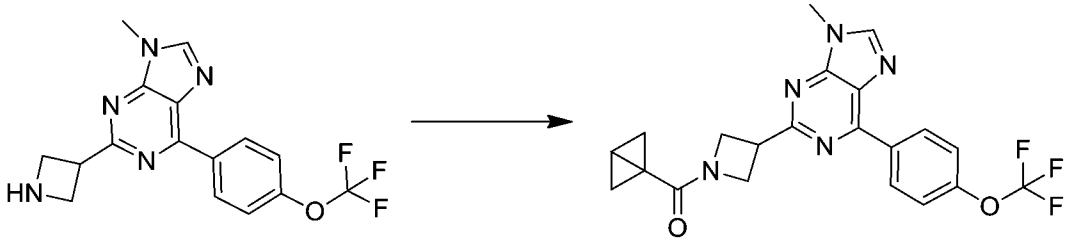
2-氟-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮



【1062】 於 0°C 向 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (200 mg, 0.57 mmol)、2-氟丙烯酸 (62 mg, 0.69 mmol) 及 DIEA (0.3 mL, 1.72 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加 HATU (435 mg, 1.15 mmol)，將所得溶液於室溫攪拌 2 小時。所得溶液藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 37% 至 67% / 水 (0.225% FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (50.1 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (dd, J = 48.4, 3.6 Hz, 1H, 1H), 5.33 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 421.9 $(M+H)^+$。

實例 116（化合物 119）

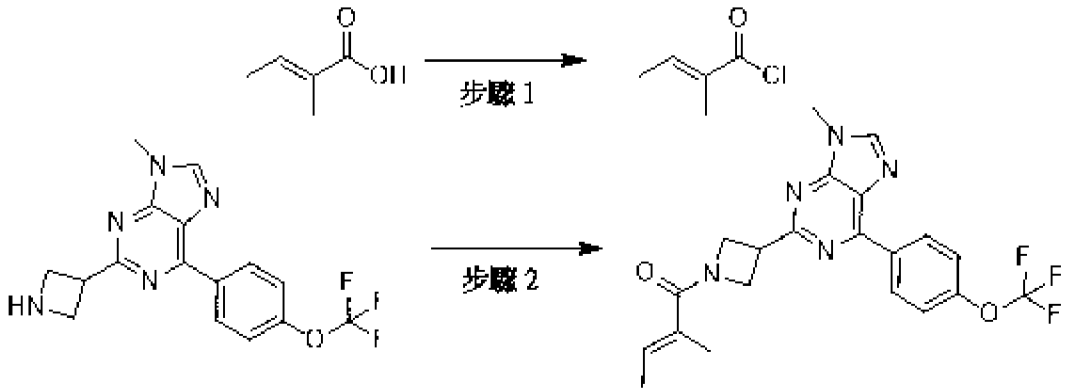
雙環[1.1.0]丁-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮



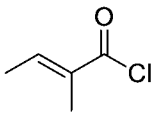
【1063】於 0°C 向經攪拌的 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (80 mg, 0.23 mmol) 及 DIPEA (89 mg, 0.69 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加雙環[1.1.0]丁-1-甲酸 4-硝基苯酯 (61 mg, 0.27 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 3% 甲醇) 純化，然後藉由製備型 TLC (於二氯甲烷中之 5% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (48 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 1.04 - 1.02 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 430.1 $(M+H)^+$。

實例 117（化合物 120）

(*E*)-2-甲基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮

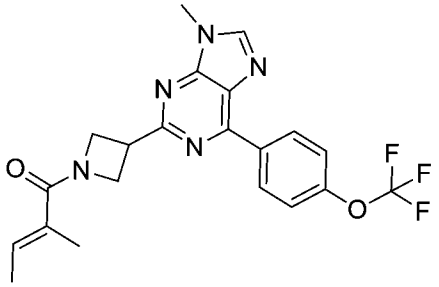


步驟 1：(*E*)-2-甲基丁-2-烯醯氯



【1064】將 (*E*)-2-甲基丁-2-烯酸 (800 mg, 7.99 mmol) 於 $SOCl_2$ (10 mL, 7.99 mmol) 中之溶液於 100°C 攪拌 1 小時。將混合物濃縮，以得到無色油狀標題化合物 (940 mg，粗製品)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

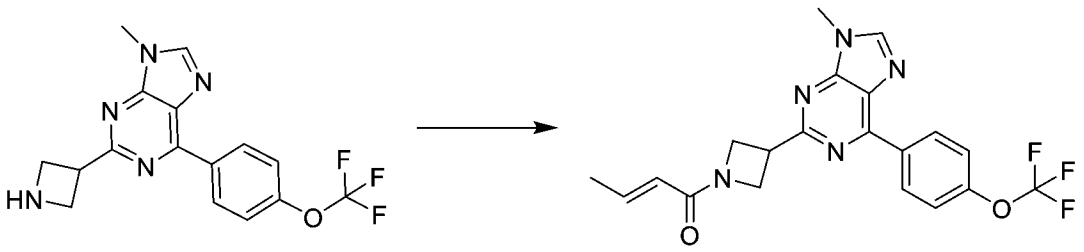
步驟 2：(*E*)-2-甲基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮



【1065】 於 0°C 向 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (150 mg, 0.43 mmol) 及 DIPEA (0.45 mL, 2.58 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中逐滴添加 (*E*)-2-甲基丁-2-烯醯氯 (204 mg, 1.72 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 2 小時。混合物用甲醇 (0.5 mL) 淬滅並濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 3% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (95 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 - 8.92 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 4.68 - 4.25 (m, 4H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 432.0 $(M+H)^+$。

實例 118（化合物 121）

(*E*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮

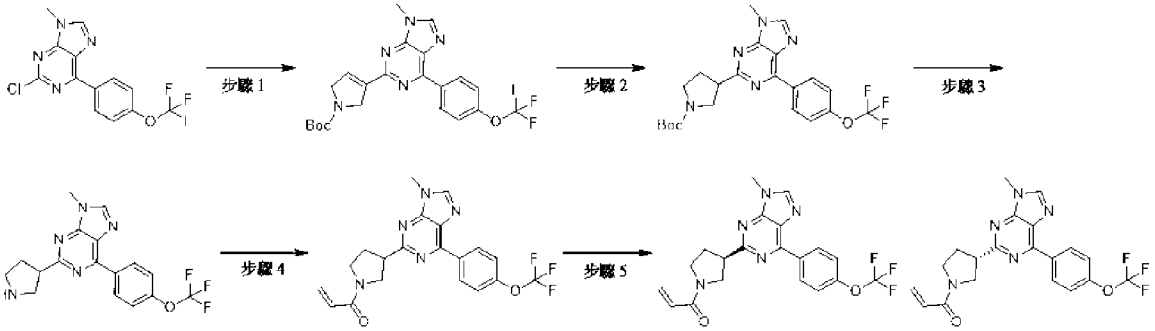


【1066】 於 0°C 向 2-(四氫吖唉-3-基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (90 mg, 0.26 mmol)、(*E*)-丁-2-烯酸 (97 mg，0.31 mmol) 及 HATU (147 mg,

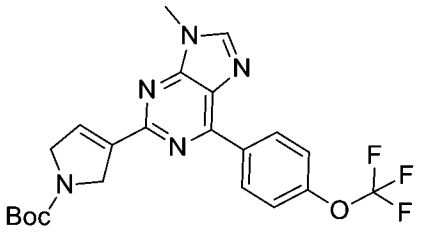
0.39 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺 (0.18 mL, 1.03 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 1 小時。用水 (10 mL) 淬滅反應。混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-CAN，54% 至 84%) 純化，以得到淡棕色固體狀標題化合物 (25 mg, 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.12 - 6.07 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 418.0 $(M+H)^+$。

實例 119 (化合物 122) & 實例 120 (化合物 123)

(*R*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 & (*S*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

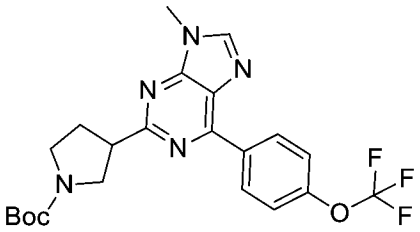


步驟 1：3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯



【1067】將 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (300 mg, 0.91 mmol)、Xphos Pd G_2 (144 mg, 0.18 mmol)、Xphos (43 mg, 0.09 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯 (404 mg, 1.37 mmol)、KOAc (179 mg, 1.83 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物中於 80°C 在 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。將反應混合物過濾，濾液用水 (100 mL) 稀釋並用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取。有機物用鹽水 (100 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (327 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.94 - 8.89 (m, 2H), 8.10, 8.09 (s，總計 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.95, 3.92 (s，總計 3H), 1.59, 1.54 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 462.2 $(M+H)^+$。

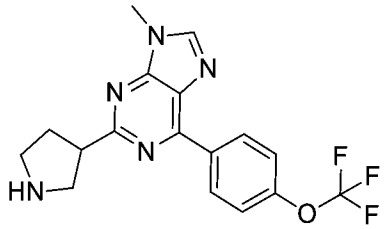
步驟 2：3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯



【1068】向 3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯 (327 mg, 0.71 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之混合物中添加 10% 碳載 Pd (151 mg, 0.14 mmol)。將混合物於室溫在 H_2 (15 psi) 下攪拌 16 小時。將反應混合物經短的矽藻土墊過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (268 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.39

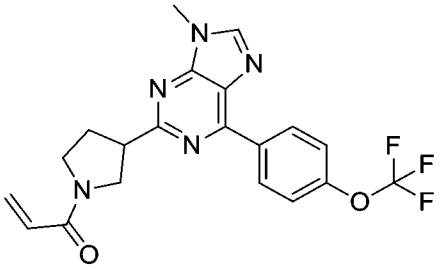
(d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.98 - 3.57 (m, 8H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 464.2 $(M+H)^+$。

步驟 3：9-甲基-2-(吡咯啶-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1069】 於 0°C 向經攪拌的 3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯 (268 mg, 0.56 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸 (0.21 mL)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。在減壓下直接去除溶劑，以得到黃色油狀標題化合物 (110 mg，粗製品)。反應不經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI)：*m/z* 364.1 $(M+H)^+$。

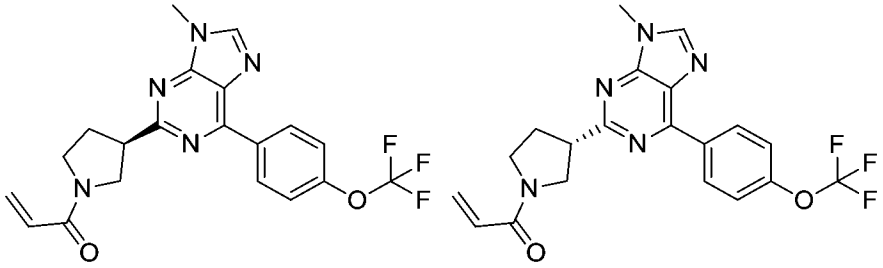
步驟 4：1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



【1070】 於 0°C 向 9-甲基-2-(吡咯啶-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 2,2,2-三氟乙酸鹽 (110 mg, 0.29 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (303 mg, 3.35 mmol)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物用水 (200 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。將有機物用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法

(Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 40% 至 70% / 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (120 mg, 96%)。LCMS (ESI)：*m/z* 418.2 $(M+H)^+$。

步驟 4：(*R*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 & (*S*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



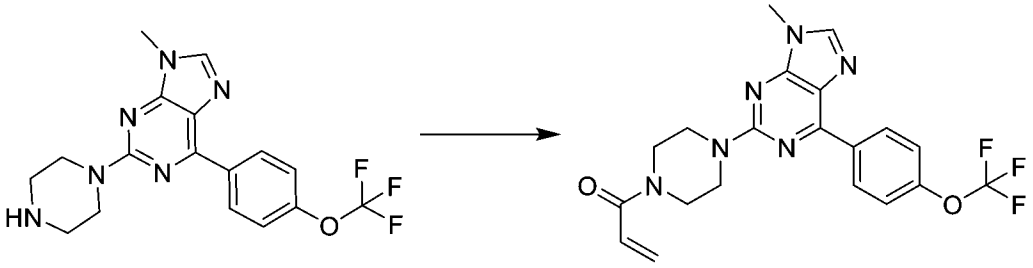
【1071】 1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (120 mg, 0.29 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-16；管柱：AS(250mm*30mm, 10um)；條件：Neu-ETOH；起始 B:20%；流速 (ml/min)：60) 分離，以得到第一峰 (*R*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (40.6 mg, 34%) 及第二峰 (*S*)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (45.0 mg, 37%)，兩者皆為白色固體。

【1072】 第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 - 8.96 (m, 2H), 8.64, 8.63 (s，總計 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 0.5H), 2.43 - 2.37 (m, 1.5H)；LCMS (ESI)：*m/z* 418.0 $(M+H)^+$。

【1073】 第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.99 - 8.96 (m, 2H), 8.64, 8.63 (s，總計 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 0.5H), 2.43 - 2.37 (m, 1.5H)；LCMS (ESI)：m/z 418.0 $(M+H)^+$。

實例 121（化合物 124）

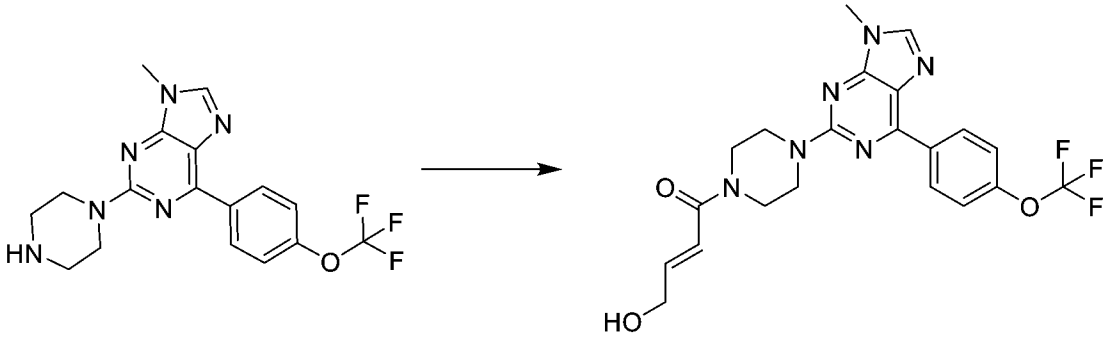
1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮



【1074】 於 0°C 向 9-甲基-2-(吡咯啶-1-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 2,2,2-三氟乙酸鹽 (100 mg, 0.26 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (3 mL) 於 THF (4 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (0.07 mL, 0.63 mmol)。將反應溶液於 0°C 攪拌 1 小時。混合物用水 (20 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-CAN, 58% 至 88%) 純化，以得到標題化合物 (25 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 4H), 3.73 - 3.69 (m, 7H)；LCMS (ESI)：m/z 433.0 $(M+H)^+$。

實例 122（化合物 125）

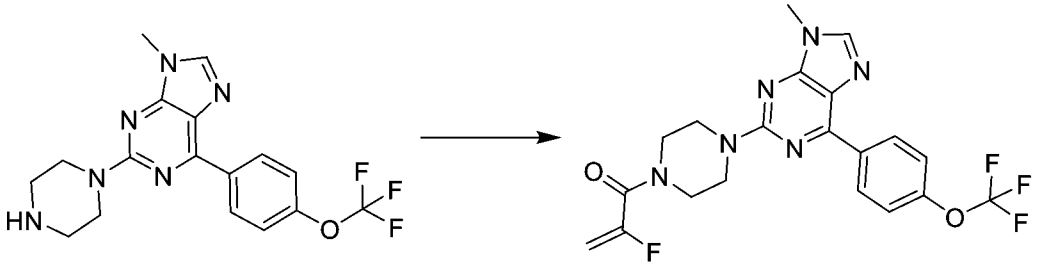
(*E*)-4-羥基-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丁-2-烯-1-酮



【1075】 於室溫向 9-甲基-2-(哌啉-1-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.6 g, 4.08 mmol) 及 (*E*)-4-羥基丁-2-烯酸 (625 mg, 6.13 mmol) 於二氯甲烷 (80 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (2.0 g, 8.17 mmol)。並將溶液於室溫攪拌 16 小時。溶液用水 (50 mL) 稀釋，並用 DCM (100 mL × 2) 萃取。合併之有機層用鹽水 (120 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Wetch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 50% 至 80% / 水 (0.225% FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (550 mg, 29%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 5.06 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 4H), 3.71 - 3.69 (m, 7H)；LCMS (ESI)：*m/z* 463.0 $(M+H)^+$。

實例 123（化合物 126）

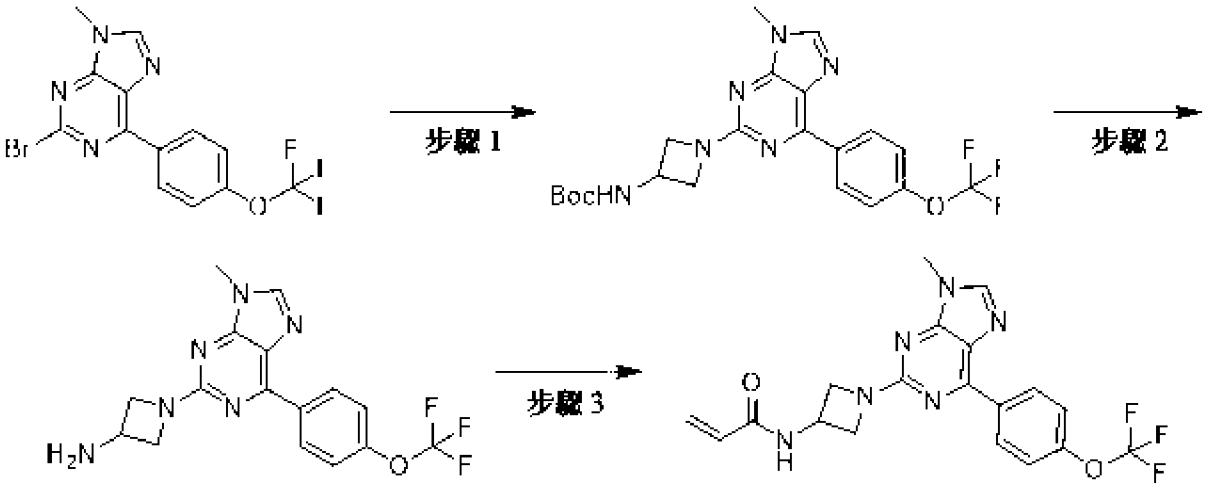
2-氟-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮



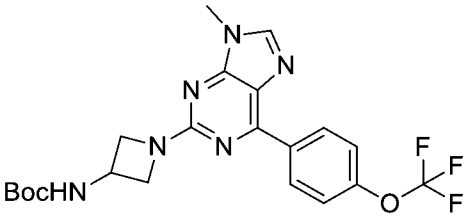
【1076】於 0°C 向 9-甲基-2-(哌啡-1-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.0 g, 2.72 mmol)、2-氟丙烯酸 (368 mg, 4.08 mmol) 於 DCM (10 mL) 及甲醇 (2 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (1.35 g, 5.44 mmol)。將反應溶液於室溫下攪拌 16 小時。混合物用水 (30 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (60 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (60 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Wetch Xtimate C18 150*30mm*5um 於甲酸/水中之 60% 至 90% 乙腈) 純化，以得到標題化合物 (270 mg, 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.37 - 5.16 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 4H), 3.72 - 3.68 (m, 7H)；LCMS (ESI)：*m/z* 451.0 $(M+H)^+$。

實例 124（化合物 127）

***N*-(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-基)丙烯醯胺**

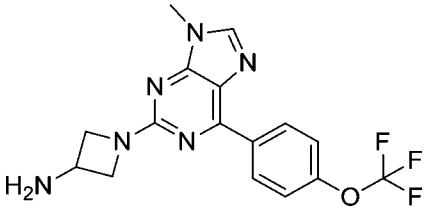


步驟 1：(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-基)甲酸三級丁酯



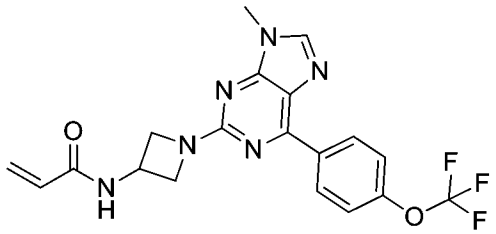
【1077】將 2-溴-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (300 mg, 0.68 mmol)、四氫吖唉-3-基胺甲酸三級丁酯 (118 mg, 0.68 mmol)、RuPhos Pd G_3 (32 mg, 0.03 mmol)、RuPhos (48 mg, 0.1 mmol)、Cs_2CO_3 (445 mg, 1.4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。將反應用水 (60 mL) 萃取，並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (300 mg, 95%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.32 (m, 2H), 3.98 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 465.0 $(M+H)^+$。

步驟 2：1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-胺



【1078】於 0°C 向 (1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-基)胺甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.67 mmol) 中添加 5% TFA/HFIP (20 mL)。將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應用 $NaHCO_3$ 溶液 (30 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (200 mg，粗製品)，其不經進一步純化。

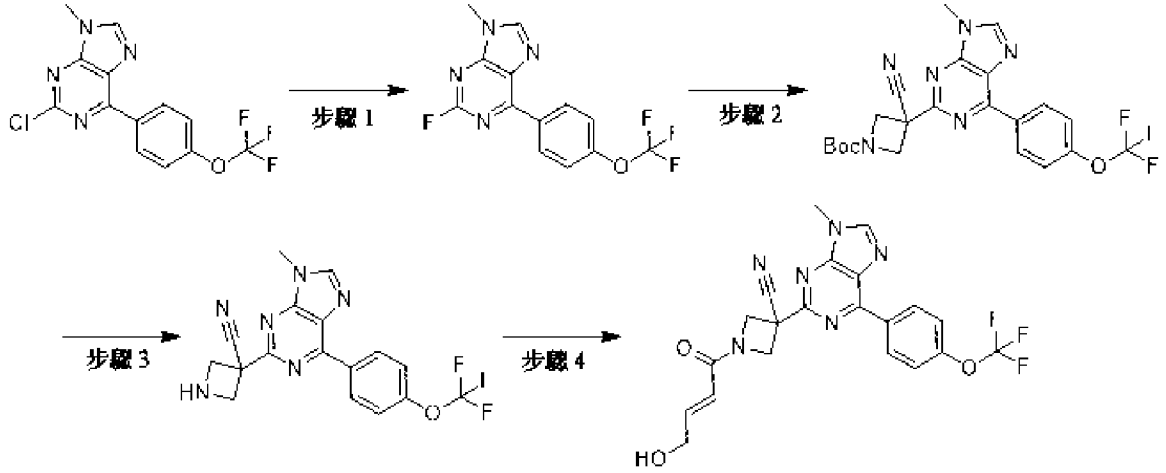
步驟 5：*N*-(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-基)丙烯醯胺



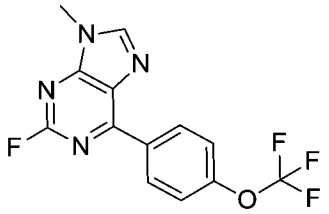
【1079】 於 0°C 向 1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-胺 (200 mg, 0.55 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 及丙烯醯氯 (0.07 mL, 0.82 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應混合物用水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，乙腈 40% 至 70% /水 (0.225%FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (87.50 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.91 - 8.89 (m, 2H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 2H), 4.00 - 3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 419.0 $(M+H)^+$。

實例 125（化合物 128）

(*E*)-1-(4-羥基丁-2-烯醯基)-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-甲腈

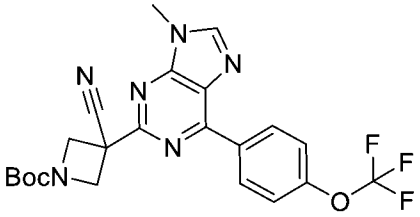


步驟 1：2-氟-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



【1080】將 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.0 g, 3.04 mmol) 及氟化鉀 (8.8 g, 152.12 mmol) 於二甲基亞碸 (10 mL) 中之混合物於 140°C 攪拌 16 小時。將反應過濾，濾液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋並用鹽水 (50 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (800 mg, 84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 312.9 $(M+H)^+$。

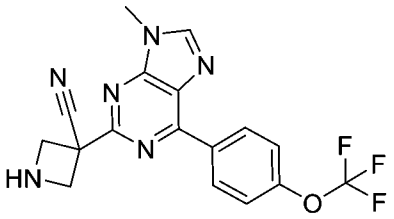
步驟 2：3-氰基-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



【1081】於 -78°C 向 3-氰基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (400 mg, 2.2 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中添加 LDA (1.21 mL，2.41 mmol，於 THF 中之 2.0 mol/L 溶液)，添加後，將溶液於 -78°C 攪拌 30 分鐘，於 78°C 添加 2-氟-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (343 mg, 1.1 mmol) 於 THF (4 mL) 中之溶液，將所得溶液於 -78°C 攪拌 1 小時，然後溫熱至室溫並將溶液攪拌 12 小時。混合物用飽和 NH_4Cl (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚

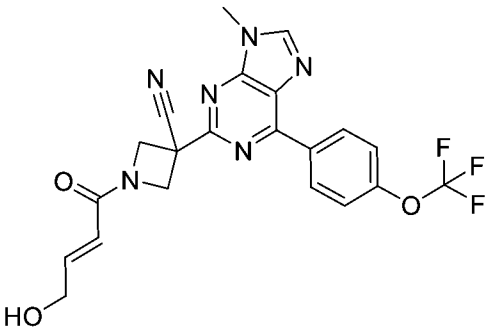
中之 10 至 40% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)；LCMS (ESI)：m/z 475.0 $(M+H)^+$.。

步驟 3：3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-甲腈



【1082】將 3-氰基-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (120 mg, 0.25 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (6 mL) 中之溶液於室溫攪拌 2 小時。將混合物在真空中濃縮，以得到粗產物，並且殘餘物用飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (94 mg，粗製品)，其直接使用。

步驟 4：(*E*)-1-(4-羥基丁-2-烯醯基)-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-甲腈

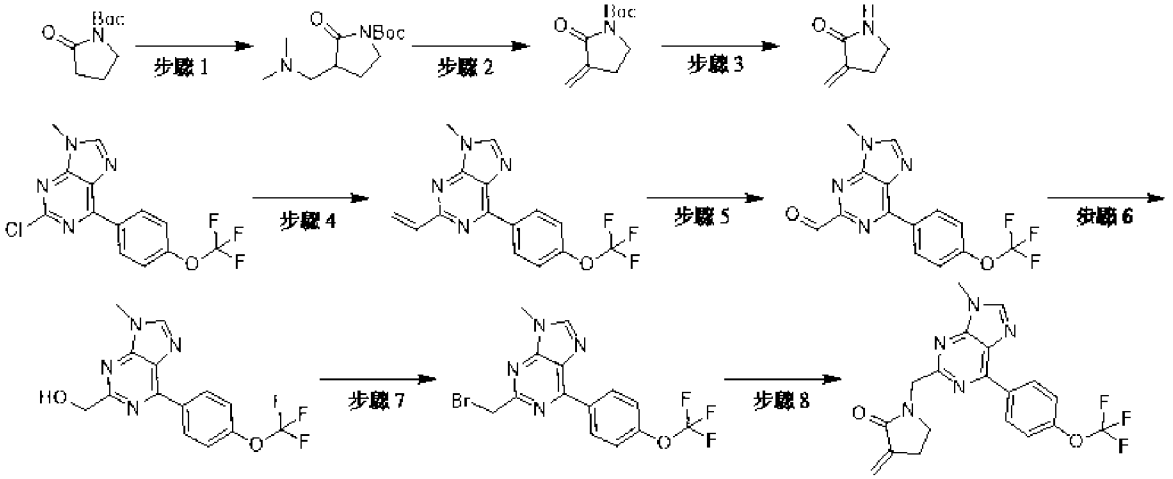


【1083】於室溫向 3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-3-甲腈 (94 mg, 0.25 mmol)、HATU (143 mg, 0.38 mmol) 及 (*E*)-4-羥基丁-2-烯酸 (31 mg, 0.3 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol)，將所得溶液於室溫攪拌 12 小時。反應用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋並用鹽

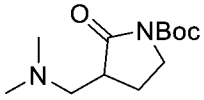
水 (10 mL × 3) 洗滌，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於 DCM 中之 5% 甲醇) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (25 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (dt, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 458.9 $(M+H)^+$。

實例 126（化合物 129）

1-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)-3-亞甲基吡咯啶-2-酮



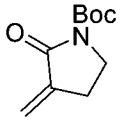
步驟 1：3-((二甲基胺基)甲基)-2-側氧吡咯啶-1-甲酸三級丁酯



【1084】 於 -78°C 向 2-側氧吡咯啶-1-甲酸三級丁酯 (2.0 g, 10.8 mmol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中添加 LiHMDS (14.04 mL，14.04 mmol，於 THF 中之 1.0 M/L 溶液)，歷時 10 分鐘。將溶液於 -78°C 攪拌 1 小時，並於 -78°C 將 *N*-甲基-*N*-亞甲基碘化銨 (3.0 g, 16.2 mmol) 添加至其中。將混合物於 -78°C 攪拌 1 小時並溫熱至 0°C。反應用飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) 及水 (50 mL) 淬滅，並用

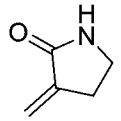
乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取。將有機提取物合併，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (2.5 g, 93%)。粗產物直接用於下一步。

步驟 2：3-亞甲基-2-側氧吡咯啶-1-甲酸三級丁酯



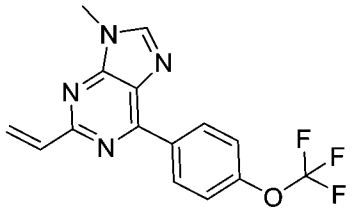
【1085】 於室溫向 3-((二甲胺基)甲基)-2-側氧吡咯啶-1-甲酸三級丁酯 (2.5 g, 10.32 mmol) 於乙醇 (100 mL) 中之溶液中添加 3-溴丙-1-烯 (0.89 mL, 10.32 mmol) 及 Na_2CO_3 (1.09 g, 10.32 mmol)。將混合物於室溫攪拌 3 天。混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並且藉由過濾去除殘餘固體 Na_2CO_3。然後，反應用飽和 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。將有機層合併，經 $MgSO_4$ 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由急速管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 30% 乙酸乙酯) 純化，以得到微黃色油狀標題化合物 (1.3 g, 51%)，其在靜置時固化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.22 - 6.19 (m, 1H), 5.51 - 5.46 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

步驟 3：3-亞甲基吡咯啶-2-酮



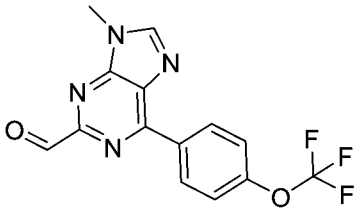
【1086】 將 3-亞甲基-2-側氧吡咯啶-1-甲酸三級丁酯 (1.3 g, 6.59 mmol) 及 TFA (2.54 mL, 32.96 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液於室溫攪拌 2 小時。反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到淡黃色固體狀標題化合物 (400 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.82 (s, 1H), 6.00 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H)。

步驟 4：9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-乙烯基-9*H*-嘌呤



【1087】將 Xphos (276 mg, 0.58mmol)、Xphos Pd G_2 (550 mg, 0.58 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (1.34 g, 8.67 mmol)、KOAc (568 mg, 5.78 mmol) 及 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.9 g, 5.78 mmol) 於 1,4-二噁烷 (60 mL) 及水 (3 mL) 於 100°C 攪拌 6 小時。將混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (300 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-15% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.6 g, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 320.9 (M+H)。

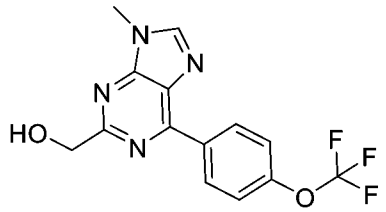
步驟 5：9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-甲醛



【1088】於 0°C 向 9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-乙烯基-9*H*-嘌呤 (1.8 g, 5.62 mmol) 及 $NaIO_4$ (4.81 g, 22.48 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (190 mg, 0.56 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 12 小時。混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，用 Na_2SO_3 溶液 (10 mL) 及水 (30 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1.2 g， 66%)。^{1}H

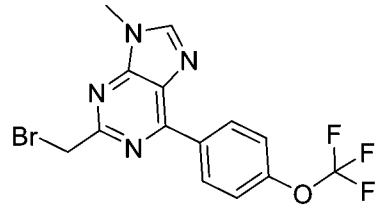
NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.14 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 323.0 $(M+H)^+$。

步驟 6：(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲醇



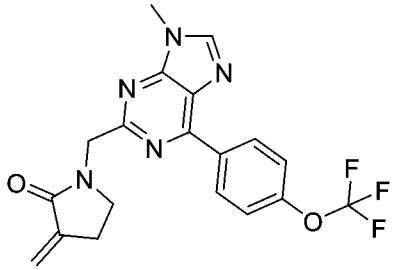
【1089】 於 0°C 向 9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-甲醛 (1.0 g, 3.1 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (117 mg, 3.1 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 35 分鐘。反應用飽和 NH_4Cl (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，有機層用 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (510 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 325.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：2-(溴甲基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



【1090】 於 0°C 向 (9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲醇 (200 mg, 0.62 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 PBr_3 (0.03 mL, 0.31 mmol)。將反應於 0°C 攪拌 2 小時。將反應混合物在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題產物 (200 mg，粗製品)，其直接用於下一步。

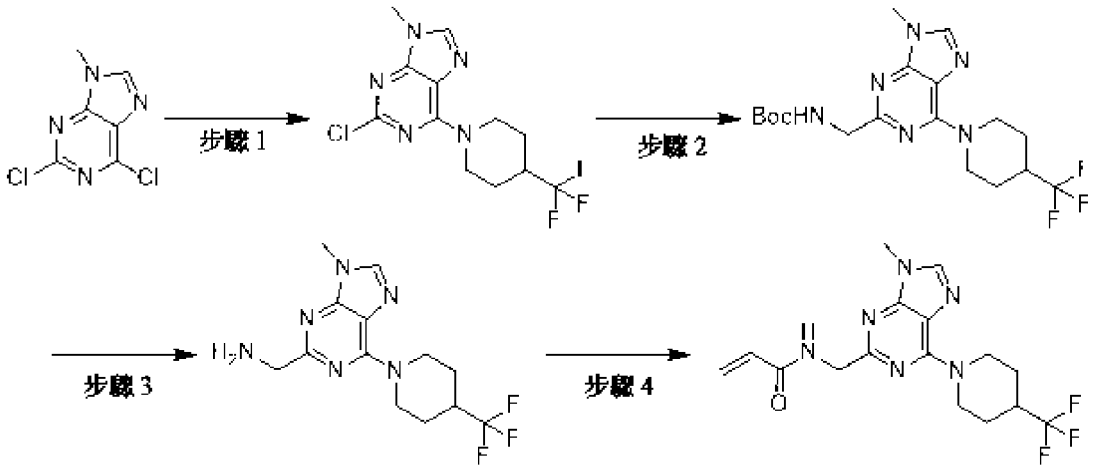
步驟 8：1-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)-3-亞甲基吡咯啶-2-酮



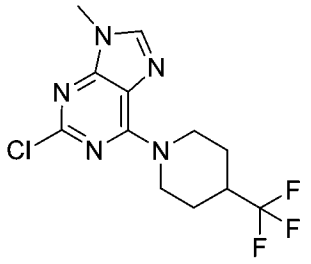
【1091】於 0°C 向 3-亞甲基吡咯啶-2-酮 (50 mg, 0.52 mmol) 於 THF (2 mL) 溶液中添加 NaH (於礦物油中之 60% 分散體，42 mg，1.03 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。然後，於 0°C 將於 THF (2 mL) 中之 2-(溴甲基)-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (200 mg, 0.52 mmol) 添加至其中，將混合物於室溫攪拌 12 小時。反應用冰水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，有機層用 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um 水 (0.225% FA)-ACN，45% 至 75%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (25.3 mg, 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 - 8.92 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.64 (d J = 8.0 Hz, 2H), 5.86 - 5.83 (m, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 403.9(M+H)$^+$。

實例 127（化合物 130）

***N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺**

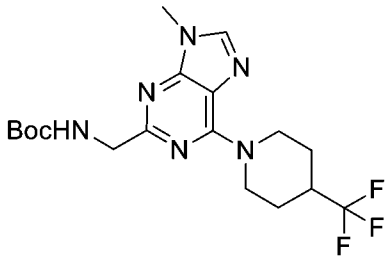


步驟 1：2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤



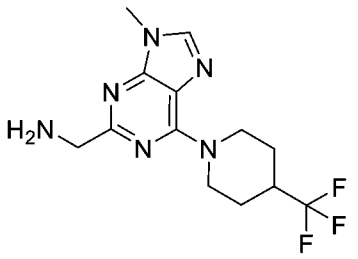
【1092】將 2,6-二氯-9-甲基-9*H*-嘌呤 (200 mg, 0.99 mmol) 及 4-(三氟甲基)哌啶 (226 mg, 1.48 mmol) 於乙腈 (4 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16小時。混合物用水 (20 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，有機層用水 (40 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 24% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.68 (s, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 319.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



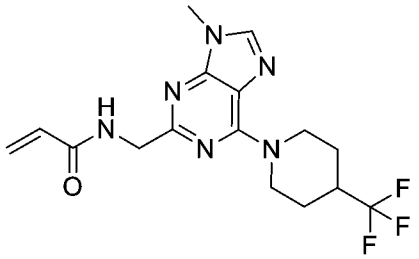
【1093】將 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤 (200 mg, 0.63 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (42 mg, 0.06 mmol)、Cs_2CO_3 (611 mg, 1.88 mmol) 及 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (223 mg, 0.94 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 及水 (0.4 mL) 中之混合物將於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。溶液用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (40 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (140 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.69 (s, 1H), 5.64 - 5.59 (m, 3H), 4.42 - 4.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 415.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：(9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1094】將 ((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (140 mg, 0.34 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (5 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。將混合物直接濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (140 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 314.9 $(M+H)^+$。

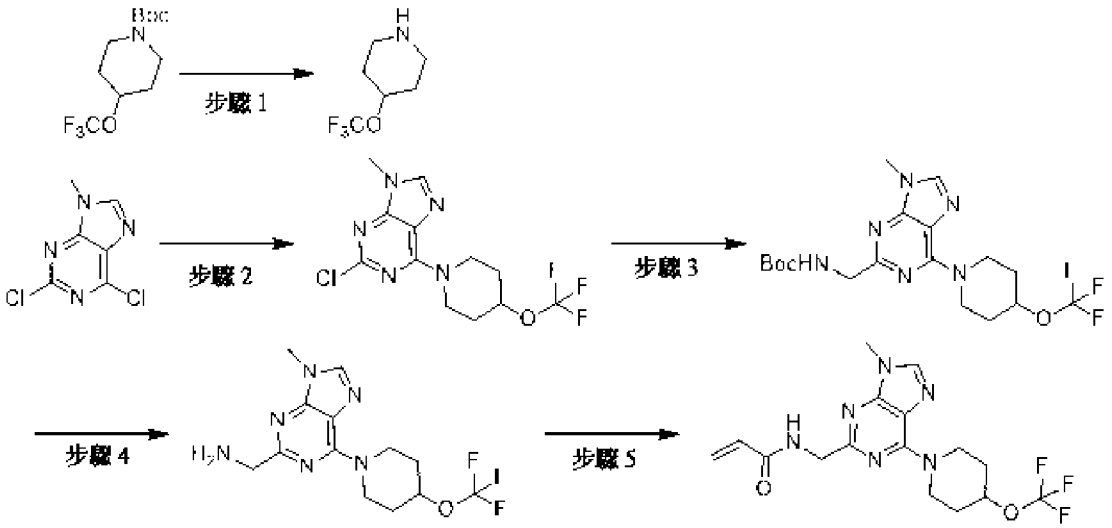
步驟 4：*N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺



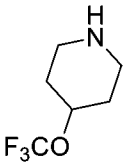
【1095】 於 0°C 向 (9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲胺 2,2,2-三氟乙酸鹽 (140 mg, 0.33 mmol) 於 THF (4 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (45 mg, 0.36 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (3 mL)。將混合物於 0°C 攪拌 1 小時。反應用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (40 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um/水 (0.225% FA)-ACN/30% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (62 mg, 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.48 (m, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 369.0 $(M+H)^+$。

實例 128（化合物 131）

***N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺**

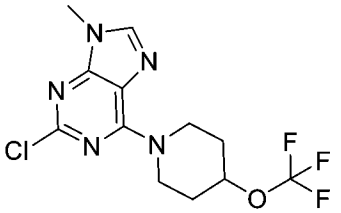


步驟 1：4-(三氟甲氧基)哌啶 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1096】 於室溫向 4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (330 mg, 1.23 mmol) 之溶液中添加於 HFIP (4 mL) 中之 5% TFA，將溶液於室溫攪拌 16 小時，將溶液在真空下濃縮，以得到標題化合物 (207 mg，粗製品)，殘餘物直接用於下一步。

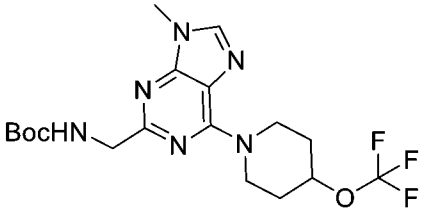
步驟 2：2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤



【1097】 於室溫向 4-(三氟甲氧基)哌啶 2,2,2-三氟乙酸鹽 (207 mg, 1.11 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (0.64 mL, 3.67 mmol) 及 2,6-二氯-9-甲基-9*H*-嘌呤 (173 mg, 0.86 mmol)，將溶液於室溫攪拌 6 小時。溶液用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸

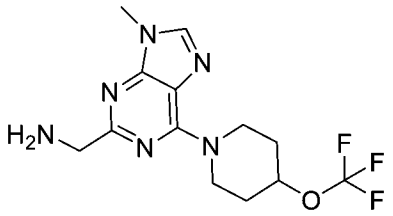
乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.68 (s, 1H), 4.60 - 4.10 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 336.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



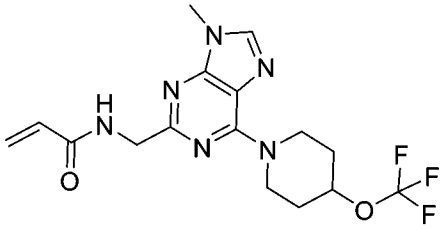
【1098】將 2-氯-9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤 (200 mg, 0.60 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (39 mg, 0.06 mmol)、Cs_2CO_3 (582 mg, 1.79 mmol) 及 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (212 mg, 0.89 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物將於 120°C 在 N_2 氣氛下攪拌 4 小時。溶液用水 (20 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合併之有機層用水 (40 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (140 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.69 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 431.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1099】將 ((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (110 mg, 0.26 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (2 mL) 中之溶液於室溫攪拌 2 小時，將溶液在真空下濃縮，以得到標題化合物 (84 mg，粗製品) 並直接用於下一步。

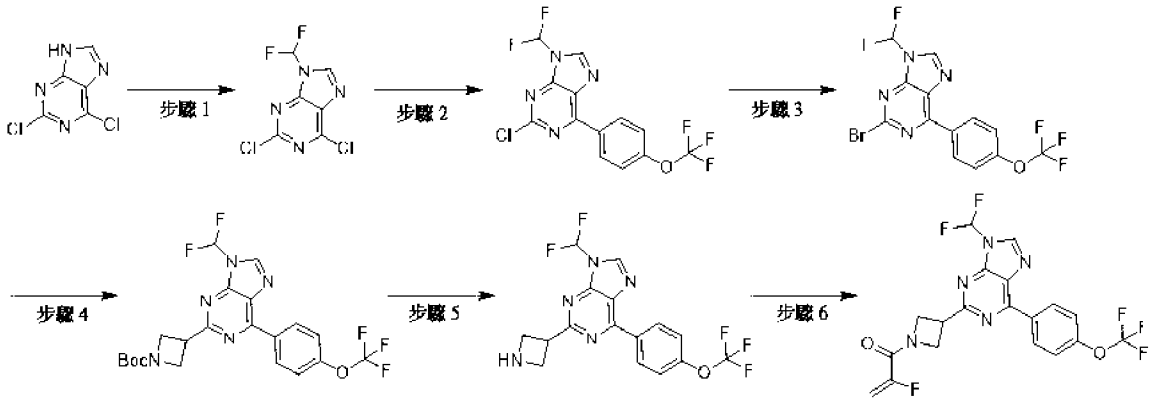
步驟 5：*N*-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9*H*-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺



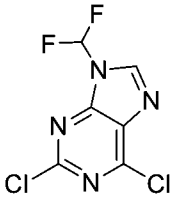
【1100】於 0°C 向 (9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9H-嘌呤-2-基)甲胺 2,2,2-三氟乙酸鹽 (84 mg, 0.25 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 及丙烯醯氯 (0.03 mL, 0.38 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，溶液用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-CAN，60% 至 90%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (31.9 mg, 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 3H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 384.9 $(M+H)^+$。

實例 129（化合物 132）

1-(3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

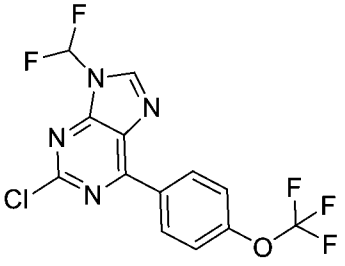


步驟 1：2,6-二氯-9-(二氟甲基)-9*H*-嘌呤



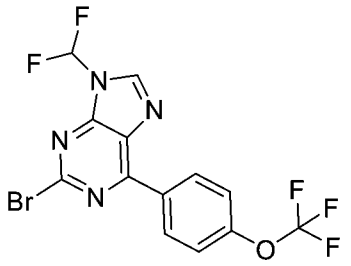
【1101】將 2,6-二氯-9*H*-嘌呤 (10.0 g, 52.91 mmol)、K_3PO_4 (22.5 g, 105.82 mmol) 及 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (10.0 mL, 79.37 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之混合物於室溫攪拌 3 小時。混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，用水 (200 mL × 2) 及鹽水 (100 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中蒸發。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色油狀標題化合物 (2.4 g, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.47 (s, 1H), 7.62 (t, J = 58.8 Hz, 1H)。

步驟 2：2-氯-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



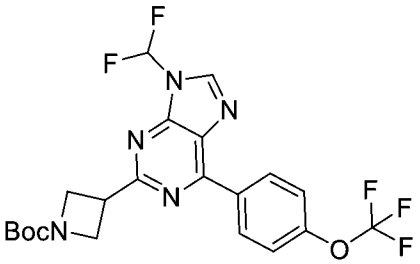
【1102】將 2,6-二氯-9-(二氟甲基)-9*H*-嘌呤 (1.0 g, 4.18 mmol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (430 mg, 2.09 mmol)、K_3PO_4 (1.8 g, 8.37mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (306 mg, 0.42 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液於 90°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。所得溶液用水 (150 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-10% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.5 g, 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

步驟 3：2-溴-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



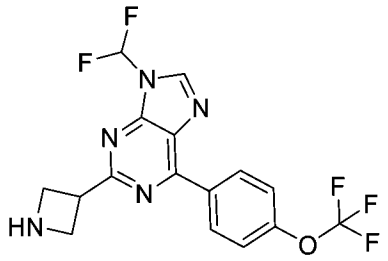
【1103】將於 AcOH 中之 33% HBr (3 mL) 及 2-氯-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (1.5 g, 4.11 mmol) 之混合物於 80°C 攪拌 5 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。混合物用水 (100 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8。將混合物用乙酸乙酯 (100 mL × 5) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1.0 g，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 409.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖啶-1-甲酸三級丁酯



【1104】在手套箱中，向 2-溴-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (250 mg, 0.64 mmol)、Na_2CO_3 (170 mg, 1.59 mmol) 於 DME (10 mL) 中之混合物中添加 $NiCl_2$.glyme (14 mg, 0.06 mmol)、3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (226 mg, 0.96 mmol) 及 dtbbpy (25 mg, 0.10 mmol)。於室溫將 TTMSS (190 mg, 0.760 mmol) 及 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (7 mg, 0.01 mmol) 於 DME (4 mL) 中之溶液添加至該混合物中。將反應混合物在 Lumidox 篩選套組下於室溫攪拌 16 小時。添加水 (20 mL) 並用乙酸乙酯 (40 ml × 3) 萃取，合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (於石油醚中之 30 % 乙酸乙酯) 純化，以得到綠色固體狀標題化合物 (250 mg, 84%)。LCMS (ESI)：*m/z* 430.0 (M+H-56)$^+$。

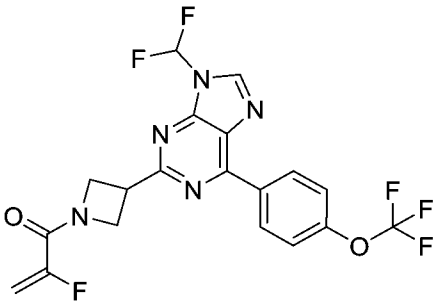
步驟 5：2-(四氫吖唉-3-基)-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤



【1105】將 3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (220 mg, 0.45 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (20 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真

空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (170 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。

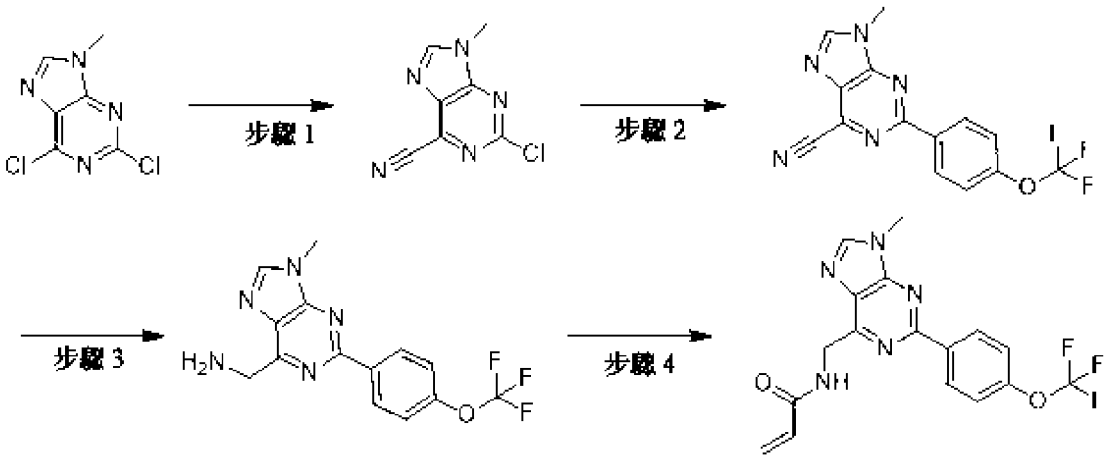
步驟 6：1-(3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮



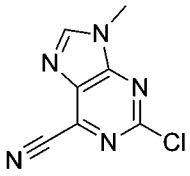
【1106】將 2-(四氫吖唉-3-基)-9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤 (220 mg, 0.63 mmol)、2-氟丙烯酸 (86 mg, 0.95 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (235 mg, 0.95 mmol) 於 DCM (10 mL) 及甲醇 (2 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，42% 至 72%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (25.6 mg, 9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.09 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (t, J = 58.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.53 (dd, J = 48.4, 3.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 16.4, 3.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 458.0 $(M+H)^+$。

實例 130（化合物 133）

***N*-((9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-基)甲基)丙烯醯胺**

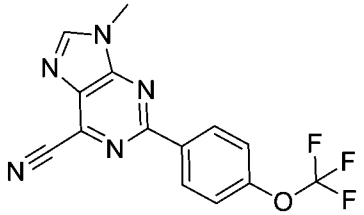


步驟 1：2-氯-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-甲腈



【1107】 於 0°C 向 2,6-二氯-9-甲基-9*H*-嘌呤 (2.0 g, 9.85 mmol) 於 DMF (20 mL) 及 H_2O (4 mL) 中之溶液中添加 DABCO (110 mg, 0.98 mmol) 及 NaCN (579 mg, 11.82 mmol)。將混合物於 0°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。將反應倒入水 (25 mL) 中並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (40 mL × 2) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 50 至 100% 乙酸乙酯) 純化，以得到粉色固體狀標題化合物 (1.35 g, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

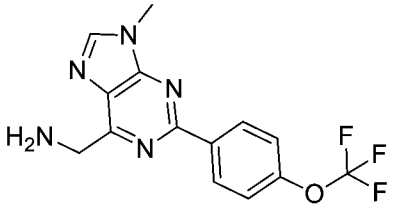
步驟 2：9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-甲腈



【1108】 向 2-氯-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-甲腈 (1.35 g, 6.97 mmol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (2.15 g, 10.46 mmol) 於二噁烷 (15 mL) 及 H_2O (3 mL) 中之溶液中添加 K_3PO_4 (4.44 g, 20.92 mmol) 及 Xphos Pd G_2 (548 mg, 0.69 mmol)。將混合

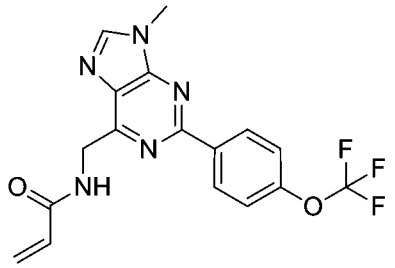
物在 N_2 環境下於 100°C 攪拌 16 小時。將反應倒入水 (20 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於石油醚中之 50 至 100% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (750 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H)。

步驟 3：(9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-基)甲胺



【1109】 於 0°C 向 9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-甲腈 (750 mg, 2.35 mmol) 及 $NiCl_2{\cdot}6H_2O$ (558 mg, 2.35 mmol) 於甲醇 (12 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (266 mg, 7.05 mmol)。將混合物於室溫在 N_2 氣氛下攪拌 1 小時。將混合物倒入冰 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 中並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合併之有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到灰色固體狀標題化合物 (700 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：m/z 324.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：*N*-((9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-基)甲基)丙烯醯胺

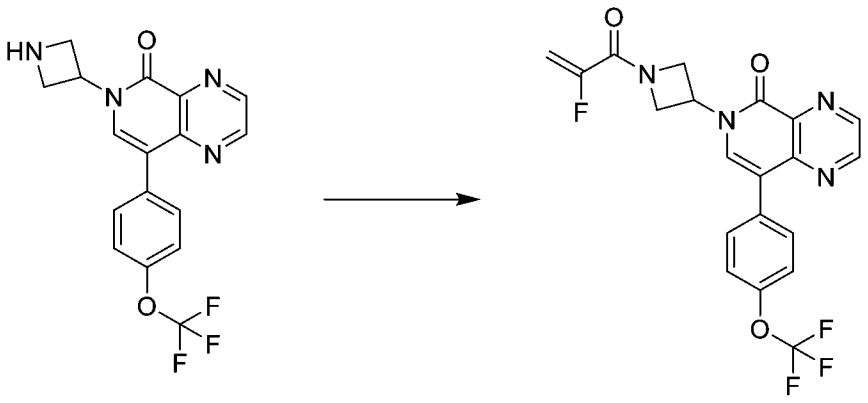


【1110】 於 0°C 向 (9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-基)甲胺 (600 mg, 1.86 mmol) 及 $NaHCO_3$ (467 mg, 5.57 mmol) 於 THF (10 mL) 及 H_2O (2

mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (167 mg, 1.86 mmol)。將混合物於室溫在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。將反應倒入水 (15 mL) 中並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Phenomenex C18 75*30 mm*3 um/ 水 (FA)-ACN/ 35% 至 60%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (72.55 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 378.1 $(M+H)^+$。

實例 131（化合物 134）

6-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮

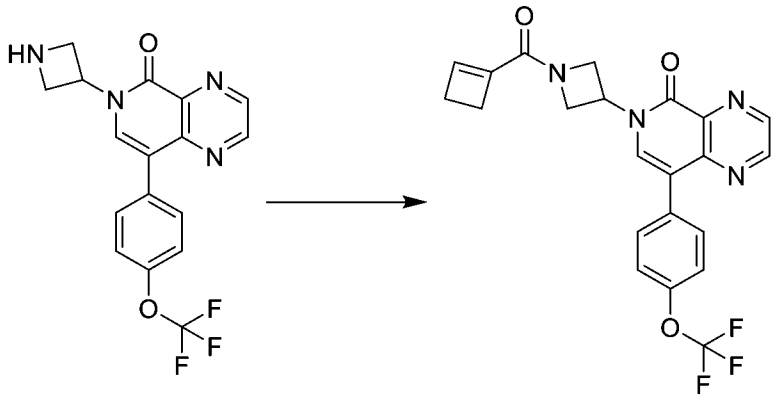


【1111】 於 0°C 向 2-氟丙烯酸 (18 mg, 0.19 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (82 mg, 0.33 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之混合物中添加於甲醇 (0.5 mL) 中之 6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮 (60 mg, 0.16 mmol)。將混合物於室溫在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入鹽水 (10 mL) 中並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃

縮，以得到殘餘物。殘餘物藉由逆相層析法 (Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；20% 至 50% 水 (NH_4HCO_3)-CAN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (50.8 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.67 - 5.59 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 48.4, 3.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 16.4, 3.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H)；LCMS (ESI): m/z 435.1 $(M+H)^+$。

實例 132（化合物 135）

6-(1-(環丁-1-烯-1-羰基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮

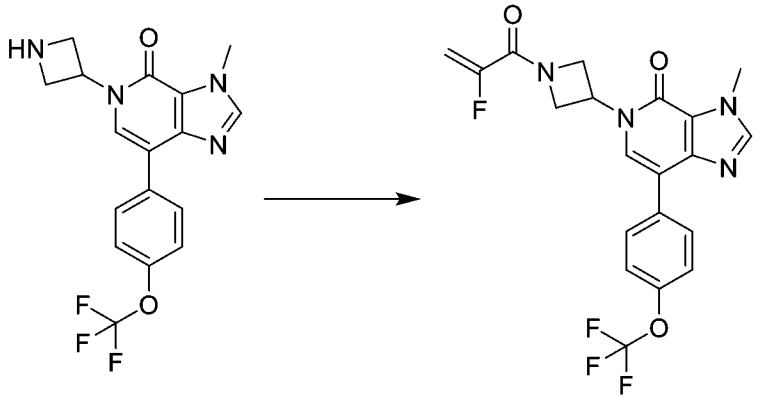


【1112】 於 0°C 向 6-(四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡啡-5(6*H*)-酮 (150 mg, 0.41 mmol) 及環丁-1-烯-1-甲酸 (81 mg, 0.83 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 及甲醇 (0.4 mL) 中之溶液中添加 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (154 mg, 0.62 mmol)。將所得混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物濃縮，並且殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (28 mg, 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.47

(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 443.0 $(M+H)^+$。

實例 133 (化合物 136)

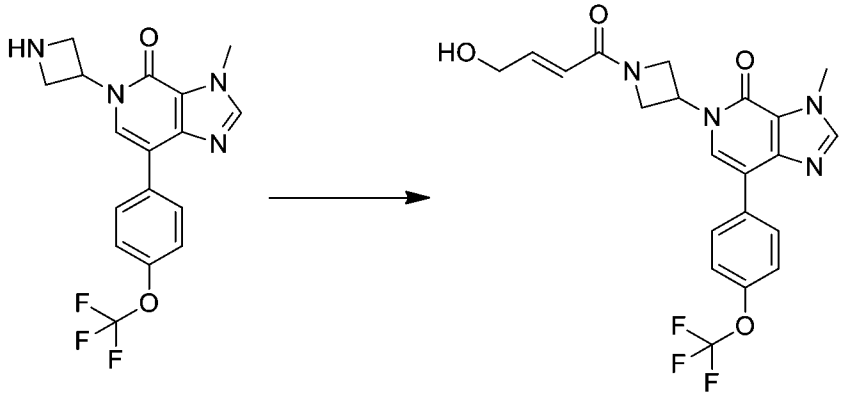
5-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮



【1113】將 5-(四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮 (130 mg, 0.36 mmol)、2-氟丙烯酸 (38 mg, 0.43 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (132 mg, 0.54 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16小時。溶液用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (40 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um/水 (FA)-ACN/43% 至 73%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (42 mg, 27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 48.4, 3.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.06 (s, 3H)； LCMS (ESI)：*m/z* 437.3 $(M+H)^+$。

實例 134 (化合物 137)

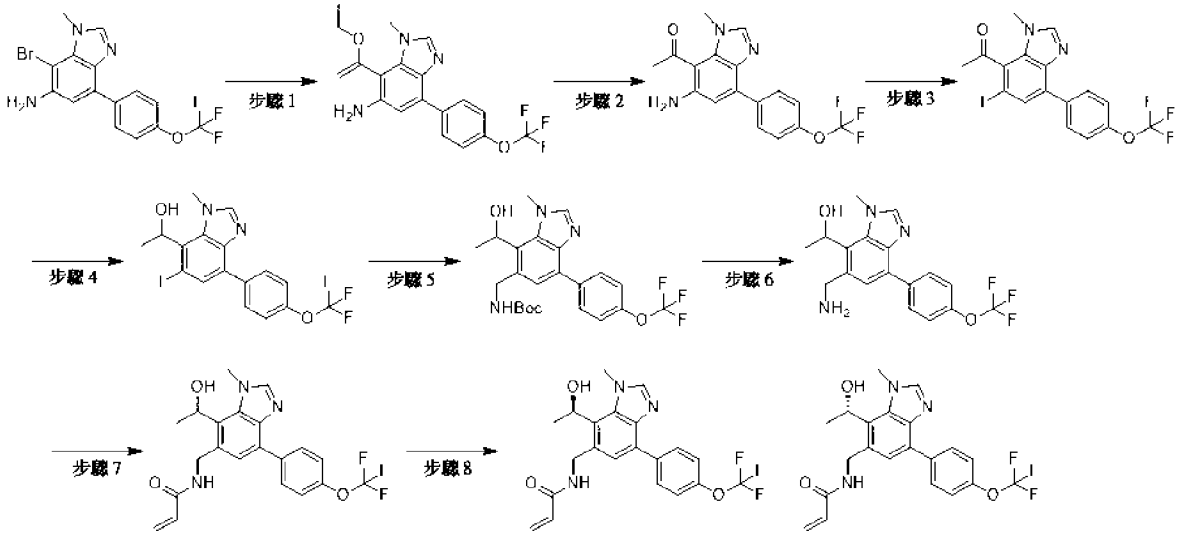
(*E*)-5-(1-(4-羥基丁-2-烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮



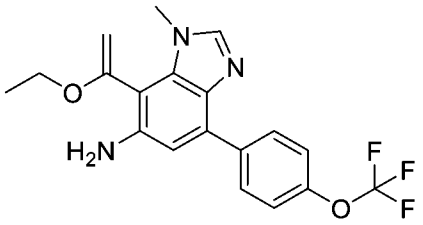
【1114】將 5-(四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-酮 (170 mg, 0.47 mmol)、(*E*)-4-羥基-丁-2-烯酸 (57 mg, 0.56 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (173 mg, 0.70 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16小時。溶液用水 (10 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合併之有機層用水 (20 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，35% 至 65%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (23.90 mg, 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.06 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 449.0 $(M+H)^+$。

實例 135 (化合物 138) & 實例 136 (化合物 139)

(*R*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



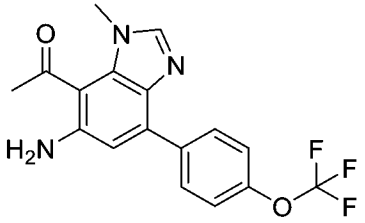
步驟 1：7-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



【1115】將 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.1 g, 1.55 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (8.4 g, 23.31 mmol)、7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (6.0 g, 15.54 mmol) 及 Cs_2CO_3 (4.7 g, 31.07 mmol) 於 1,4-二噁烷 (60 mL) 中之混合物於 120°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (500 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (4.8 g, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.0

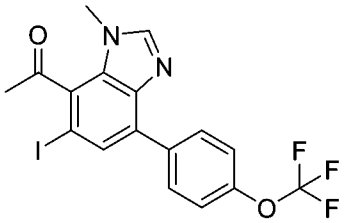
Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 378.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：1-(6-胺基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-酮



【1116】將 7-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (4.8 g, 13.41 mmol) 及濃 HCl (20 mL) 於 THF (50 mL) 中之混合物於 0°C 攪拌 2 小時。反應用水 (500 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (4.4 g, 99%)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 350.1 $(M+H)^+$。

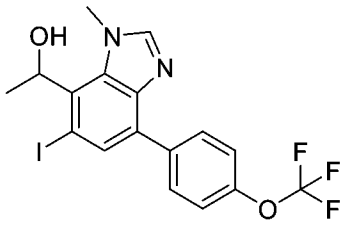
步驟 3：1-(6-碘-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-酮



【1117】於室溫向 1-(6-胺基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-酮 (4.4 g, 12.60 mmol) 及 CH_2I_2 (8.8 mL, 109.24 mmol) 於乙腈 (50 mL) 中之溶液下添加 *t*-BuONO (2.3 mL, 18.89 mmol)，將所得溶液於 70°C 攪拌 2 小時。反應用水 (300 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，合併之有機

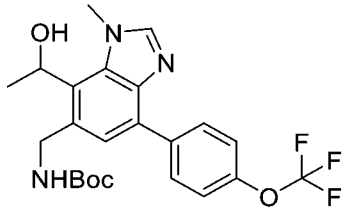
層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (2.8 g, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 461.0 $(M+H)^+$。

步驟 4：1-(6-碘-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-醇



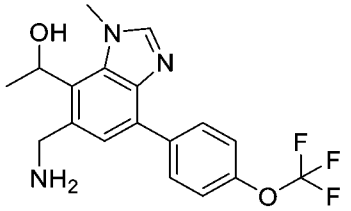
【1118】 於 0°C 向 1-(6-碘-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-酮 (2.4 g, 5.22 mmol) 於甲醇 (30 mL) 中之溶液中添加 $NaBH_4$ (790 mg, 20.86 mmol)，然後將所得溶液於室溫攪拌 2 小時。反應用飽和 NH_4Cl (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。合併的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 60% 至 90% / 水 (0.225% FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (1.1 g, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 462.9 $(M+H)^+$。

步驟 5：((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



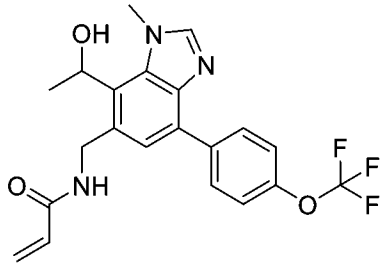
【1119】將 CATACXIUM A Pd G_2 (159 mg, 0.24 mmol)、1-(6-碘-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-醇 (1.1 g, 2.38 mmol), Cs_2CO_3 (2.3 g, 7.14 mmol) 及 (((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (1.7 g, 7.14 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到粉色固體狀標題化合物 (740 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 466.2 $(M+H)^+$。

步驟 6：1-(6-(胺基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-醇



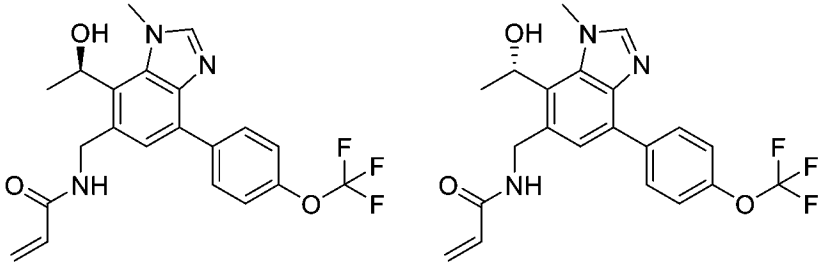
【1120】將 ((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯溶液 (690 mg, 1.48 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 2 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (540 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 366.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1121】 於 0°C 向 1-(6-(胺基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)乙-1-醇 (540 mg, 1.48 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加丙烯醯氯 (147 mg, 1.63 mmol)，將所得混合物於室溫攪拌 1 小時。反應用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 29% 至 59% / 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (240 mg, 39%)。LCMS (ESI)：*m/z* 420.2 $(M+H)^+$。

步驟 8：(*R*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*S*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1122】 *N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (240 mg, 0.57 mmol) 藉由 SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm，10um)，20% 至 20%/Neu-MeOH) 分離，以得到第一峰 (*R*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯

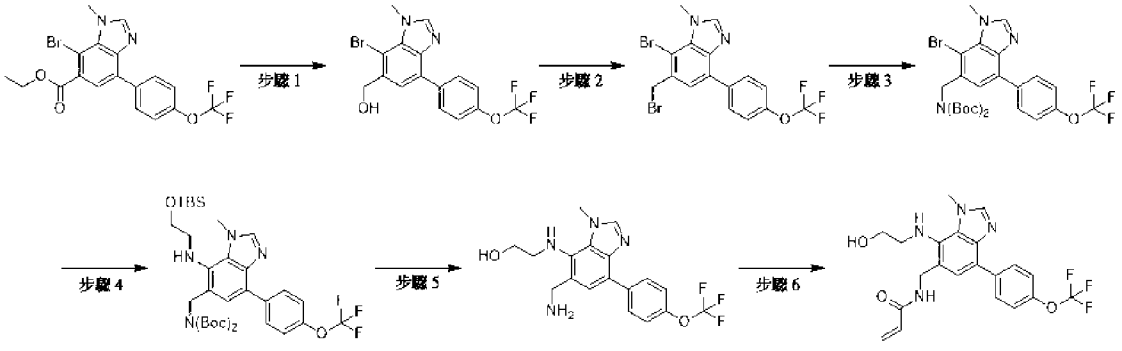
醯胺 (91.77 mg, 38%) 及第二峰 (*S*)-*N*-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺 (87.13 mg, 36%)，兩者皆為白色固體。

【1123】第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz 1H, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 2H), 5.55 - 5.46 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 420.0 $(M+H)^+$。

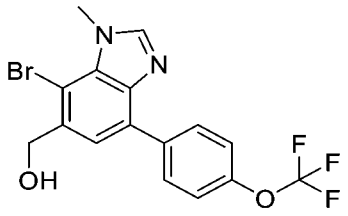
【1124】第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz 1H, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 2H), 5.55 - 5.46 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 420.0 $(M+H)^+$。

實例 137（化合物 140）

***N*-((7-((2-羥基乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**

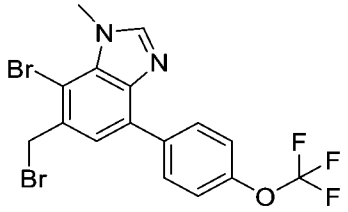


步驟 1：(7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲醇



【1125】 於 0°C 向 7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸乙酯 (4.0 g, 9.03 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中緩慢地逐滴添加 DIBAL-H (18 mL，18.05 mmol，於 THF 中之 1.0 M/L 溶液)。添加後，將所得溶液於 0°C 攪拌 2 小時。反應用飽和 $KHSO_4$ (5 mL) 淬滅，然後，混合物經 $MgSO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.4 g, 94%)。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)：δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 401.0 $(M+H)^+$。

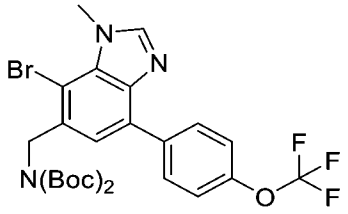
步驟 2：7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑



【1126】 於 0°C 向 (7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲醇 (700 mg, 1.74 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 PBr_3 (0.082 mL, 0.87 mmol)，將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (700 mg, 86%)。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz,

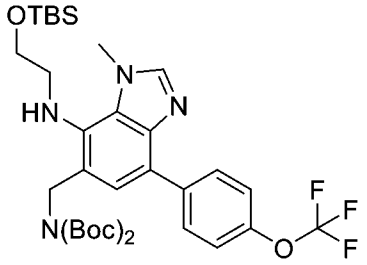
$CDCl_3$)：δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.23 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 465.0 $(M+H)^+$。

步驟 3：*N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯



【1127】將 7-溴-6-(溴甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (700 mg, 1.51 mmol)、Cs_2CO_3 (983 mg, 3.02 mmol) 及 Boc_2NH (492 mg, 2.26 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，有機物經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由層析法在二氧化矽上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到黃色油狀標題化合物 (530 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.46 (s, 18H)。

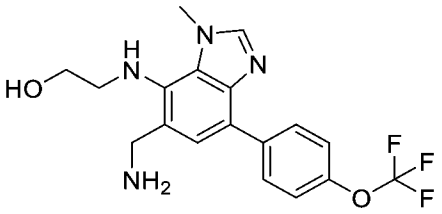
步驟 4：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧乙基胺基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【1128】將 Xantphos (51 mg, 0.09 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (81 mg, 0.09 mmol)、2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧)乙胺 (310 mg, 1.77 mmol)、Cs_2CO_3 (863 mg, 2.65

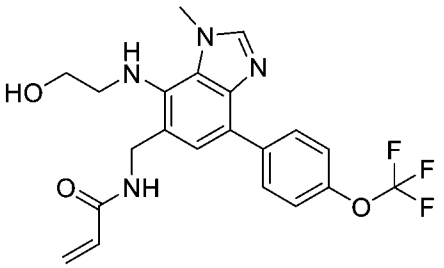
mmol) 及 *N*-[[4-溴-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-*N*-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯 (530 mg, 0.88 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾並在真空中濃縮濾液。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (400 mg, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 18H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)；LCMS (ESI)：*m/z* 695.3 $(M+H)^+$。

步驟 5：2-((6-(胺基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)胺基)乙-1-醇



【1129】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[4-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧乙基胺基]-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (350 mg, 0.50 mmol) 及濃 HCl (2 mL) 於 THF (4 mL) 中之溶液於室溫攪拌 2 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色油狀標題化合物 (110 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 381.1 $(M+H)^+$。

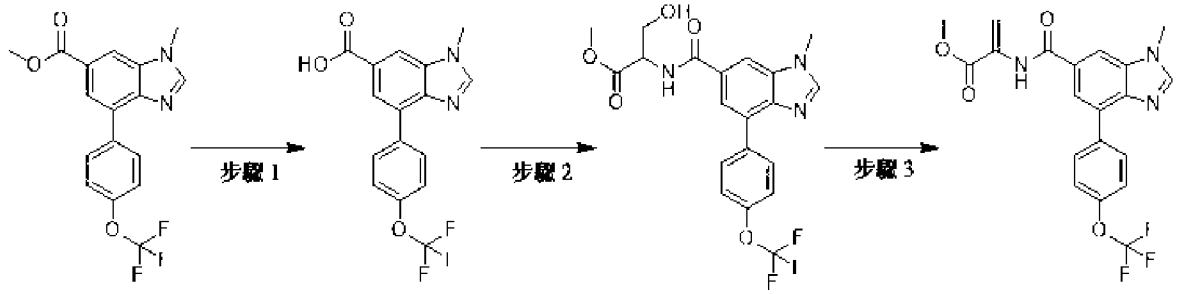
步驟 6：*N*-((7-((2-羥基乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



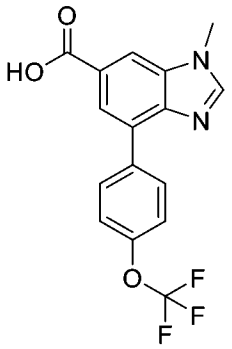
【1130】於 0°C 向 2-((6-(胺基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)胺基)乙-1-醇 (110 mg, 0.29 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 於 THF (5 mL) 中之混合物中添加丙烯酸酐 (36 mg, 0.29 mmol)，添加後，將所得混合物於室溫攪拌 2 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 17% 至 47% / 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (26 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H)；LCMS (ESI)：*m/z* 435.0 $(M+H)^+$。

實例 138（化合物 141）

2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯

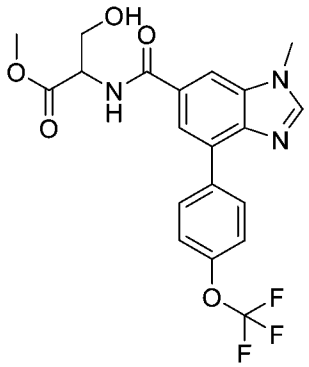


步驟 1：1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸



【1131】於室溫向經攪拌的 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (5.0 g, 14.27 mmol) 於 THF (90 mL) 及水 (30 mL) 中之溶液中添加一水合氫氧化鋰 (1.2 g, 28.55 mmol)。於 60℃ 攪拌混合物 3 小時。混合物用水 (60 mL) 稀釋，用 2M HCl 調節至 pH = 3，用乙酸乙酯 (80 mL × 3) 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (4.6 g，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 336.9 $(M+H)^+$。

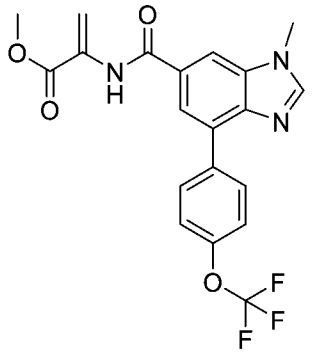
步驟 2：3-羥基-2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙酸甲酯



【1132】將 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 (4.0 g, 11.9 mmol)、DIEA (6.22 mL, 35.69 mmol)、HOBt (2.4 g, 17.84 mmol) 及 EDCI (3.4 g, 17.84 mmol) 於 DMF (80 mL) 中之溶液於室溫攪拌 30 分鐘。然後將 2-胺基-3-羥基丙酸甲酯鹽酸鹽 (2.04 g, 13.08 mmol) 添加至其中。將反應於室溫攪拌 2 小時。反應用水 (50 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。合併之有

機層用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 2% 甲醇) 純化，以得到黃色固體狀標題化合物 (3.0 g, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.67 (s, 3H)。

步驟 3：2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯

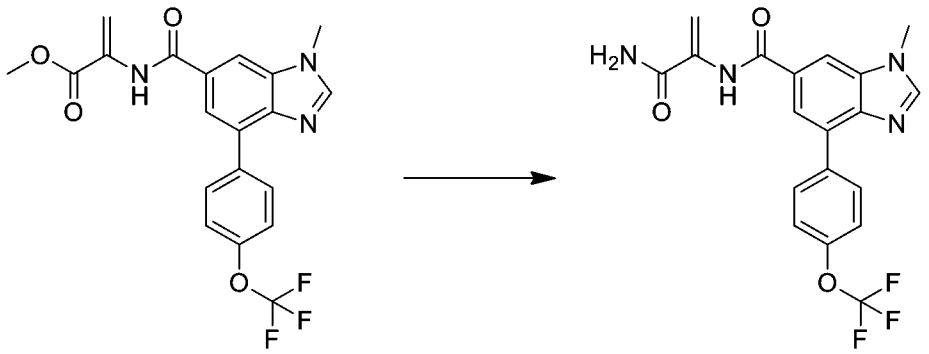


【1133】 於室溫向經攪拌的 3-羥基-2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙酸甲酯 (630 mg, 1.44 mmol) 於二氯甲烷 (12 mL) 中之溶液中添加 EDCI (304 mg, 1.58 mmol) 及 CuCl (157 mg, 1.58 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。混合物用水 (50 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 52% 至 82%/水 (0.225% FA)-CAN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (65.2 mg, 11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

5.86 - 5.84 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 420.0 $(M+H)^+$。

實例 139（化合物 142）

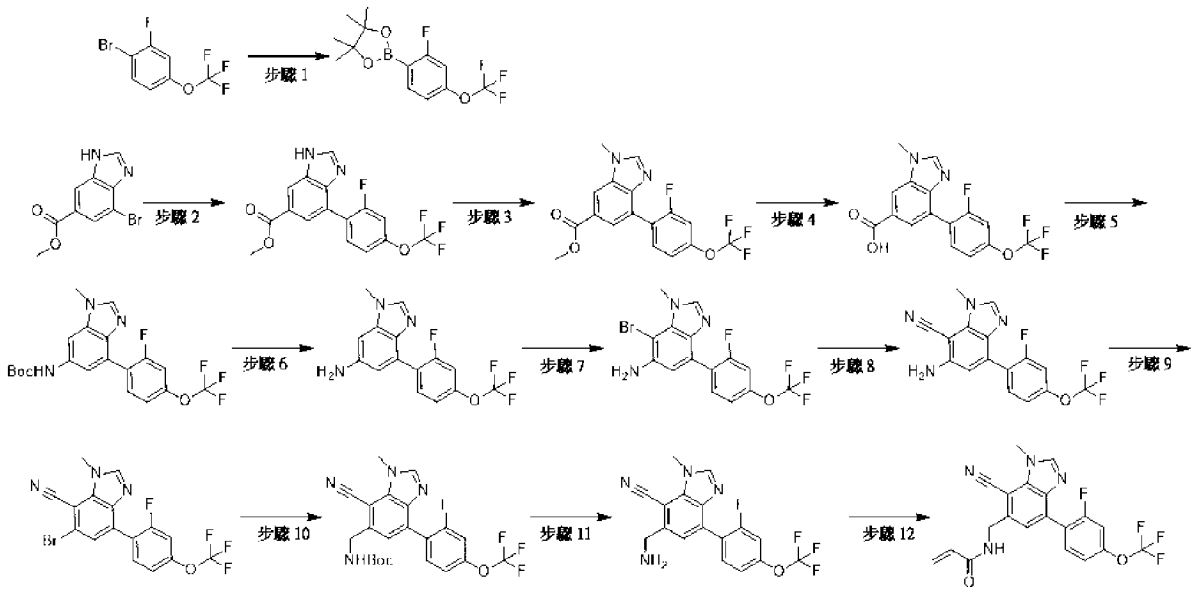
***N*-(3-胺基-3-側氧丙-1-烯-2-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺**



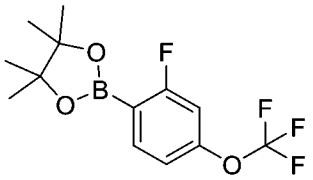
【1134】將 2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯 (300 mg, 0.72 mmol) 於甲醇中之 7 N NH_3 (10 mL, 70 mmol) 中之混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物用水 (50 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇) 純化，然後藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 28% 至 48%/水 (0.225% FA)-CAN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (40 mg, 14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 405.2 $(M+H)^+$。

實例 140（化合物 143）

***N*-((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺**

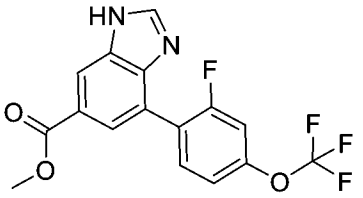


步驟 1：2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷



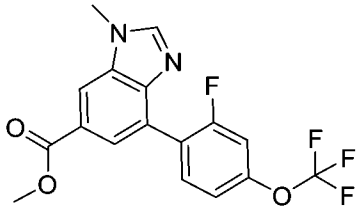
【1135】將 1-溴-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯 (10.0 g, 38.61 mmol)、KOAc (9.47 g, 96.53 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (11.77 g, 46.33 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.83 g, 3.86 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。將混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 10% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (9.0 g, 76%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.78 (dd, J = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H)。

步驟 2：4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



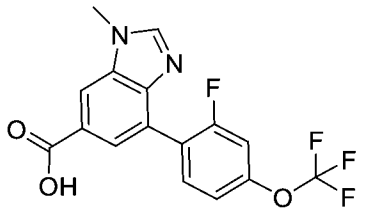
【1136】將 4-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (7.0 g, 27.44 mmol)、K_3PO_4 (11.65 g, 54.89 mmol)、2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (9.0 g, 29.41 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.01 g, 2.74 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 3 小時。混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，並用水 (500 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 50% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (2.5 g, 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步驟 3：4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯



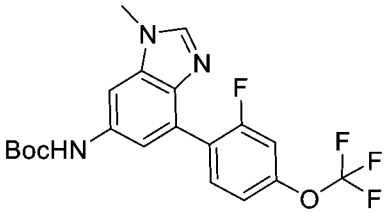
【1137】於 0°C 向 4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (2.5 g, 7.06 mmol) 及 K_3PO_4 (3.0 g, 14.11 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 CH_3I (1.1 g, 7.76 mmol)。然後將反應於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (500 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (500 mL × 3) 洗滌，並且有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (1.8 g, 69%)。LCMS (ESI)：*m/z* 369.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸



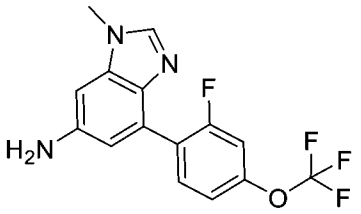
【1138】將 4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.8 g, 4.89 mmol) 及一水合氫氧化鋰 (1.03 g, 24.44 mmol) 於 THF (20 mL) 及水 (5 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。用 HCl (2N) 水溶液將反應之 pH 調節至 4，用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (1.7 g, 98%)。LCMS (ESI)：*m/z* 355.1 $(M+H)^+$

步驟 5：(4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)胺甲酸三級丁酯



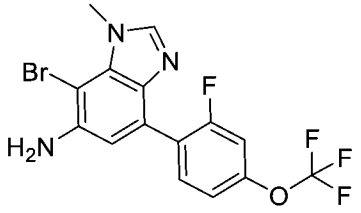
【1139】於室溫向 4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 (1.7 g, 4.8 mmol) 於 *t*-BuOH (110 mL) 中之混合物中添加 DPPA (1.03 mL, 4.8 mmol) 及 TEA (0.74 mL, 5.28 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 16 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (200 mL × 3) 洗滌，並且有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法（於石油醚中之 0-35% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (850 mg, 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

步驟 6：4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



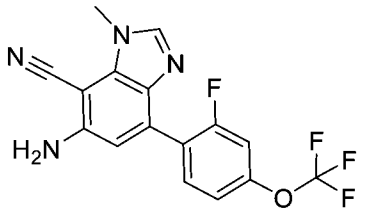
【1140】 於 0°C 向 (4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)胺甲酸三級丁酯 (850 mg, 2.0 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 TFA (2 mL)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。反應用 $NaHCO_3$ 水溶液 (30 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，以得到標題化合物 (600 mg，粗製品)。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 326.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：7-溴-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



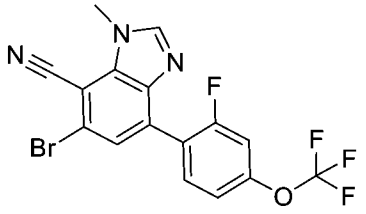
【1141】 於 0°C 向 4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (600 mg, 1.84 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 NBS (328 mg, 1.84 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。反應用水 (20 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-35% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (600 mg, 81%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H)。

步驟 8：6-胺基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈



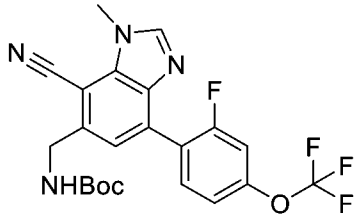
【1142】將 7-溴-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (600 mg, 1.48 mmol)、*t*-BuXphos Pd G_3 (177 mg, 0.22 mmol) 及 $Zn(CN)_2$ (872 mg, 7.42 mmol) 於 DMA (5 mL) 中之混合物於 140°C 在 N_2 氣氛下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-35% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (350 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.08 (s, 3H)。

步驟 9：6-溴-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈



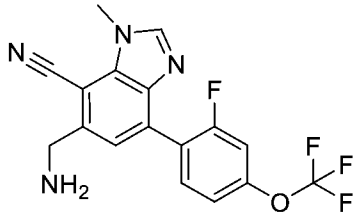
【1143】於室溫向 6-胺基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 (350 mg, 1.0 mmol) 及 CuBr (287 mg, 2.0 mmol) 於乙腈 (8 mL)中之溶液中添加 *t*-BuONO (0.18 mL, 1.5 mmol)，然後將溶液於 60°C 攪拌 3 小時。將反應用水 (200 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (150 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 4.20 (s, 3H)。

步驟 10：((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



【1144】將 6-溴-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 (200 mg, 0.48 mmol)、(((三級-丁氧基羰基)胺基)甲基)三氟硼酸鉀 (229 mg, 0.97 mmol)、CATACXIUM A Pd G_2 (33 mg, 0.05 mmol) 及 Cs_2CO_3 (315 mg, 0.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 在 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。將反應用水 (200 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。有機層用鹽水 (150 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (120 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

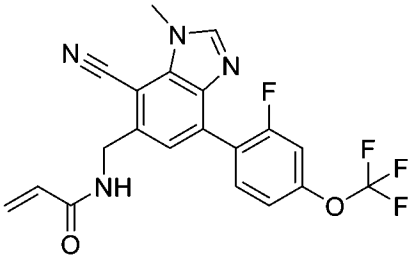
步驟 11：6-(胺基甲基)-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽



【1145】將 ((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)--1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (100 mg, 0.22 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (2 mL) 中

之溶液於室溫攪拌 16 小時。將混合物濃縮，以得到棕色油狀標題化合物 (100 mg, 粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 365.1 $(M+H)^+$。

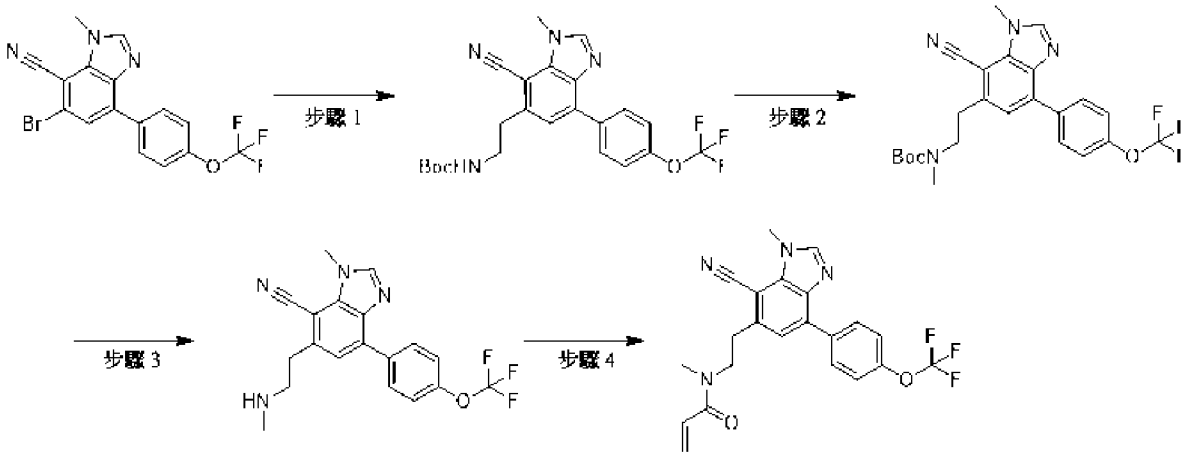
步驟 12：*N*-((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺



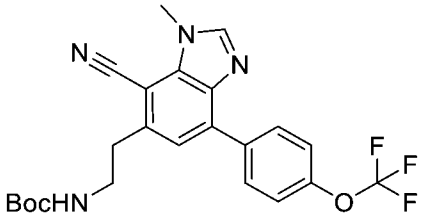
【1146】 於 0°C 向 6-(胺基甲基)-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 2,2,2-三氟乙酸鹽 (100 mg, 0.21 mmol) 及飽和 $NaHCO_3$ (1 mL) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加丙烯酸酐 (26 mg, 0.21 mmol)。將所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，並用水 (100 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，34% 至 64%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (8.7 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 419.0 $(M+H)^+$。

實例 141（化合物 144）

***N*-(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺**

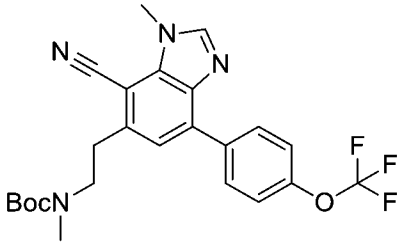


步驟 1：(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)胺甲酸三級丁酯



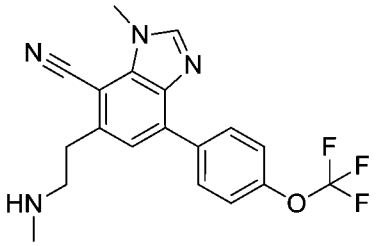
【1147】將 6-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 (430 mg, 0.97 mmol)、Cs_2CO_3 (948 mg, 2.91 mmol)、(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)三氟硼酸鉀 (462 mg, 1.94 mmol) 及 CATACXIUM A Pd G_2 (65 mg, 0.10 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物用 N_2 氣氛吹掃 3 分鐘。將混合物於 120°C 在 N_2 氣氛下攪拌 4 小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，所得殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上 (於 DCM 中之 0 至 5% 甲醇) 純化，以得到標題化合物 (300 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 3H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 461.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級丁酯



【1148】 於 0°C 向 (2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)胺甲酸三級丁酯 (320 mg, 0.69 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物中添加 NaH (於礦物油中之 60% 分散體，56 mg，1.39 mmol)，並將溶液於 0°C 在 N_2 氣氛下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 將 MeI (296 mg, 2.08 mmol) 添加至混合物中。將反應於室溫在氮氣之保護下攪拌 3 小時。將反應用水 (10 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合併之有機物用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (300 mg, 91%)。LCMS (ESI)：*m/z* 475.3 $(M+H)^+$。

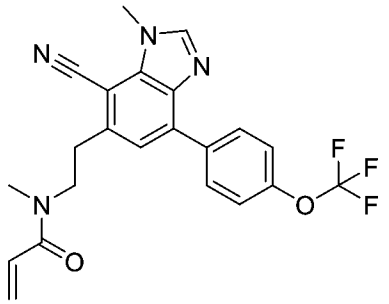
步驟 4：1-甲基-6-(2-(甲基胺基)乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈



【1149】 於室溫向將經攪拌的 (2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.63 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加於 TFA (2 mL)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。反應用水

(50 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH = 8，混合物用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (200 mg，粗製品)。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI)：*m/z* 375.1 (M+H)。

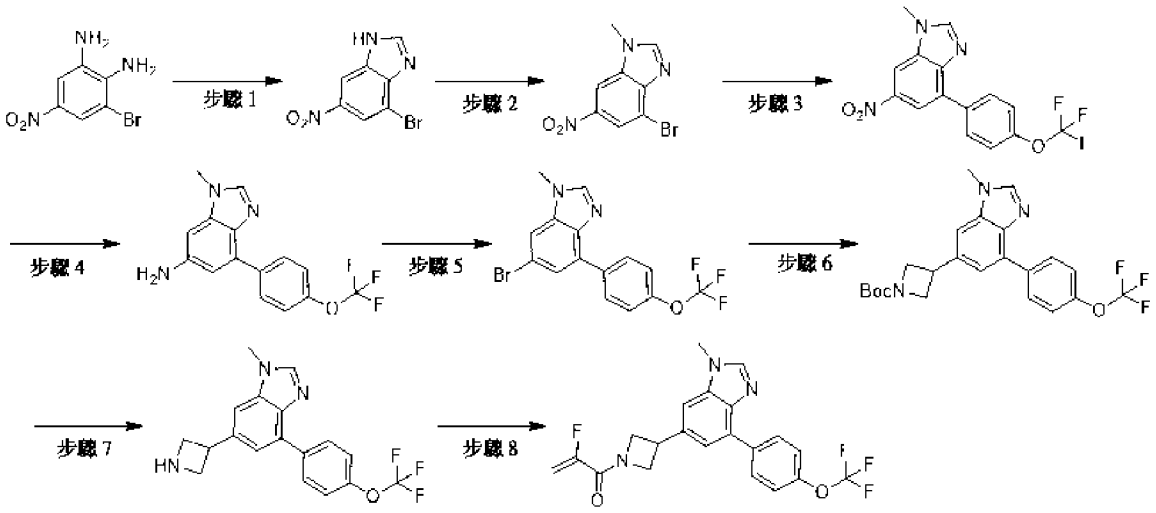
步驟 5：*N*-(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺



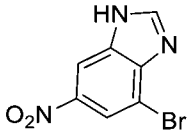
【1150】 於 0°C 向 1-甲基-6-(2-(甲基胺基)乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-甲腈 (35 mg, 0.1 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (0.5 ml) 及丙烯醯氯 (17 mg, 0.2 mmol)，將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。溶液用水 (10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150 *30mm*5um，水 (FA)-ACN，39% 至 69%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (28 mg, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 - 7.50 (m, 3H), 6.69 - 6.58 (m, 1H), 6.08 - 5.86 (m, 1H), 5.69 - 5.37 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.06, 2.96 (s，總計 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 429.1 (M+H)。

實例 142（化合物 145）

2-氟-1-(3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮

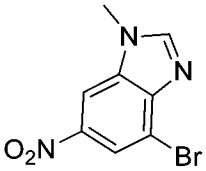


步驟 1：4-溴-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑



【1151】向 500 mL 圓底燒瓶中添加 3-溴-5-硝基苯-1,2-二胺 (13.0 g, 56.1 mmol) 及 FA (200 mL, 56.01 mmol)。將溶液加熱至回流越夜。反應用水 (100 mL) 淬滅，並用 6N NaOH 調節至 pH 14。反應混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋並過濾。濾液用鹽水 (500 mL × 3) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮至乾燥。過濾後，濃縮濾液，以得到黃色固體狀標題化合物 (11.4 g, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)；LCMS (ESI)：*m/z* 242.0 $(M+H)^+$。

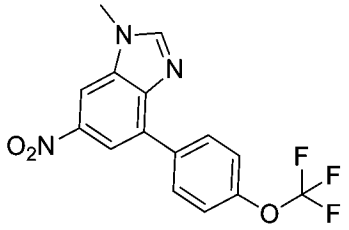
步驟 2：4-溴-1-甲基-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑



【1152】向 4-溴-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (11.4 g, 47.1 mmol) 於 DMF (120 mL) 中之溶液中添加飽和 K_2CO_3 (40 mL) 及 MeI (2.91 mL, 47.1 mmol)。將混合

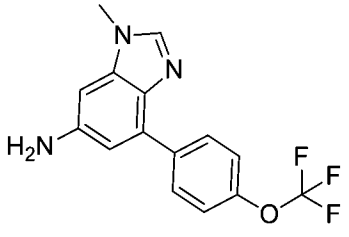
物於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (100 mL) 淬滅。混合物用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋，用鹽水 (200 mL × 3) 洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 40% 乙酸乙酯) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (5.7 g, 47%)，2D-NMR 證實該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。

步驟 3：1-甲基-6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑



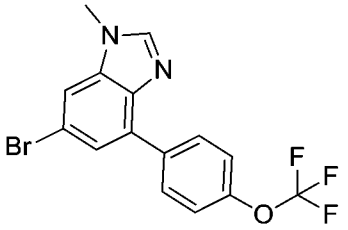
【1153】將 4-溴-1-甲基-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (5.7 g, 22.26 mmol) 及 (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (9.17 g, 44.5 mmol)、Na_2CO_3 (4.7 g, 44.5 mmol) 及 Pd(dppf)Cl_2 (1.63 g, 2.2 mmol) 於 1,4-二噁烷 (70 mL) 及水 (5 mL) 中之混合物於 110°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。反應混合物用水 (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (300 mL × 2) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (5.7 g, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31- 8.25 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 337.9 $(M+H)^+$。

步驟 4：1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺



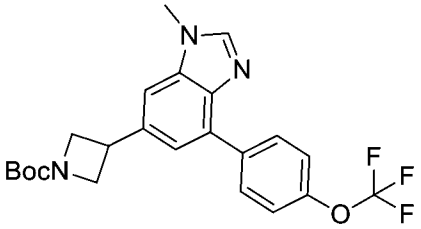
【1154】將 1-甲基-6-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (1.7 g, 5.04 mmol)、鐵 (2.82 g, 50.41 mmol) 及 NH_4Cl (1.35 g, 25.2 mmol) 於乙醇 (40 mL) 及水 (4 mL) 中之混合物於 80°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，將乙酸 (10 mL) 添加至混合物中，並將溶液攪拌 20 分鐘。反應用飽和 $NaHCO_3$ (80 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-20% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到黃色固體狀標題化合物 (1.5 g, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 307.9 $(M+H)^+$。

步驟 5：6-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑



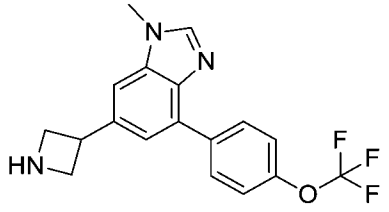
【1155】於室溫向 1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-胺 (1.5 g, 4.9 mmol) 及亞硝酸三級丁酯 (1.16 mL, 9.7 mmol) 於乙腈 (15 mL) 中之溶液中添加 CuBr (1.4 g，9.8 mmol)。然後將溶液於 65°C 在 N_2 氣氛攪拌 2 小時。反應混合物用水 (50 mL) 淬滅，用水 (100 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化，以得到綠色固體狀標題化合物 (1.0 g, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)；LCMS (ESI)：m/z 370.9 $(M+H)^+$。

步驟 6：3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯



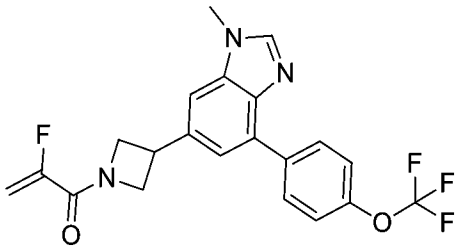
【1156】向 6-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (300 mg, 0.80 mmol) 及 Na_2CO_3 (202 mg, 1.9 mmol) 於 DME (10 mL) 中之混合物中添加 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (9 mg, 0.007 mmol)、TTMSS (228 mg, 0.91 mmol) 及 3-溴四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (271 mg, 1.1 mmol)。於室溫，在手套箱中，將 $NiCl_2$·glyme (17 mg, 0.07 mmol) 及 dtbbpy (31 mg, 0.15 mmol) 於 DME (4 mL) 中之溶液添加至上述混合物中。將反應混合物於室溫在 Lumidox 篩選套組下攪拌 16 小時。反應混合物用水 (40 mL) 淬滅，用水 (20 mL × 3) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (300 mg, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.25 - 8.22 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)；LCMS (ESI)：*m/z* 448.0 $(M+H)^+$。

步驟 7：6-(四氫吖唉-3-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑鹽酸鹽



【1157】將 3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯溶液 (320 mg, 0.72 mmol) 及 5% TFA 於 HFIP (20 mL) 中之溶液於室溫攪拌 1 小時。將反應在真空下濃縮。殘餘物用水 (10 mL) 稀釋，並且溶液用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液調節至 pH 7，並用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，以得到 (220 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 347.9 $(M+H)^+$。

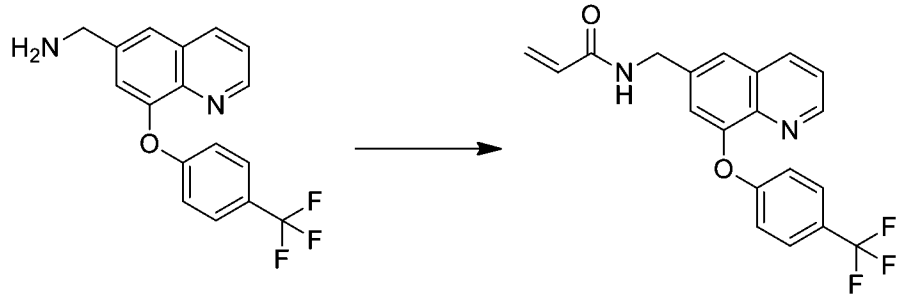
步驟 8：2-氟-1-(3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮



【1158】向 6-(四氫吖唉-3-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (300 mg, 0.86 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 及甲醇 (2 mL) 中之混合物中添加 2-氟丙烯酸 (117 mg, 1.3 mmol) 及 2-乙氧基喹啉-1(2*H*)-甲酸乙酯 (321 mg, 1.3 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。反應混合物用水 (60 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有機物經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*25mm*5um，水 (0.225% FA)-ACN，42% 至 72%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (28.5 mg, 8%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.29 - 8.25 (m, 3H), 7.70 (s 1H), 7.51 - 7.48 (m, 3H), 5.40 (dd, *J* = 48.8, 3.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 16.4, 3.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.58 - 4.56 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)；LCMS (ESI)：*m/z* 419.9 $(M+H)^+$。

實例 143（化合物 146）

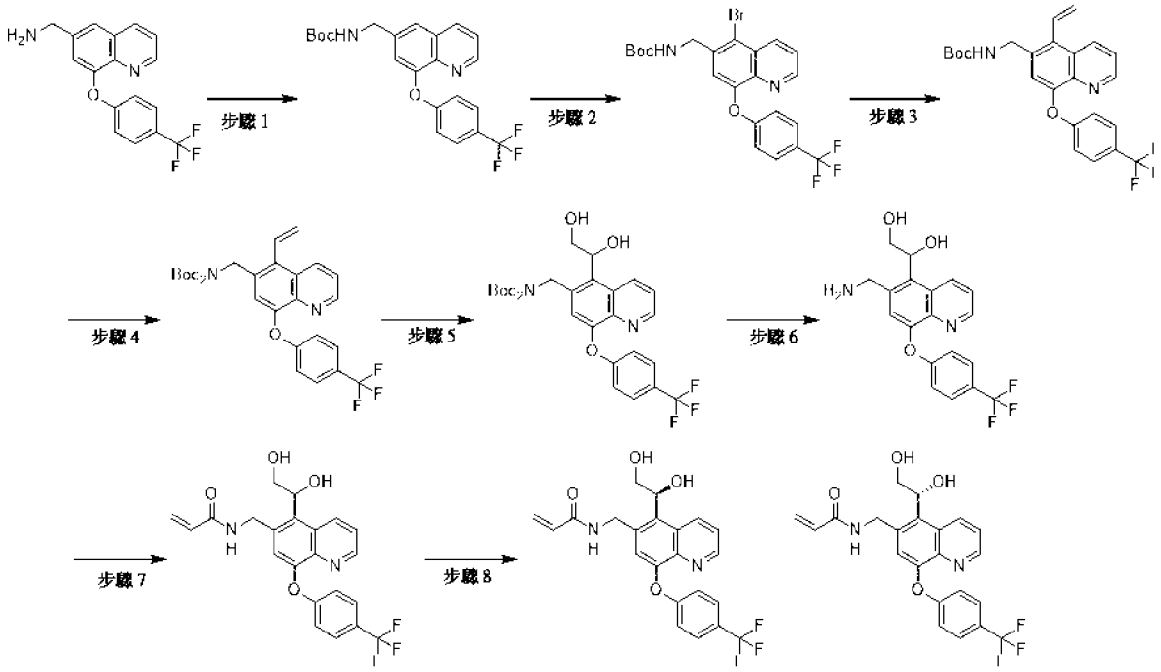
***N*-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺**



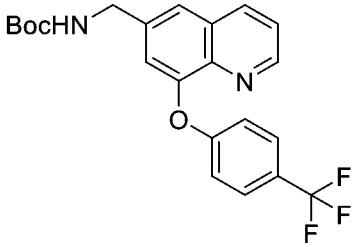
【1159】於 0°C 向 (8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲胺 (110 mg, 0.35 mmol) 於 THF (5 mL) 中的溶液中添加飽和 $NaHCO_3$ (2 mL) 及丙烯酸酐 (0.06 mL, 0.52 mmol)。將溶液於 0°C 攪拌 2 小時。反應混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取，合併之有機層用鹽水 (15 mL × 3) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由逆相層析法 (Boston Green ODS 150*30mm*5um/水 (FA)-CAN/40% 至 70%) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (46.3 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.80 - 8.77 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz 1H), 6.15 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz 1H), 5.66 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；LCMS (ESI)：m/z 373.0 $(M+H)^+$。

實例 144 (化合物 147) & 實例 145 (化合物 148)

(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

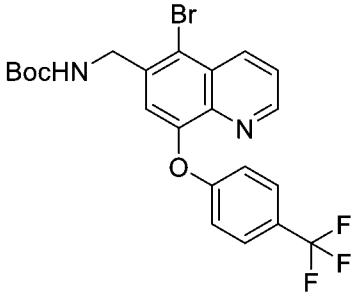


步驟 1：((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



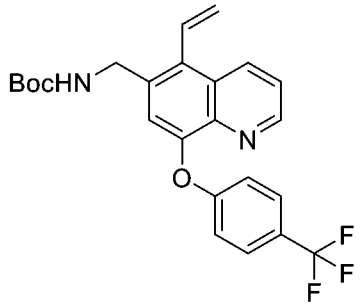
【1160】將 (8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲胺 (6.0 g, 18.85 mmol)、Boc_2O (4.53 g, 20.74 mmol) 及 DMAP (230 mg, 1.89 mmol) 於二氯甲烷 (70 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。將溶液濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-25% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (4.5 g, 57%)。LCMS (ESI)：*m/z* 419.2 $(M+H)^+$。

步驟 2：((5-溴-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



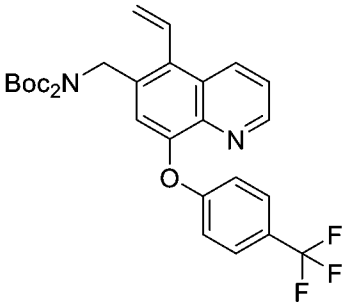
【1161】將 ((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (3.5 g, 8.37 mmol) 及 NBS (1.78 g, 10.04 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。將有機層在真空下濃縮，以得到白色固體狀標題化合物 (3.0 g，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 497.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-5-乙烯基喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯



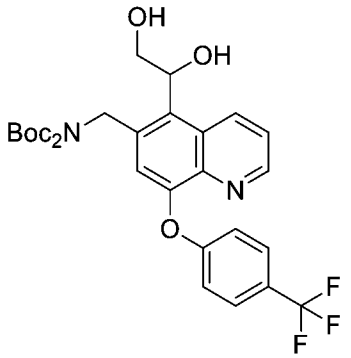
【1162】將 $Pd(dppf)Cl_2$ (295 mg, 0.40 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (744 mg, 4.83 mmol)、((5-溴-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)甲酸三級丁酯 (2.0 g, 4.02 mmol) 及 Na_2CO_3 (853 mg, 8.04 mmol) 於 1,4-二噁烷 (24 mL) 及水 (2.4 mL) 中之混合物於 120°C 在 N_2 氣氛下攪拌 2.5 小時。混合物用水 (50 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，並用鹽水 (20 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法（於石油醚中之 0-30% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (980 mg, 55%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.92 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 17.6, 11.6 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟 4：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【1163】將 Boc_2O (569 mg, 2.6 mmol)、DMAP (367 mg, 3.0 mmol) 及 ((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-5-乙烯基喹啉-6-基)甲基)胺甲酸三級丁酯 (890 mg, 2.0 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 4 小時。將溶液濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上 (於石油醚中之 0 至 25% 乙酸乙酯) 純化，以得到無色油狀標題化合物 (650 mg, 60%)。LCMS (ESI)：*m/z* 545.3 $(M+H)^+$。

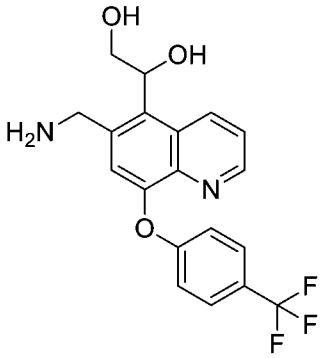
步驟 5：*N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯



【1164】於 0°C 向 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.1 mmol) 及 NMO (259 mg, 2.2 mmol) 於 THF (6 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加 $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (41 mg, 0.11 mmol)。將混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋並用飽和 Na_2SO_3 (20 mL) 洗滌，有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由矽

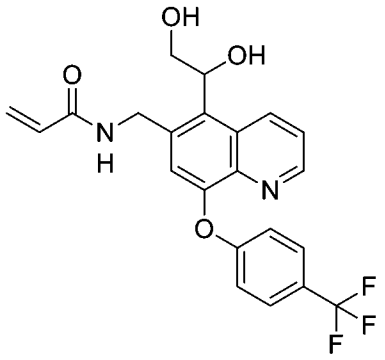
膠急速層析法（於石油醚中之 0-50% 乙酸乙酯）純化殘餘物，以得到白色固體狀標題化合物 (300 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.39 (s, 18H)。

步驟 6：1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-5-基)乙烷-1,2-二醇



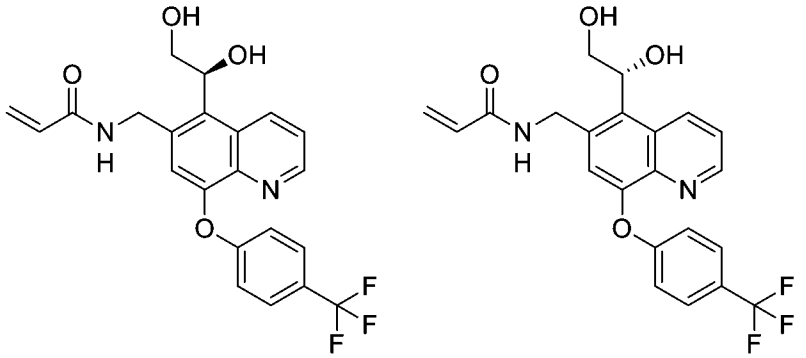
【1165】將 *N*-三級丁氧基羰基-*N*-[[5-(1,2-二羥基乙基)-8-[4-(三氟甲基)苯氧基]-6-喹啉基]甲基]胺甲酸三級丁酯 (600 mg, 1.04 mmol) 及濃 HCl (3 mL) 於 THF (10 mL) 中之溶液於室溫攪拌 16 小時。反應用水 (10 mL) 稀釋並用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH 為 7。混合物用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物 (300 mg，粗製品)。LCMS (ESI)：*m/z* 379.1 $(M+H)^+$。

步驟 7：*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1166】 於 0°C 向飽和 $NaHCO_3$ (3 mL) 及 1-(6-(胺基甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-5-基)乙烷-1,2-二醇 (200 mg, 0.53 mmol) 於 THF (6 mL) 中之混合物中添加丙烯醯氯 (53 mg, 0.58 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1h。反應混合物用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所得殘餘物藉由逆相層析法 (Welch Xtimate C18 150*30mm*5um，乙腈 18% 至 48% / 水 (FA)-ACN) 純化，以得到白色固體狀標題化合物 (180 mg, 79%)。LCMS (ESI)：*m/z* 433.1 $(M+H)^+$。

步驟 8：(*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 & (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺



【1167】 *N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (180 mg, 0.42 mmol) 藉由手性 SFC (儀器：SFC-16；管柱：OD(250mm*30mm,10um)；條件：0.1%NH4OH-IPA；起始 B：50%；流速 (ml/min)：80) 分離，以得到第一峰 (*S*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)

苯氧基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (32 mg, 18%) 及第二峰 (*R*)-*N*-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺 (47 mg, 26%)，兩者皆為白色固體。

【1168】第一峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 433.0 $(M+H)^+$。

【1169】第二峰：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H)；LCMS (ESI)：m/z 433.0 $(M+H)^+$。

實例 146

TR-FRET 檢定

【1170】將 His 標記之 TEAD 蛋白質與 TEAD 項目化合物於室溫下預培育 30 分鐘或 4 小時。然後將生物素化脂質袋探針添加至 TEAD/化合物混合物中，並於室溫下培育 60 分鐘。脂質袋探針與測試化合物競爭 TEAD 脂質袋，直至達到平衡。60 分鐘後，將銪標記之抗 His (Perkin Elmer # AD0110) 及 XL665 標記之鏈黴親和素 (CIS Bio 610SAXAC) 添加至 TEAD/測試化合物/脂質

袋混合物中並培育 30 分鐘或 4 小時。然後使用 EnVision 多標記酶標儀（Perkin Elmer 目錄號 2104-0010A）測量 TR-FRET 值。如果脂質袋探針按預期與 TEAD 結合，則抗 His Eu 及 XL665 之接近產生 TR-FRET 訊息。如果 TEAD 脂質袋結合劑（例如）結合並取代脂質袋探針，則 TEAD:探針交互作用之破壞導致 TR-FRET 訊息降低。化合物作為 TEAD 脂質袋結合劑的效力藉由使用非線性 4 參數曲線擬合所得到的 IC_{50} 值來確定。

【1171】所選化合物之 IC_{50} 資料呈現於下表 3 (4 小時)。需要注意的是，表 3 中之「化合物編號」對應於表 1 中之「化合物編號」。

表 3

化合物編號	脂質 HTRF TEAD1 IC_{50} [uM]	脂質 HTRF TEAD2 IC_{50} [uM]	脂質 HTRF TEAD3 IC_{50} [uM]	脂質 HTRF TEAD4 IC_{50} [uM]
1	0.0057	0.031	0.0048	0.0034
2	0.067	0.155	0.1205	0.081
3	0.48	0.35	0.7	0.74
4	6	50	50	50
5	0.127333	0.226667	0.29	0.27
6	0.31	6.25	2.15	0.515
7	0.018	0.64	0.23	0.04
8	0.018	0.032	0.029	0.024
9	0.046	0.43	0.11	0.088
10	0.14	1.3	0.41	0.094
11	0.078	0.1	0.074	0.0081
12	0.016833	0.018333	0.0265	0.015167
13	0.086	0.32	0.17	0.035
14	5.5	1.8	24	1.4
15	0.13	0.3	0.07	0.005
16	0.024	0.051	0.037	0.037
17	13	3.7	50	5.7
18	1.2	1.1	50	0.8
19	0.004	0.0039	0.008	0.0032
20	0.0145	0.0235	0.0245	0.0175
21	0.077	0.19	0.072667	0.0119
22	0.15	0.3	0.37	0.16
23	0.69	0.37	3.9	0.16

24	0.032	0.12	0.039	0.027
25	0.0044	0.0039	0.0056	0.0037
26	0.14	0.062	0.51	0.18
27	0.0245	0.015	0.0405	0.0067
28	0.0597	0.0153	0.39	0.193
29	0.0167	0.00887	0.054	0.0123
30	0.1	0.016	0.59	0.053
31	0.047	0.012	4.4	0.055
32	0.032	0.01	2.5	0.054
33	0.14	0.0078	0.26	0.079
34	0.19	0.059	3.6	0.062
35	0.011	0.73	0.79	0.33
36	0.044	0.1	0.089	0.037
37	0.1	0.96	0.23	0.082
38	0.02	0.033	0.026	0.0068
39	0.008	0.009	0.0505	0.0245
43	0.01	0.0098	0.022	0.016
44	0.011	0.016	0.018	0.054
45	0.048	0.018	1.2	0.38
46	0.022	0.00615	0.079	0.125
47	0.022	0.0115	0.175	0.135
48	0.022	0.0145	1.035	0.145
49	0.0092	0.011	0.011	0.004
50	0.012	0.011	0.037	0.034
51	0.019	0.012	0.11	0.02
52	0.025	0.046	0.079	0.043
55	0.02	0.0044	0.24	0.0072
56	0.048	0.035	0.099	0.013
57	0.0525	0.009	2.1	0.014
58	0.0069	0.006	0.093	0.0035
59	0.018	0.037	0.38	0.081
62	0.0031	0.0031	0.0046	0.002
63	0.11	0.076	0.31	0.08
64	0.27	0.51	0.7	0.044
67	0.093	0.34	0.42	0.14
68	0.85	3	0.86	0.59
69	0.04	0.1	0.097	0.0075
70	0.33	0.057	1.3	0.26
71	0.089	0.04	14	0.12
72	0.031	0.034	3.8	0.06
73	0.058	0.04	0.22	0.039
74	0.016	0.017	0.34	0.0039
75	0.009	0.013	0.16	0.0035

76	1	0.23	1.3	0.26
77	0.011	0.004	0.11	0.0025
78	0.95	0.14	50	0.65
79	0.98	0.04	1.9	0.57
80	0.13	0.11	0.84	0.74
81	0.031	0.021	0.22	0.013
82	0.069	0.015	1.8	0.24
83	0.044	0.006	0.19	0.095
84	0.026666667	0.021	0.038666667	0.048
85	0.078	0.120666667	0.127333333	0.088666667
86	0.12	0.038	0.23	0.032
87	0.05	0.016	0.14	0.011
88	0.0044	0.0067	0.0074	0.0031
89	0.16	0.034	4.8	0.15
90	0.17	0.029	0.4	0.063
91	0.14	0.034	11	0.063
92	0.76	0.016	1.6	0.34
93	0.88	0.54	1.1	0.49
94	0.044	0.067	0.056	0.013
95	0.0086	0.0088	0.0095	0.0038
96	0.043	0.033	0.072	0.023
97	0.027	0.019	0.59	0.018
98	0.71	0.14	0.68	0.048
99	0.0037	0.0043	0.0031	0.0027
100	0.017	0.061	0.02	0.006
101	0.177666667	0.275	0.216	0.015125
102	0.12	0.31	0.11	0.023
103	0.055	0.12	0.057	0.0038
104	0.095	0.08	0.027	0.04
105	0.13	0.03	0.074	0.09
106	0.18	0.024	1	0.18
107	0.1	0.02	0.78	0.036
108	0.13	0.076	0.047	0.024
109	0.15	0.058	0.071	0.17
110	0.14	0.047	0.97	0.26
111	0.16	0.07	50	0.29
112	2.4	0.36	50	0.52
113	0.024	0.024	0.044	0.031
114	0.48	0.35	0.7	0.74
115	0.0075	0.00485	0.009	0.00225
116	0.0053	0.0087	0.06	0.0033
117	0.0185	0.1055	0.105	0.00615
118	0.0095	0.072	0.09	0.0067

119	0.58	1.3	12	0.16
120	0.7	0.84	50	0.22
121	0.073	0.83	0.75	0.064
122	0.093	0.066	0.58	0.013
123	0.017	0.0078	0.08	0.0039
124	0.0105	0.0325	0.079	0.049
125	0.4	4	1.8	2.3
126	0.2	0.37	1.1	0.32
127	0.026	0.028	0.42	0.023
128	0.011	0.021	0.0099	0.0027
129	0.6	1.1	1.35	0.0245
130	0.41	1	0.44	0.14
131	0.4	1.6	1.2	0.081
132	0.0069	0.15	0.1	0.024
133	0.052	0.36	0.42	0.028
134	0.2	1.7	0.31	0.65
135	0.2	0.11	0.15	0.036
136	0.018	0.03	0.047	0.012
137	0.075	0.094	0.095	0.014
138	0.06	0.01	3.6	0.092
139	0.16	0.0068	0.38	0.1
140	0.027	0.047	3	0.043
141	0.058	0.098	1.6	0.015
142	0.57	1.4	7.6	0.12
143	0.026	0.022	0.069	0.0095
144	0.094	0.039	1.3	0.023
145	0.0069	0.019	0.24	0.012
146	0.0076	0.048	0.021	0.023
147	0.11	0.019	0.61	0.89
148	0.036	0.0087	0.47	0.54

實例 147：化合物 K1、化合物 K2 及化合物 K3 之合成

【1172】化合物 K1 之示例性合成描述於 US2018/0334454A1 (參見，例如，US2018/0334454A1 第 210 至 212 頁上之實例 41)。

【1173】化合物 K2 之示例性合成描述於 WO2021/124222A1 (參見，例如，WO2021/124222A1 第 111 至 114 頁上所述之方法 1 合成方案)。

【1174】化合物 K3 之示例性合成描述於 US2019/0144444A1 (參見，例如，US2019/0144444A1 第 668 至 669 頁上之實例 478)。

【1175】該部分中詳述的任何參考文獻以引用方式全文且特別是關於製作其中詳述的化合物之方法併入本文中。

4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌啡-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (**化合物 K1/US2018/0334454A1 之實例 41**) 之製備

步驟 1：2,6-二氯-5-氟煙醯胺 (中間體 S)

【1176】向二氯甲烷 (48 mL) 中的 2,6-二氯-5-氟煙酸 (4.0 g, 19.1 mmol, AstaTech Inc., Bristol, Pa.) 之混合物中加入草醯氯 (在 DCM 中的 2M 溶液，11.9 mL，23.8 mmol)，然後是催化量的 DMF (0.05 mL)。將反應在室溫攪拌過夜，然後濃縮。將殘餘物溶解於 1,4-二噁烷 (48 mL) 中並冷卻至 0°C。經由注射器緩慢添加氫氧化銨溶液 (28.0% 至 30% NH3 基準，3.6 mL，28.6 mmol)。將所得混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，然後濃縮。將殘餘物用 1:1 的 EtOAc/庚烷混合物稀釋並攪拌 5 分鐘，然後過濾。棄去過濾的固體，並且將剩餘的母液部分濃縮至一半體積並過濾。經過濾之固體用庚烷洗滌並在減壓烘箱 (45°C) 中乾燥越夜，以提供 2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H) 8.09 (br s, 1H) 7.93 (br s, 1H)。m/z (ESI，+ve ion)：210.9 $(M+H)^+$。

步驟 2：2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)煙醯胺

【1177】經由注射器向經冰冷卻的 2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺 (中間體 S，5.0 g，23.9 mmol) 於 THF (20 mL) 中之漿液中緩慢添加草醯氯 (於 DCM 中之 2 M 溶液，14.4 mL，28.8 mmol)。將所得混合物在 75°C 加熱 1 小時，然後停止加熱，並且將反應濃縮至一半體積。冷卻至 0°C 後，加入 THF (20 mL)，然後經

由套管逐滴添加 2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺 (中間體 R，3.59 g，23.92 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液。將所得混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後用鹽水及飽和氯化銨水溶液之 1:1 混合物淬滅。混合物用 EtOAc (3×) 萃取，並且合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，以提供 2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺。該物質無需進一步純化即可用於以下步驟。m/z (ESI, +ve 離子): 385.1 $(M+H)^+$。

步驟 3：7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基-吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

【1178】 經由注射器向經冰冷卻的 2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺 (9.2 g, 24.0 mmol) 在 THF (40 mL) 中之溶液中緩慢添加 KHMDS (於 THF 中之 1 M 溶液，50.2 mL，50.2 mmol)。移除冰浴並且將所得混合物在室溫下攪拌 40 分鐘。反應用飽和氯化銨水溶液淬滅，並用 EtOAc (3×) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法 (洗脫液：0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷) 純化殘餘物，以得到 7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27 (br s, 1H), 8.48-8.55 (m, 2H), 7.29 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.87 (quin, J=6.6 Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: –126.90 (s, 1F)。m/z (ESI，+ve ion)：349.1 $(M+H)^+$。

步驟 4：4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

【1179】向 7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.7 g, 13.5 mmol) 及 DIPEA (3.5 mL, 20.2 mmol) 於乙腈 (20 mL) 之溶液中經由注射器逐滴添加三氯氧化磷 (1.63 mL, 17.5 mmol)。將所得混合物於 80°C 加熱 1 小時，然後冷卻至室溫並濃縮，以提供 4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。該物質無需進一步純化即可用於以下步驟。m/z (ESI, +ve 離子): 367.1 $(M+H)^+$。

步驟 5：(S)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯

【1180】向經冰冷卻的 4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (13.5 mmol) 於乙腈 (20 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (7.1 mL, 40.3 mmol)，然後添加 (S)-4-N-Boc-2-甲基哌啉 (3.23 g, 16.1 mmol, Combi-Blocks, Inc., San Diego, Calif., USA)。將所得混合物升溫至室溫並攪拌 1 小時，然後用冷的飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 mL) 及 EtOAc (300 mL) 稀釋。將混合物再攪拌 5 分鐘，分離各層，並用更多的 EtOAc (1×) 萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法 (洗脫液：0 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，以提供 (S)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯。m/z (ESI，+ve ion)：531.2 $(M+H)^+$。

步驟 6：(3S)-三級丁基 4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯

【1181】將 (S)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯 (4.3 g, 8.1 mmol)、三氟

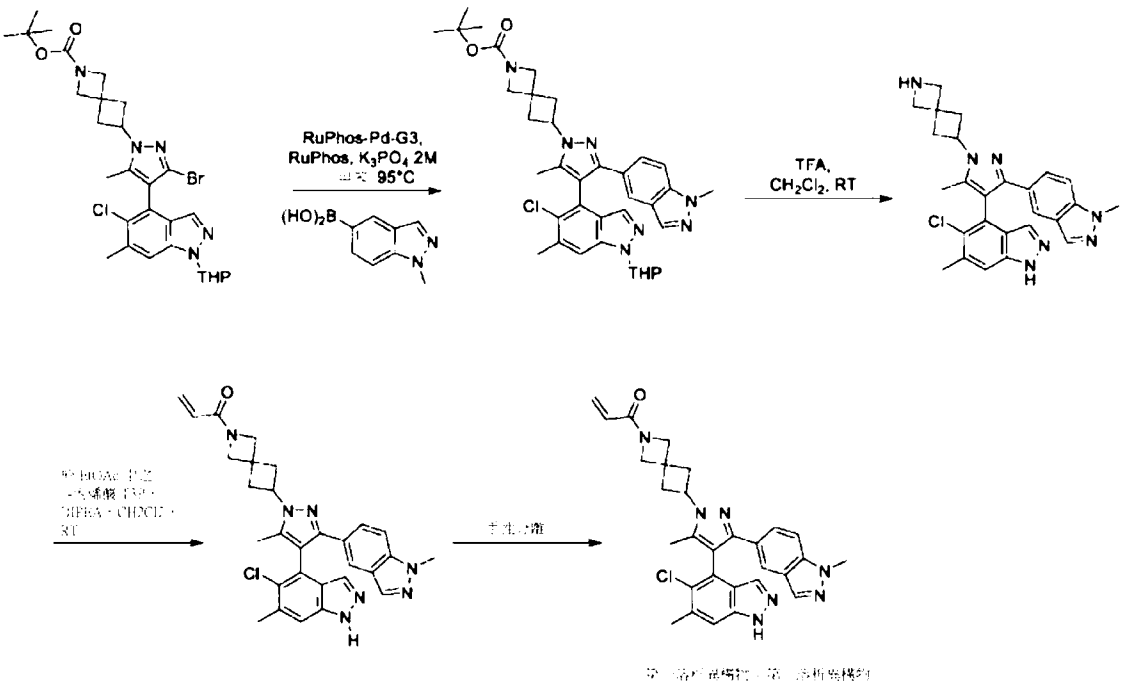
(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀 (中間體 Q，2.9 g，10.5 mmol)、乙酸鉀 (3.2 g, 32.4 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) 與二氯甲烷之錯合物 (661 mg, 0.81 mmol) 於 1,4-二噁烷 (80 mL) 中之混合物用氮氣脫氣 1 分鐘。添加經去氧之水 (14 mL)，並將所得混合物於 90°C 加熱 1 小時。使反應冷卻至室溫，用半飽和碳酸氫鈉(aq.)淬滅，並用 EtOAc (2×) 及 DCM (l×) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法 (洗脫液：0 至 60% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷) 純化，以提供 (3S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (br s, 1H), 8.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=12.5, 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.72 (d,J=8.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.77-4.98 (m, 1H), 4.24 (brt, J=14.2 Hz, 1H), 3.93-4.08 (m, 1H), 3.84 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 3.52-3.75 (m, 1H), 3.07-3.28 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 3H), 1.43-1.48 (m, 9H), 1.35 (dd, J=10.8, 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.32 (m, 1H), 1.07 (dd, J=6.6, 1.7 Hz, 3H), 0.93 (dd, J=6.6, 2.1 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: –115.65 (s, 1F), –128.62 (s, 1F)。m/z (ESI，+ve ion)：607.3 $(M+H)^+$。

步驟 7：6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啉基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

【1182】將三氟乙酸 (25 mL, 324 mmol) 添加至 (3S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯 (6.3 g, 10.4 mmol) 於 DCM (30 mL.) 中之溶液中。將所得混合物於室溫攪拌 1 小時，然後濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (30 mL)

中，冷卻至 0°C，並依序用 DIPEA (7.3 mL, 41.7 mmol) 以及丙烯醯氯 (0.849 mL, 10.4 mud) 於 DCM 中之溶液 (3 mL；經由注射器逐滴添加) 處理。將反應於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後用半飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅並用 DCM (2×) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析法 (洗脫液：0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷) 以得到 4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌啡-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (**化合物 K1**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.24-8.34 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.87 (td, J=16.3, 11.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.69 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.21 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 5.74-5.80 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.23-4.45 (m, 2H), 3.97-4.21 (m, 1H), 3.44-3.79 (m, 2H), 3.11-3.31 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm –115.64 (s, 1F), –128.63 (s, 1F)。m/z (ESI，+ve ion)：561.2 $(M+H)^+$。

【1183】 a(*R*)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮及 a(*S*)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (**化合物 K2/WO2021/124222A1 之實例 1**) 之製備



步驟 1：三級-丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

【1184】在 500 mL 燒瓶中，將 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯 (中間體 C1，10 g，16.5 mmol)、(1-甲基-1H-吲唑-5-基)硼酸 (6.12 g, 33.1 mmol)、RuPhos (1.16 g, 2.48 mmol) 及 RuPhos-Pd-G3 (1.66 g, 1.98 mmol) 在氬氣下懸浮在甲苯 (165 mL) 中。加入 K_3PO_4 (2M, 24.8 mL, 49.6 mmol) 並且將反應混合物置於預熱的油浴 (95°C) 中並攪拌 45 分鐘。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液中並用 EtOAc (x3) 萃取。合併的有機層用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，乾燥 (相分離器) 並在減壓下濃縮。將粗殘餘物用 THE (50 mL) 稀釋，加入 SiliaMetS®Thiol (15.9 mmol)，並且將混合物在 40°C 旋轉 1 小時。過濾混合物，濃縮濾液，並且藉由正相層析法 (洗脫液：CH_2Cl_2 中的 MeOH 從 0 至 2%) 純化粗殘餘物，再次藉由正相層析 (洗脫液：CH_2Cl_2 中之 MeOH 從 0 到 2%) 純

化經純化的級分，得到米色泡沫狀標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.23 min; MS m/z $[M+H]^+$; 656.3 / 658.3。

步驟 2：5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑

【1185】將 TFA (19.4 mL, 251 mmol) 加入到三級-丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (步驟 1，7.17 g，10.0 mmol) 在 CH_2Cl_2 (33 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌 1.5 小時。減壓濃縮 RM，得到作為三氟乙酸鹽的標題化合物，其不經純化即可用於下一步。UPLC-MS-3：Rt = 0.74 min; MS m/z $[M+H]^+$; 472.3 / 474.3。

步驟 3：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1186】將丙烯酸 (0.69 mL, 10.1 mmol)、丙基膦酸酐 (在 EtOAc 中的 50%，5.94 mL，7.53 mmol) 及 DIPEA (21.6 mL, 126 mmol) 在 CH_2Cl_2 (80 mL) 中之混合物 在室溫下攪拌 20 分鐘，然後加入 (滴液漏斗) 到 5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑三氟乙酸酯 (步驟 2，6.30 mmol) 在 CH_2Cl_2 (40 mL) 中之冰冷卻的溶液。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌 15 分鐘。將 RM 倒入 $NaHCO_3$ 水溶液並用 CH_2Cl_2 (x3) 萃取。對合併之有機層進行乾燥 (相分離器) 並濃縮。殘餘物用 THF (60 mL) 稀釋並且加入 LiOH (2N, 15.7 mL, 31.5 mmol)。將混合物在室溫攪拌 30 分鐘直至丙烯醯氯與吲唑的游離 NH 基團反應產生的副產物消失 (UPLC)，然後將其倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並用 CH_2Cl_2 (3x) 萃取。對合併之有機層進行乾燥

(相分離器) 並濃縮。藉由正相層析法 (洗脫液：CH_2Cl_2 中的 MeOH 從 0 到 5%) 純化粗殘餘物以得到標題化合物。藉由手性 SFC (C-SFC-1；移動相：CO_2/[IPA+0.1% Et_3N]：69/31) 分離，以得到實例 1 a：(*R*)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，其為第二溶析峰 (白色粉末)：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6.) δ 13.1 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.40 (s, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)；UPLC-MS-4：Rt = 4.22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 526.3 / 528.3: C-SFC-3 (移動相：CO_2/[IPA+0.1% Et_3N]：67/33): Rt = 2.23 分鐘。

WO2021/124222A1 的實例 1a 的化合物亦稱為 WO2021/124222A1 的「化合物 X」。

【1187】 得到 WO2021/124222A1 之另一種異構物實例 1b；a(*S*)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮作為第一個洗脫峰：C-SFC-3 (移動相：CO_2/[IPA+0.1% Et_3N]：67/33): Rt = 1.55 min。

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈 (**化合物 K3/US2019/0144444A1 之實例 478**) 之製備

【1188】 2-氟丙-2-烯醯氯。向 2-氟丙-2-烯酸 (400 mg，4.44 mmol，1 當量) 於 DCM (4 mL) 中之溶液中添加 $(COCl)_2$ (846 mg，6.66 mmol，583 uL，1.5 當量) 及 DMF (32.5 mg，444 umol，34.2 uL，0.1 當量)。將混合物於 25°C 攪拌

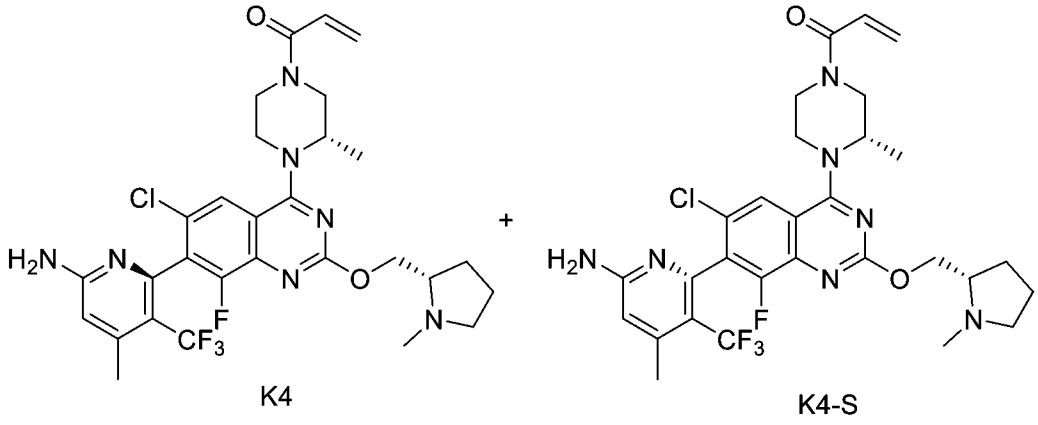
2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑之一部分並得到 DCM 中之殘餘物。得到黃色液體狀化合物 2-氟丙-2-烯醯氯 (400 mg，粗產物)，並且無需進一步純化即可用於下一步驟。

【1189】 步驟 A：2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌啉-2-基]乙腈。向 2-[(2*S*)-4-[7-(8-氯-l-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]哌啉-2-基]乙腈 (300 mg，528 umol，1 當量，HCl) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加於 DCM (5 mL) 中之 DIEA (1.73 g，13.4 mmol，2.33 mL，25.4 當量) 及 2-氟丙-2-烯醯氯 (286 mg，2.64 mmol，5 當量)。將混合物於 0 °C 攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析法 (Al_2O_3，二氯甲烷/甲醇 = 10/1 至 10/1) 純化。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Gemini 150 * 25 5u；移動相：[水 (0.05% 氫氧化胺 v/v) - ACN]；B%：55%-85%, 12 分鐘) 純化。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150*30mm* 4um；移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]；B%：20% - 50%, 10.5min) 進行進一步純化。將殘餘物減壓濃縮以除去 ACN，然後凍乾。得到棕色固體狀 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌啉-2-基)乙腈 (**化合物 K3/**US2019/0144444A1 之實例 478，24.1 mg，36.7 umol，7% 產率，99.1% 純度，FA)。

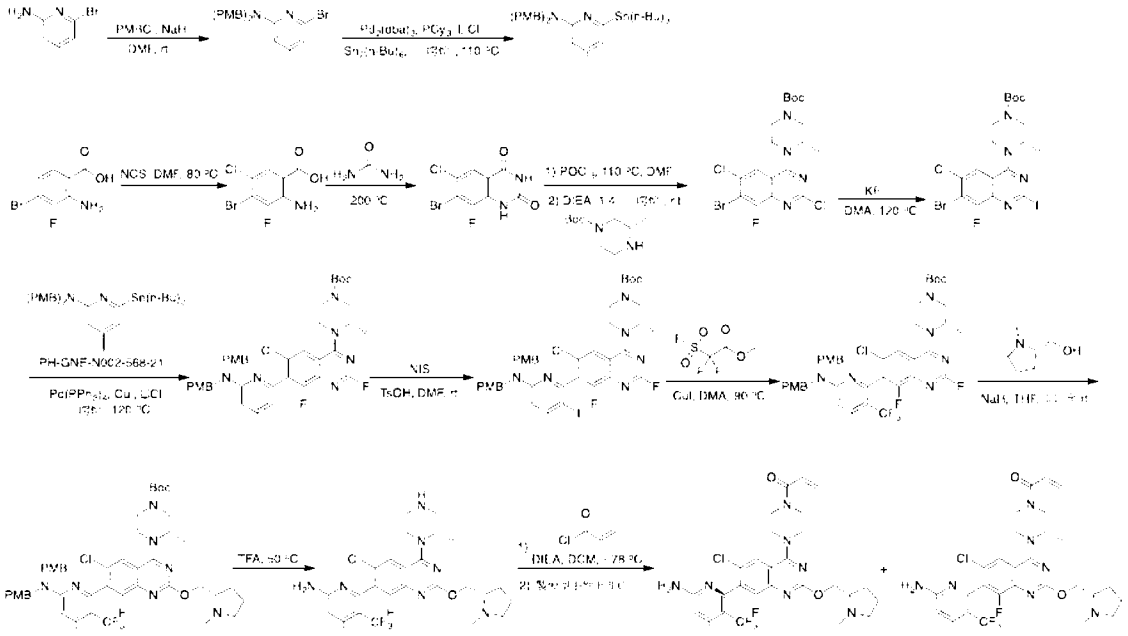
【1190】 SFC 條件：「AD - 3S_3_5_40_3ML 管柱：Chiralpak AD - 3 100 × 4.6mm I.D.，3um；移動相：甲醇 (0.05% DEA) 在 CO_2 中，從 5% 到 40%；流速：3 mL/min 波長：220 nm」。

【1191】 ^{1}H NMR (400 MHz，乙酸) δ = 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 5.58 - 5.25 (m, 2H), 5.17 - 4.59 (m, 4H), 4.57 - 4.28 (m, 3H), 4.24 - 3.78 (m, 4H), 3.67 - 3.13 (m, 7H), 3.08 (br d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.98 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 3H)。

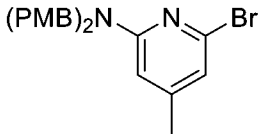
【1192】 1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4/US2021/0230142A9 之實例 17a&17b**) 及 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4-S**) 之製備



【1193】 **合成路線**

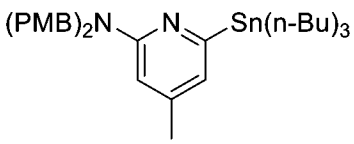


【1194】 步驟 1：6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



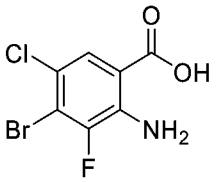
【1195】 於 0°C 向 6-溴-4-甲基吡啶-2-胺 (30.0 g，160 mmol) 在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (500 mL) 中之溶液中緩慢添加氫化鈉 (19.0 g，792 mmol)，並於 25°C 攪拌 1 小時。然後將 4-甲氧基苄基氯化物 (56.0 g, 359 mmol) 加入反應系統，並將於 25°C 攪拌 2 小時。完成後，將反應系統用逐滴飽和氯化銨溶液 (500 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (2.5 L) 萃取。混合物用鹽水 (5×500 mL) 洗滌，並且合併有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，在真空下蒸發。將殘餘物施加到矽膠柱上，用石油醚/乙酸乙酯 (15%) 洗脫，以得到灰白色固體狀 6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (60 g，140 mmol，87.5% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 427.1 $[M+H]^+$。

【1196】 步驟 2：*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺



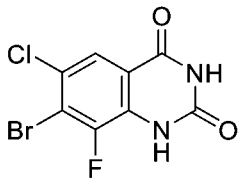
【1197】 在氮氣下，將 6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡啶-2-胺 (35.0 g, 82 mmol)、六丁基二錫 (143.0 g, 247 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.53 g, 8.2 mmol)、三環己基膦 (4.6 g, 16.4 mmol) 及氯化鋰 (17.3 g, 412 mmol) 在 1,4-二噁烷 (220 mL) 中之溶液在 110°C 攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應系統。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (10:1) 進行洗脫，以得到紅色油狀 *N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺 (45 g，71 mmol，86.2% 產率)。LC-MS：(ESI, m/z): 639.3 $[M+H]^+$。

【1198】 步驟 3：2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸



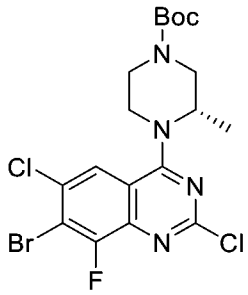
【1199】 將 2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸 (100.0 g, 427 mmol) 及 *N*-氯琥珀醯亞胺 (66.0 g, 494 mmol) 在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (1 L) 中的溶液在 80°C 攪拌 2 小時。完成後，將系統倒入水 (2.0 L) 中，沉澱出大量固體。然後在過濾後收集固體。將固體用熱水 (1 L) 洗滌。然後將固體在紅外燈下乾燥，得到灰白色固體狀 2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸 (100 g，373 mmol，87.2% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 265.9 $[M-H]^+$。

【1200】 步驟 4：7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



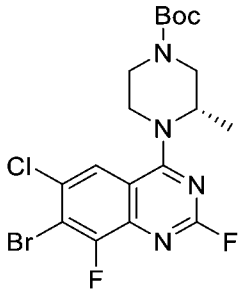
【1201】將 2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸 (120.0 g, 447 mmol) 在尿素 (806.0 g, 13.4 mol) 中的溶液在 200°C 攪拌 1.5 小時。完成後，將反應系統冷卻至 80°C，並且將水 (1.5 L) 加入該系統中並攪拌 20 分鐘。過濾後，收集固體並用熱水 (1 L) 洗滌。然後將固體在紅外燈下乾燥，得到淺棕色固體狀 7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 g，409 mmol，91.5% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 290.9 $[M-H]^+$。

【1202】步驟 5：三級丁基(3*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯



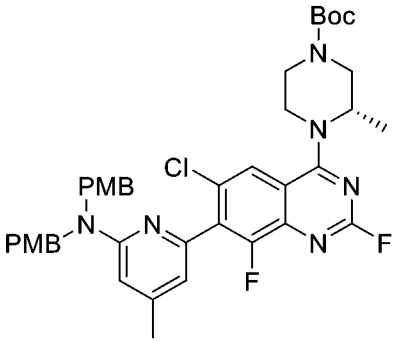
【1203】將 7-溴-6-氯-8-氟-喹唑啉-2,4-二醇 (65.0 g, 222 mmol) 及 DMF (500.0 mg, 6.85 mmol) 於 $POCl_3$ (1.0 L) 中之溶液於 110°C 攪拌 60 小時。在起始材料完全後，將所得混合物在真空下濃縮。然後將 1,4-二噁烷 (1.0 L)、*N*,*N*二異丙基乙胺 (286.0 g, 2217 mmol) 及三級-丁基(3*S*)-3-甲基-1-哌啉羧酸酯 (90.0 g, 449 mmol) 加入反應系統中並在 25°C 攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (20%) 洗脫，以得到黃色固體狀三級-丁基(3S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (65 g，132 mmol，59.4% 產率)。LC-MS：(ESI, m/z): 493.0 $[M+H]^+$。

【1204】步驟 6：三級-丁基(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯



【1205】將 三級-丁基(3S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-羧酸酯 (30.0 g, 61 mmol) 及氟化鉀 (71.0 g, 1224 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基乙醯胺 (300 mL) 中之混合物於 120°C 攪拌 18 小時。完成後，將反應系統冷卻至室溫。然後將乙酸乙酯 (1.5 L) 加入到系統中，並且用水 (3×500 mL) 洗滌混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (20%) 洗脫，以得到黃色固體狀 三級-丁基(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-羧酸酯(23 g，48 mmol，79.3% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 477.0 $[M+H]^+$。

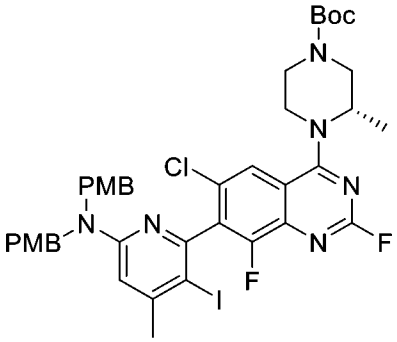
【1206】步驟 7：三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-羧酸酯



【1207】在氮氣下，將三級-丁基(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-羧酸酯 (23.0 g, 48 mmol)、*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基甲錫烷基-吡啶-2-胺 (62.0 g, 97 mmol)、四(三苯基膦)鈀 (11.2 g, 9.7 mmol)、碘化亞銅 (2.8 g, 15 mmol) 及氯化鋰 (5.0 g, 119 mmol) 在 1,4-二噁烷

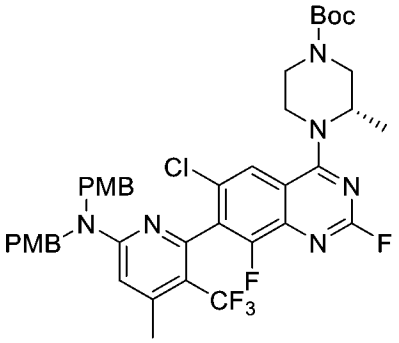
(320 mL) 中之溶液在 120°C 攪拌 16 小時。完成後，將反應系統用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL)萃取。然後合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (30%) 洗脫，以得到黃色固體狀三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (18.5 g，25 mmol，51.6% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 745.3 $[M+H]^+$。

【1208】 步驟 8：三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯



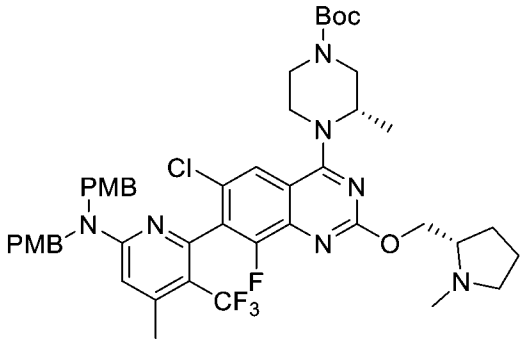
【1209】 將三級丁基(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (18.5 g, 25 mmol) 、對甲苯磺酸 (171.0 mg, 0.99 mmol) 及 *N*-碘琥珀醯亞胺 (28.0 g, 125 mmol) 在 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (350 mL) 中之溶液在 25°C 攪拌 5 小時。完成後，將反應系統用乙酸乙酯 (1.5 L) 稀釋並用飽和硫代硫酸鈉溶液 (4×350 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (25%) 洗脫，以得到黃色固體狀三級丁基(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (16 g，18.4 mmol，74% 產率)。LC-MS：(ESI, m/z): 871.2 $[M+H]^+$。

【1210】 步驟 9：三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯



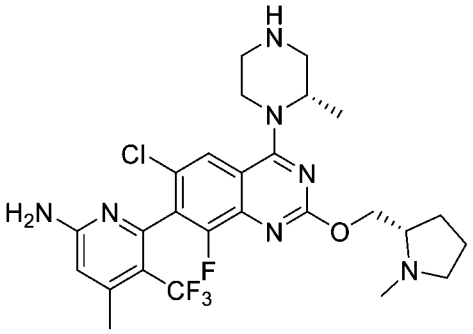
【1211】 在氮氣下，將三級-丁基(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (16.0 g, 18.4 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (88.3 g, 460 mmol) 及碘化亞銅 (42.0 g, 221 mmol) 在 *N*,*N*-二甲基乙醯胺 (400 mL) 中之溶液在 90°C 攪拌 18 小時。完成後，將反應系統用乙酸乙酯稀釋 (2.0 L) 並用鹽水 (4×350 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由急速層析法在矽膠上純化，用石油醚/乙酸乙酯 (30%) 溶析，以得到黃色固體狀 (3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯 (12.2 g，15 mmol，81.7% 產率)。LC-MS：(ESI, m/z): 813.3 $[M+H]^+$。

【1212】 步驟 10：三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯



【1213】 於 0℃ 向 (*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (4.32 g，37.5 mmol) 在四氫呋喃 (300 mL) 中之溶液中緩慢添加氫化鈉 (2.1 g，87.5 mmol) 並於 25℃ 攪拌 1 小時。然後將 (3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯 (12.2 g，15 mmol) 添加至反應系統中並於 25℃ 攪拌 1 小時。完成後，將反應系統用甲醇 (50 mL) 淬滅。然後將混合物在真空下濃縮，並且藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (6/94) 進行洗脫，以得到棕色固體狀三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啉-1-羧酸酯 (8.6 g，9.5 mmol，63.1% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 908.4 $[M+H]^+$。

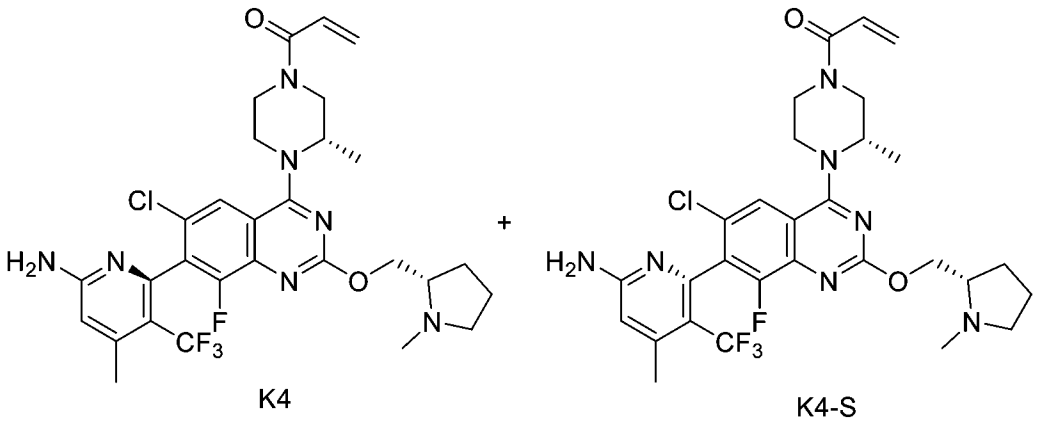
【1214】 步驟 11：6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌啉-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1215】 將三級丁基(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲

基哌啡-1-羧酸酯 (8.6 g, 9.5 mmol) 於三氟乙酸 (100 mL) 中之溶液於 50°C 攪拌 4 小時。完成後，在真空下濃縮反應系統。將殘餘物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解並用 *N*，*N*-二異丙基乙胺將 pH 調節至 pH = 9。在真空下濃縮後，殘餘物藉由反相層析直接純化，條件如下：管柱，C18 矽膠；移動相，A：水，B：ACN，B% (30 min 內 5%~40%)；檢測器，UV 254 nm，得到黃色固體狀 6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌啡-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (3.5 g，6.17 mmol，65.1% 產率)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 568.2 $[M+H]^+$。

【1216】 步驟 12：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4**) 及 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4-S**)



【1217】 於 -78°C 下向 6-(6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌啡-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (2.5 g, 4.4 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (2.9 g, 22.5 mmol) 於二氯甲烷 (120 mL) 中之溶液中加入丙烯醯氯 (359.0 mg, 3.97 mmol) 並在 -78°C 攪拌 25 分鐘。將反應用水淬滅

並用二氯甲烷萃取。合併有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由反相層析直接純化，條件如下：管柱，C18 矽膠；移動相，A：水，B：ACN，B% (30 min 內 5%~60%)；檢測器，UV 254 nm，得到棕色固體狀 1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌啡-1-基]丙-2-烯-1-酮 (1.3 g，2.09 mmol，47.5% 產率)。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物之混合物，其中使用以下條件：管柱，CHIRALPAK IC-3 0.46*5Cm 3um；移動相，(Hex: 二氯甲烷 =3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器，254 nm；流速，1.0 ml/min；溫度：25°C，以得到 657.7 mg 白色固體狀 1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4**) 及 352.1 mg 白色固體狀 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**K4-S**)。

【1218】 **K4**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：622.2 $[M+H]^+$，^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H)。

【1219】 **K4-S**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：622.2 $[M+H]^+$，^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H),

4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H)。

實例編號	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
K4	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H)。	622.2
K4-S	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H)。	622.2

實例 78：一種或多種 TEAD 抑制劑與一種或多種 KRAS 抑制劑組合的生物學實例

實例 B-1：藥物組合測定

【1220】細胞在處理前 16 小時以每孔 1000 個細胞的密度接種在 96 孔板中。然後，用單一藥劑或組合的如圖 1 至 48 中所示不同濃度的化合物處理細胞六天。使用 CellTiter-Glo 發光細胞活力檢定 (Promega，G7573) 估計活細胞的

相對數量，作為從 0 (代表沒有細胞被抑制) 到 1.0 (代表所有細胞被抑制) 的比例。在 Wallac Multilabel Reader (Perkin-Elmer) 上檢測到總發光。

【1221】本書面說明使用實例揭示本發明，包括最佳模式，並且亦使本領域之任何技術人員能夠實踐本發明，包括製備並使用任何裝置或系統以及執行任何併入之方法。本發明之可專利適格範圍由申請專利範圍限定，並可包括本領域技術人員想到的其他實例。該等其他實例如果具有與申請專利範圍之字面語言無區別之結構要素，或者如果它們包括與申請專利範圍之字面語言無實質區別之等效結構要素，則意圖包含於申請專利範圍之範圍內。

【1222】應理解，本發明不限於上述本揭示內容之特定實施例及態樣，因為可對特定實施例和態樣進行變化且仍然落入所附申請專利範圍之範圍內。本文引用或依賴的所有文件均明確地以引用方式併入本文。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="146392059040SeqList.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-01-23">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>14639-20590.40</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/283,119</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-11-24</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">建南德克公司 (Genentech, Inc.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Genentech, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS OF
USE</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療性化合物及其使用方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>18</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>440</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..440</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC
PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
```

```
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDSWIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AWISPYGGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RHWPGGFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQDVSTAVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASFLYS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYLYHPAT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q30">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYAD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
```

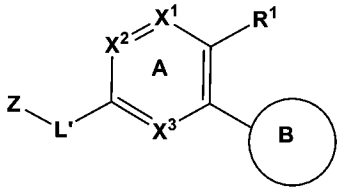
```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

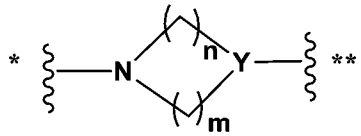
【請求項1】

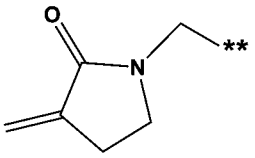
一種式 (II-AB') 化合物：



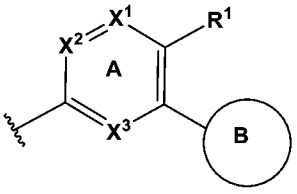
(II-AB')，

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L' 為 *-N(R^3)-L-** 或 

，或 Z-L' 為 

，

其中 * 表示與 Z 的接附點且 ** 表示與 

的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為

i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；或

ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$，X^1 為 C，X^2 為 CR^s 且 X^3 為 CH；或

iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$；或

iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-**，Z 為 $-C(O)CHCH_2$ 且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或

v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-$N(R^3)$-L-** 且 Z 為 $-C(O)CHCH_2$；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 -OH、$-NR^dR^e$、C_{1-6} 烷氧基、$-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基；

L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基

取代；

Y 為 CH 或 C(CN)，且

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2；

條件是：

i) 當 i-1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 i-2) X^2 或 X^3 為 N 時，式 (II-AB') 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；且

ii) 當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且

iii) 該式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：

N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-

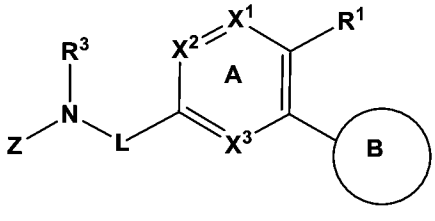
1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；以及

N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

【請求項2】

如請求項 1 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-A) 化合物：

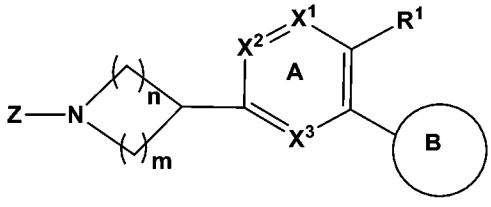


(II-A)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項 1 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-B) 化合物：



(II-B)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $-C(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^b$，R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基。

【請求項5】

如請求項 4 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基。

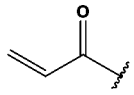
【請求項6】

如請求項 5 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘及鹵基之取代基取代的乙烯基。

【請求項7】

如請求項 4 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

【請求項8】

如請求項 5 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為  。

【請求項9】

如請求項 4 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 -C(O)R^a 且 R^a 為環丁烯基或雙環丁基。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，

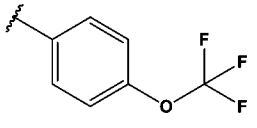
其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

【請求項11】

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵甲氧基。

【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為  。

【請求項13】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 為經一個或多個 R^2 取代的 5 員至 6 員雜芳基，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y 為鹵基；或視情況經一個或多個鹵基取代的 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基。

【請求項14】

如請求項 1 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為 $-C(O)R^a$ 且 R^a 為視情況經一個或多個選自氘、$C_{1\text{-}6}$ 烷基、鹵基及鹵基 $C_{1\text{-}6}$ 烷基之取代基取代的 $C_{2\text{-}6}$ 烯基；且

B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基。

【請求項15】

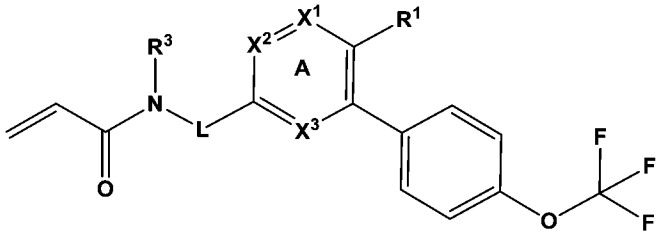
如請求項 1 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z 為-C(O)R^a 且 R^a 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基，

B 為經一個或多個 R^2 取代的苯基，其中 R^2 為視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

【請求項16】

如請求項 2 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-A-20) 化合物

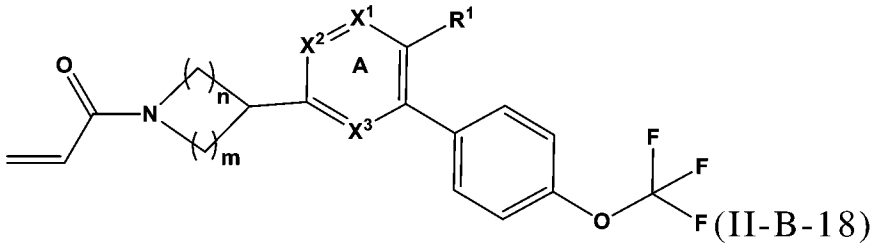


(II-A-20)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項 3 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式 (II-B-18) 化合物



(II-B-18)

或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項18】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H。

【請求項19】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中

X^1 為 C 或 N；

X^2 為 CR^s，其中 R^s 係選自由以下所組成之群組：H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

X^3 為 N 或 CH。

【請求項20】

如請求項 1 至 19 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^3 中之一者為 N。

【請求項21】

如請求項 1 至 19 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C 且 X^3 為 CH。

【請求項22】

如請求項 1 至 21 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^2 為 CR^s，其中 R^s 為 C_{1-15} 烷基、5 員至 15 員雜芳基、-CN 或 C_{1-15} 烷氧基。

【請求項23】

如請求項 1 至 19 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 為 C；X^2 為 N；且 X^3 為 N 或 CH。

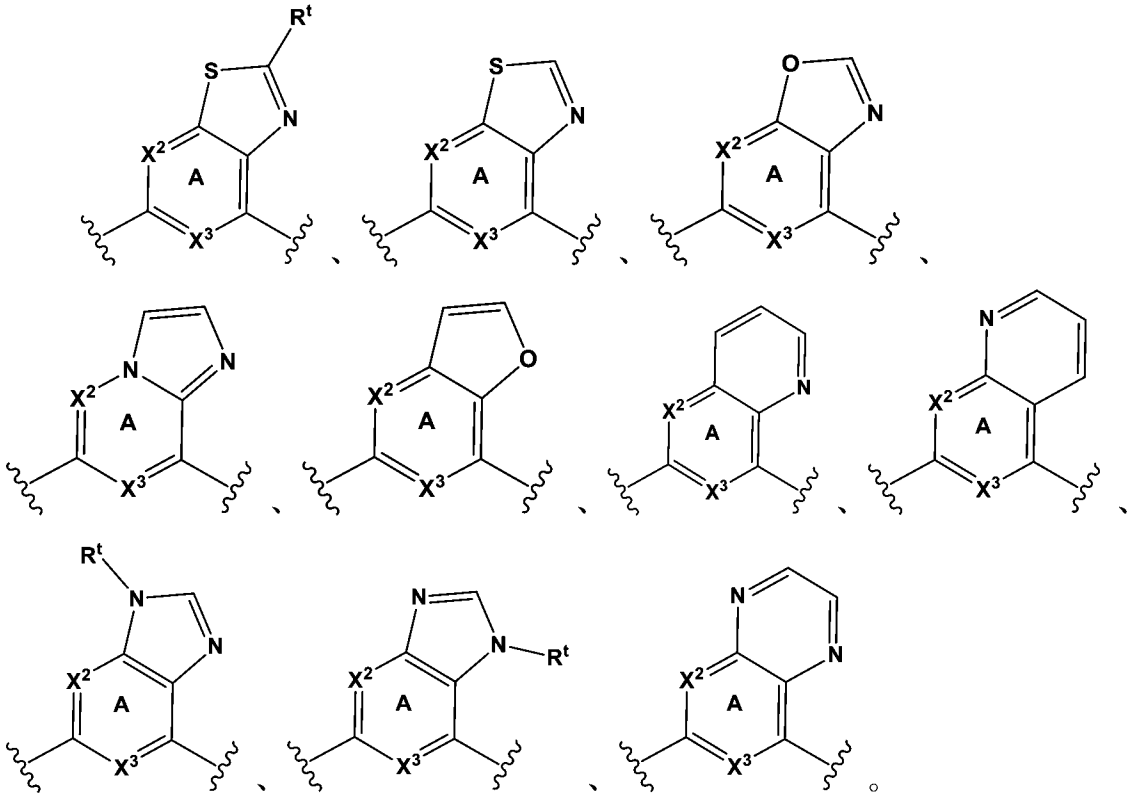
【請求項24】

如請求項 1 至 23 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A

稠合的 5 員至 6 員雜芳基。

【請求項25】

如請求項 24 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基係選自由以下所組成之群組：

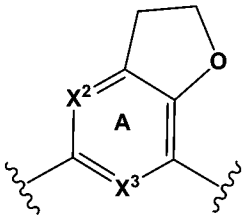


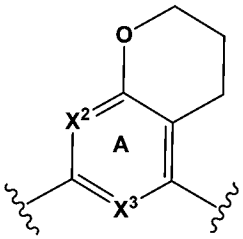
【請求項26】

如請求項 1 至 23 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基。

【請求項27】

如請求項 26 之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜環基為

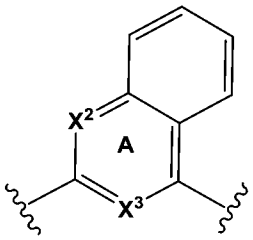


或


。

【請求項28】

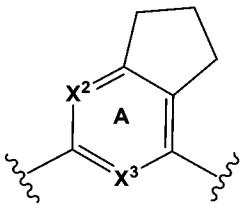
如請求項 1 至 19 及 21 至 23 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的苯基，



。

【請求項29】

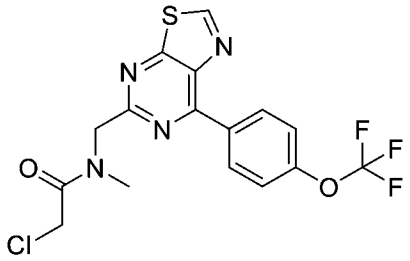
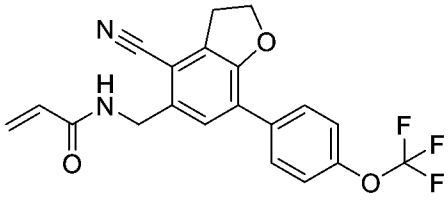
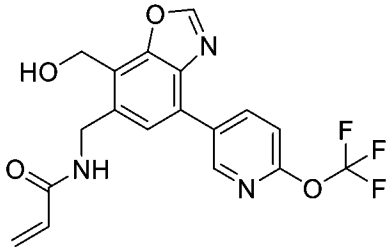
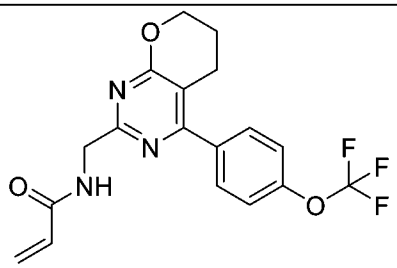
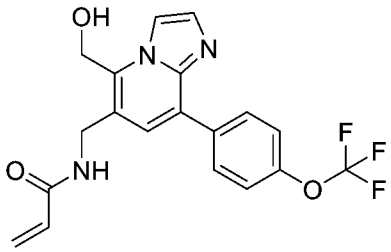
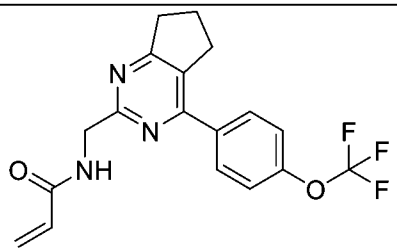
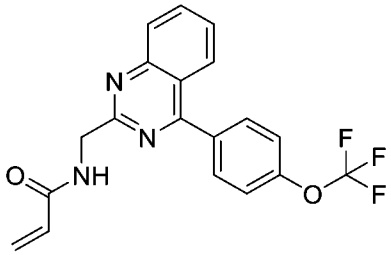
如請求項 1 至 19 及 21 至 23 中任一項之化合物、或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 C_{5-6} 環烷基，

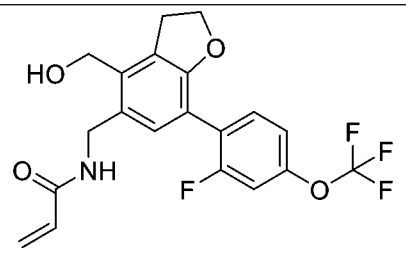
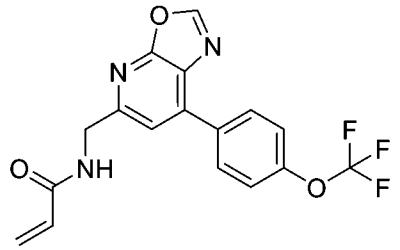
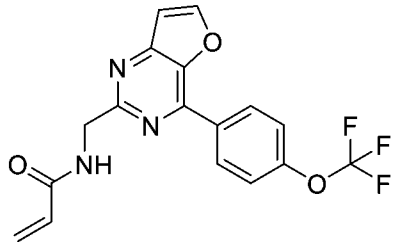
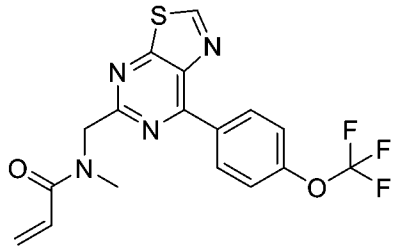
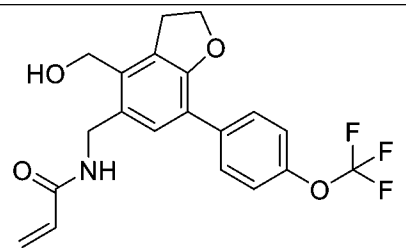
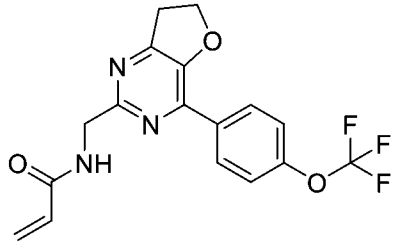
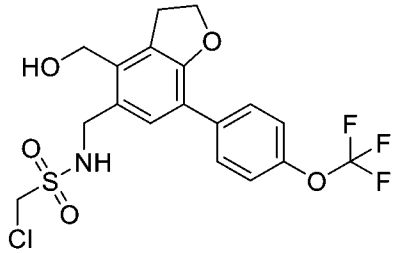


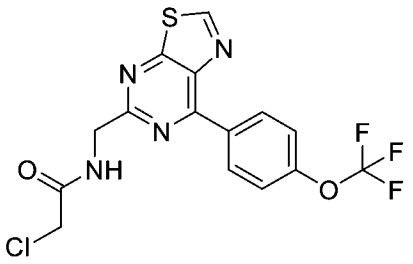
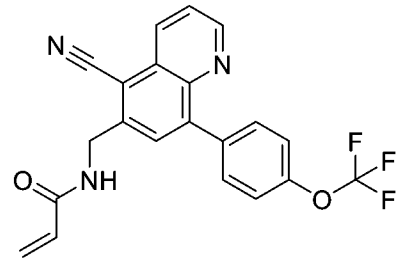
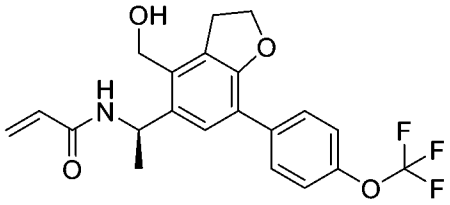
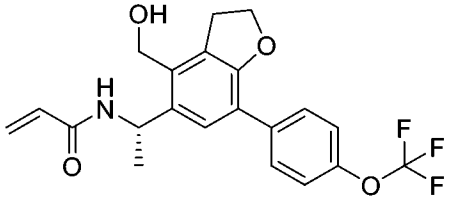
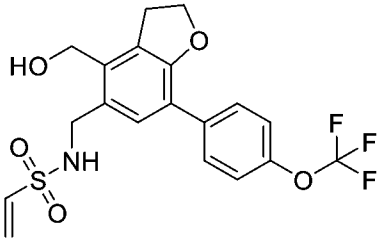
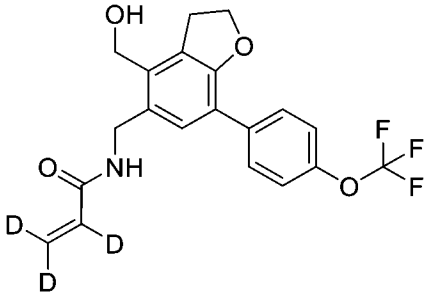
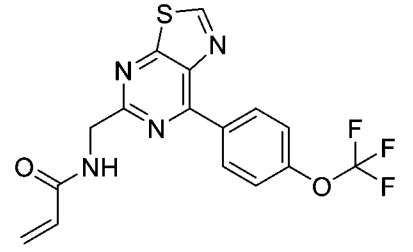
。

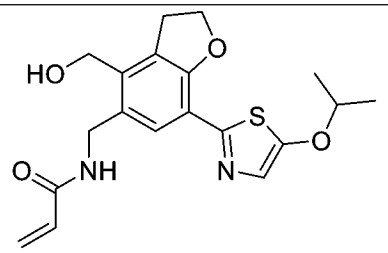
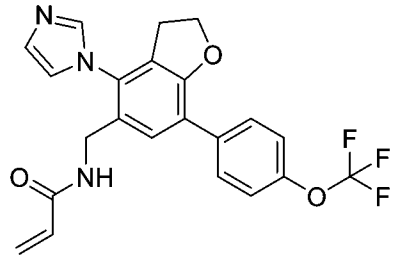
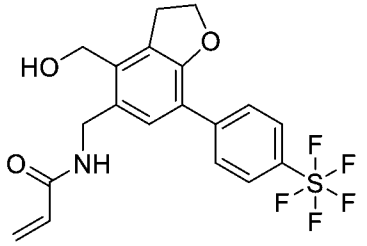
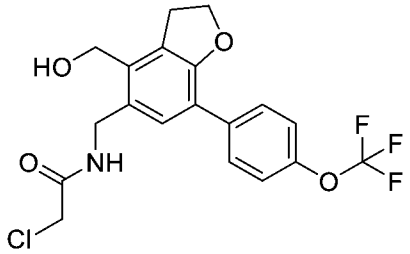
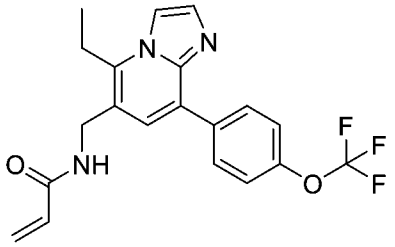
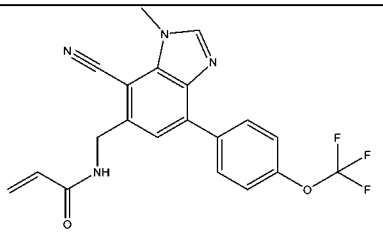
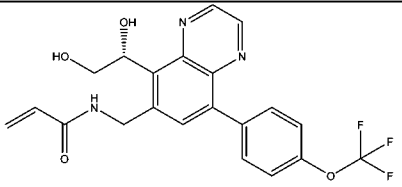
【請求項30】

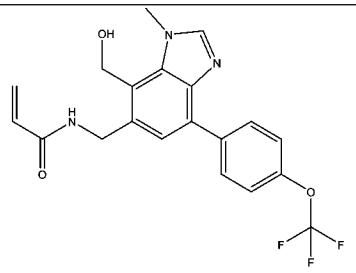
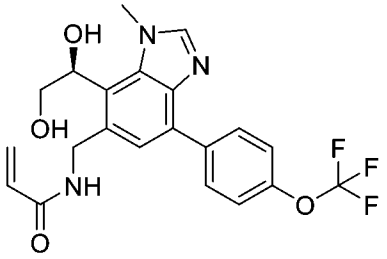
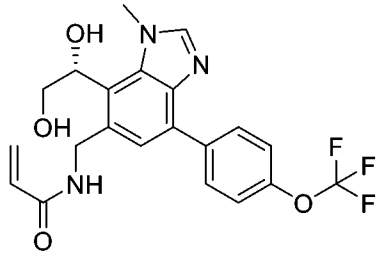
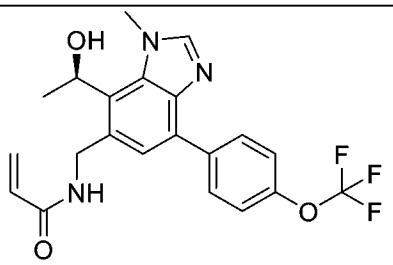
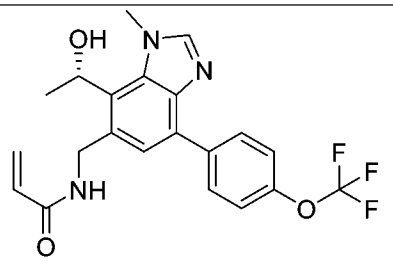
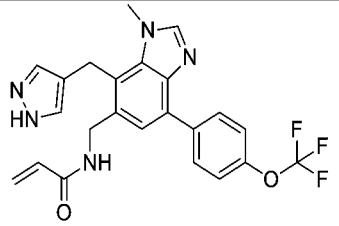
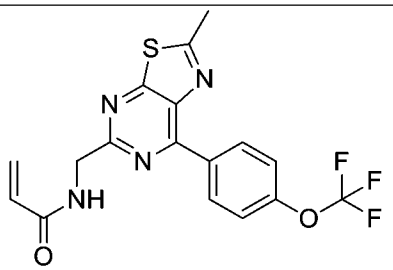
一種化合物或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自表 1 之化合物中之任一者：

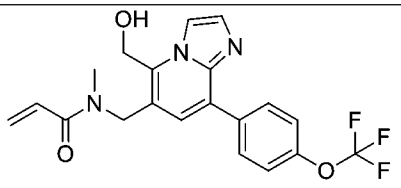
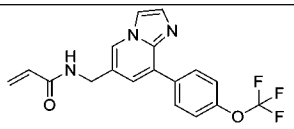
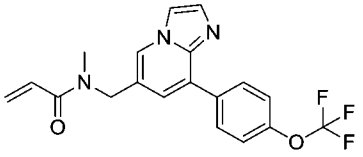
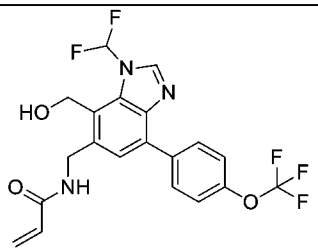
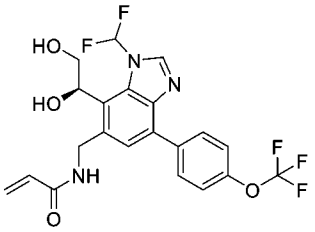
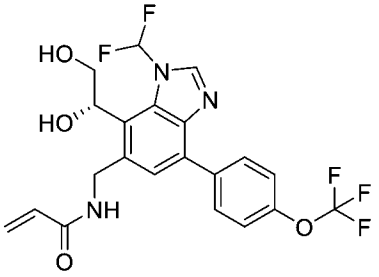
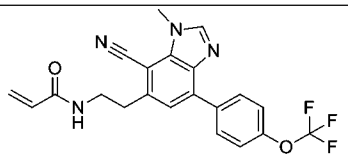
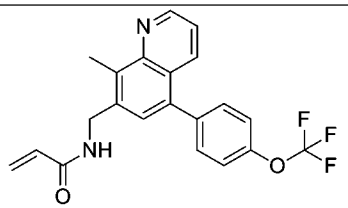
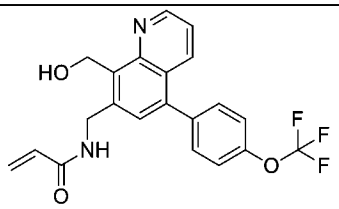
化合物編號	結構	化合物名稱
1		2-氯-N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺
2		N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
3		N-[[7-(羥基甲基)-4-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
4		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-哌喃并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
5		N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
6		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
7		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺

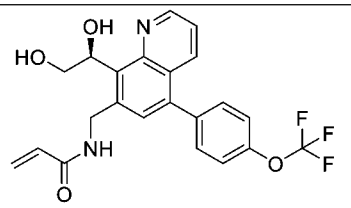
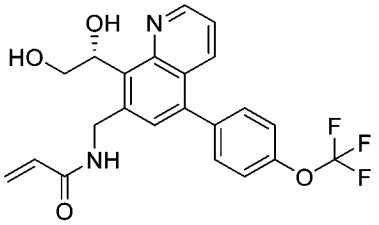
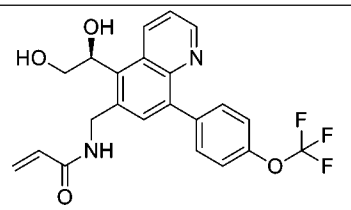
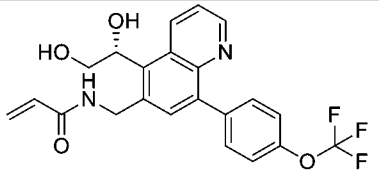
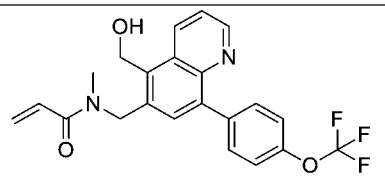
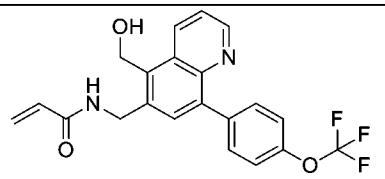
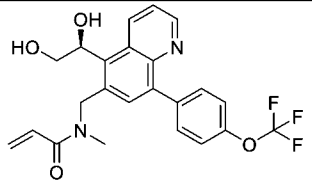
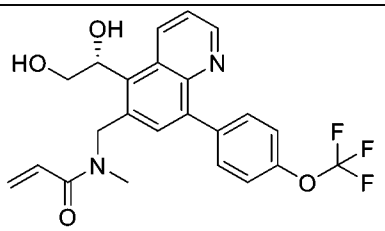
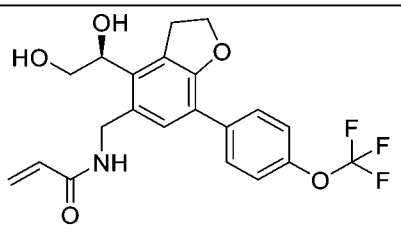
8		N-[[7-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
9		N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
10		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
11		N-甲基-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
12		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
13		N-[[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6,7-二氫呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
14		1-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]甲烷磺醯胺

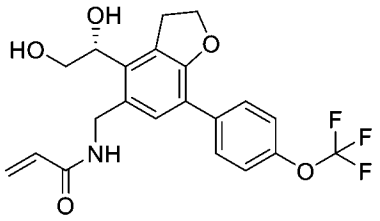
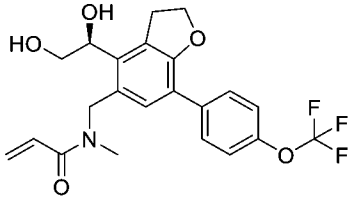
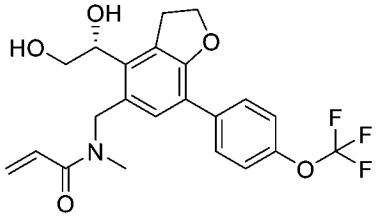
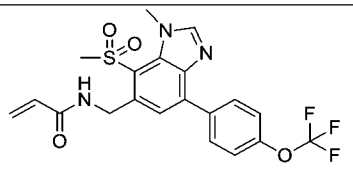
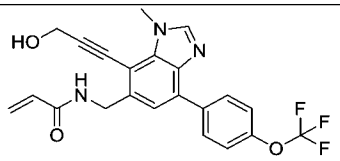
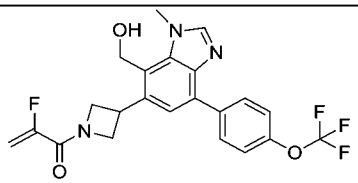
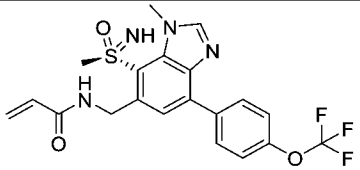
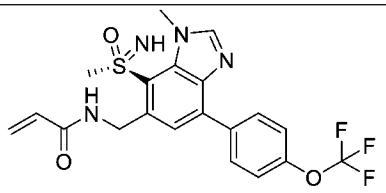
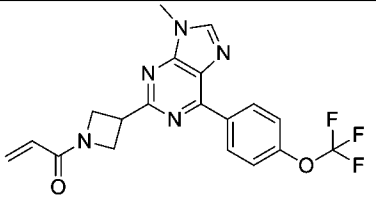
15		2-氯-N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]乙醯胺
16		N-[[5-氰基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
17		N-[(1R)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
18		N-[(1S)-1-[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
19		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙烯磺醯胺
20		2,3,3-三氘-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
21		N-[[7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

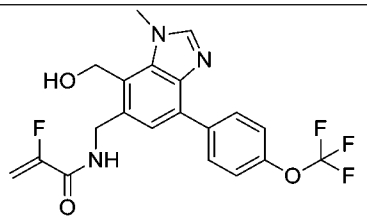
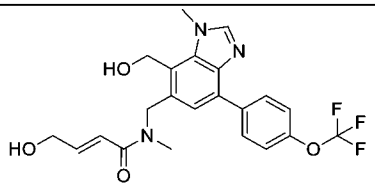
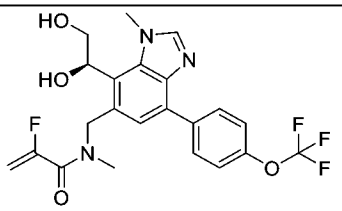
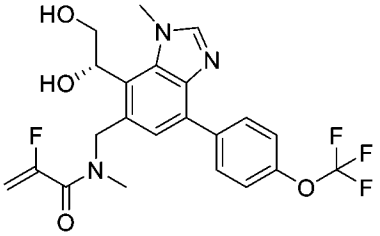
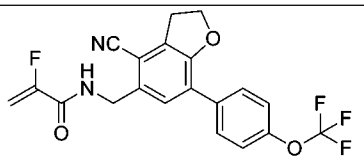
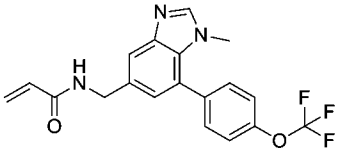
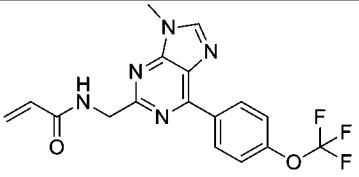
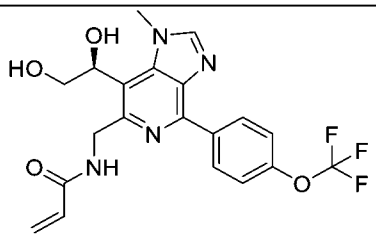
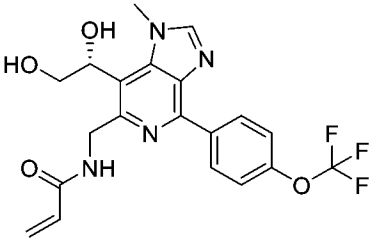
22		N-[[4-(羥基甲基)-7-(5-異丙氧基噻唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
23		N-[[4-咪唑-1-基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
24		N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(五氟-λ6-氫硫基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
25		2-氯-N-[[4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]乙醯胺
26		N-[[5-乙基-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
27		N-[[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
28		N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]喹喔啉-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

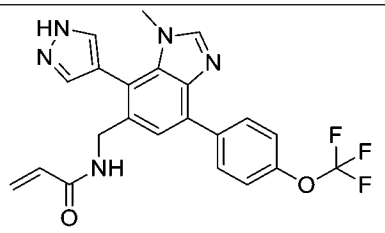
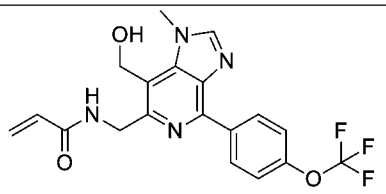
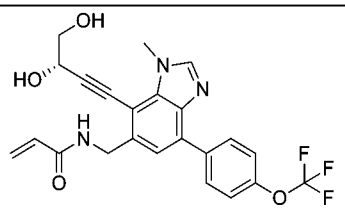
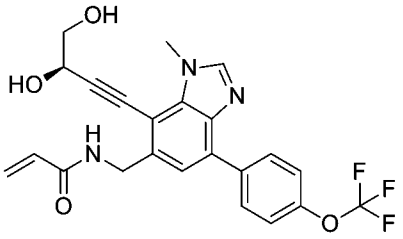
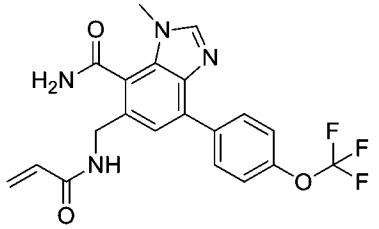
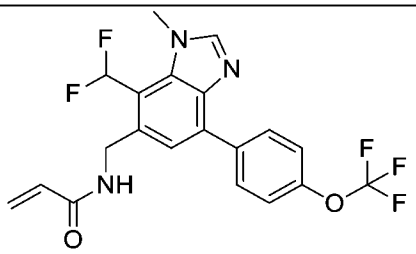
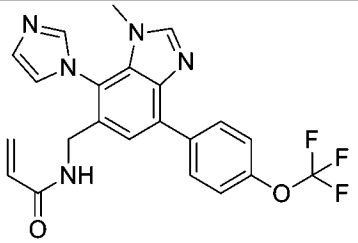
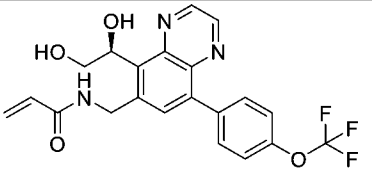
29		N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
30		N-[[3-甲基-4-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
31		N-[[3-甲基-4-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
32		N-[[3-甲基-4-[(1R)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
33		N-[[3-甲基-4-[(1S)-1-羥基乙基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
34		N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
35		N-[[2-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

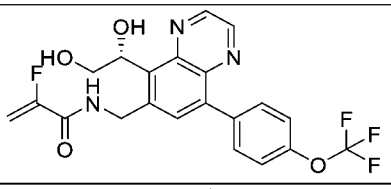
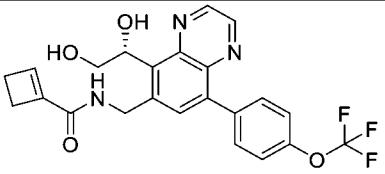
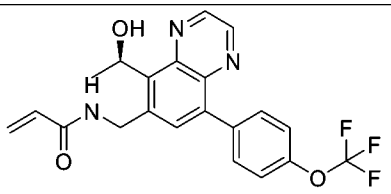
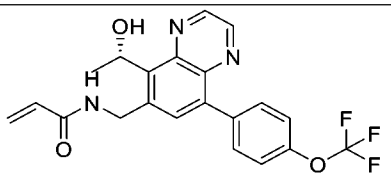
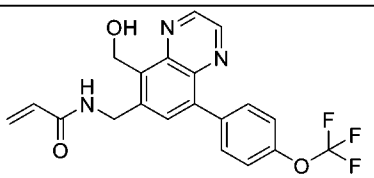
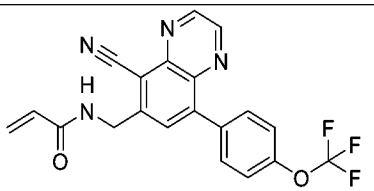
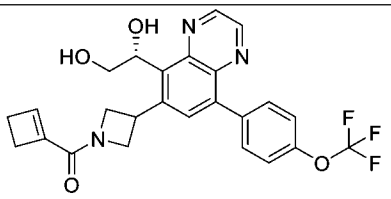
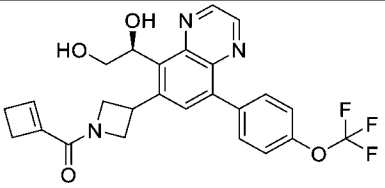
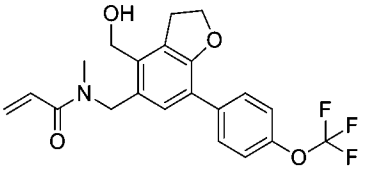
36		N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺
37		N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺)
38		N-甲基-N-[[8-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
39		N-[[3-(二氟甲基)-4-(羥基甲基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
40		(R)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
41		(S)-N-((1-(二氟甲基)-7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
42		N-[2-[4-氰基-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]乙基]丙-2-烯醯胺
43		N-[[8-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
44		N-[[8-(羥基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺

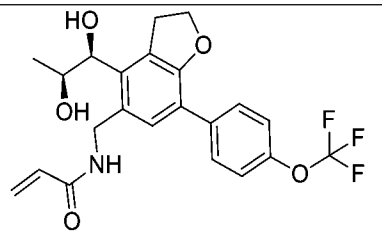
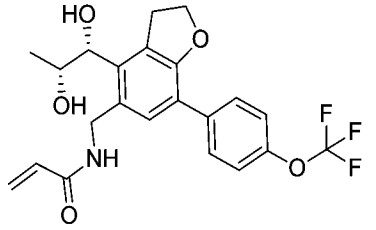
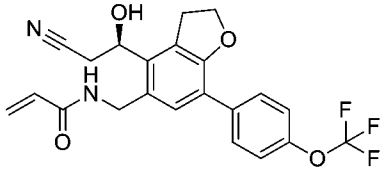
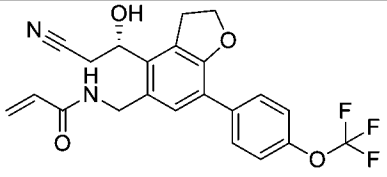
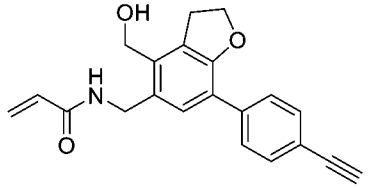
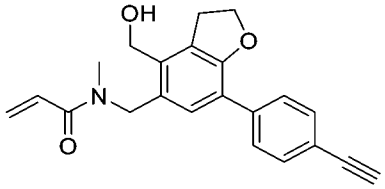
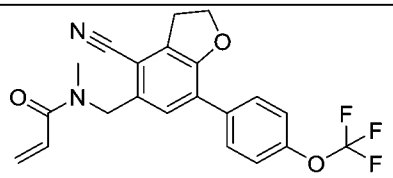
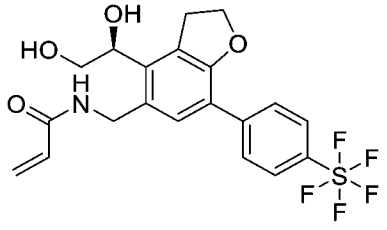
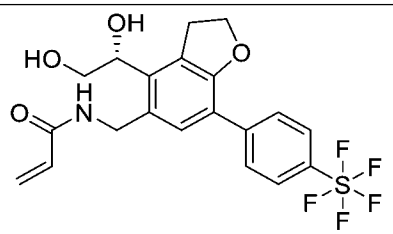
45		(S)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺
46		(R)-N-((8-(1,2-二羥基乙基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-基)甲基)丙烯醯胺
47		(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
48		(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
49		N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺
50		N-[[5-(羥基甲基)-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]丙-2-烯醯胺
51		N-[[5-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺
52		N-[[5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-6-喹啉基]甲基]-N-甲基-丙-2-烯醯胺
53		(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺

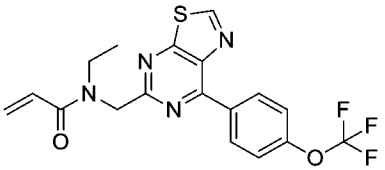
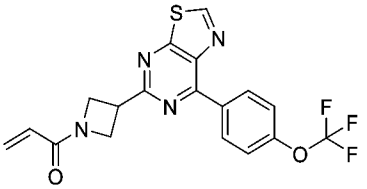
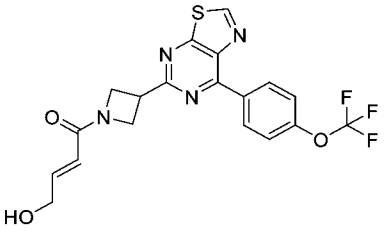
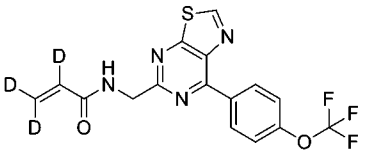
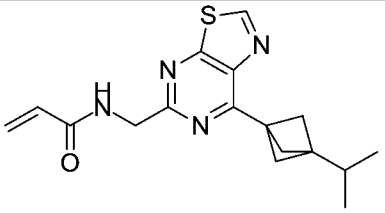
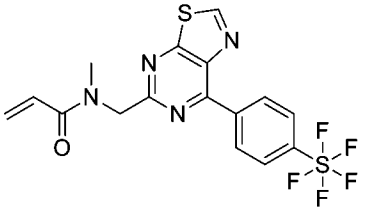
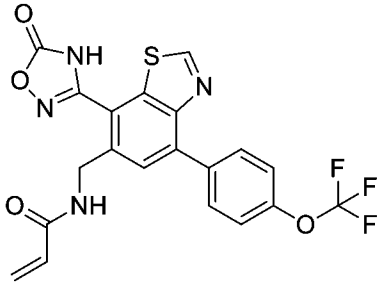
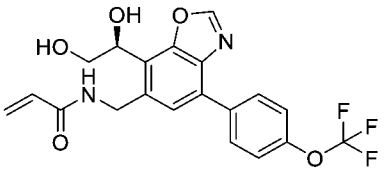
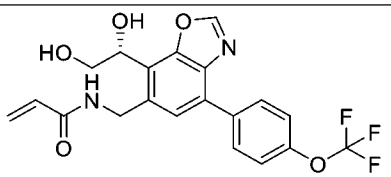
54		(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
55		(S)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
56		(R)-N-((4-(1,2-二羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
57		N-[[3-甲基-4-甲基磺醯基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
58		N-[[4-(3-羥基丙-1-炔基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
59		2-氟-1-[3-[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮
60		(S)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
61		(R)-N-((1-甲基-7-(S-甲基磺醯亞胺醯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
62		1-[3-[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]四氫吖唉-1-基]丙-2-烯-1-酮

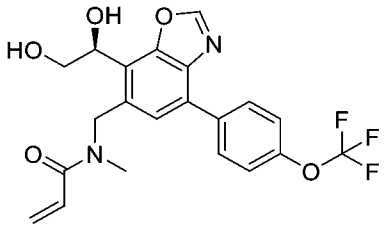
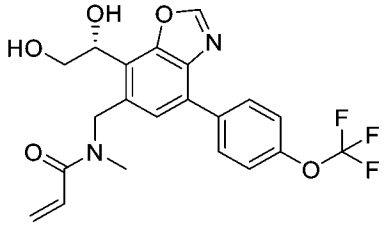
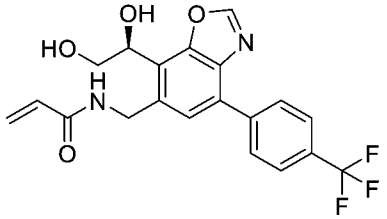
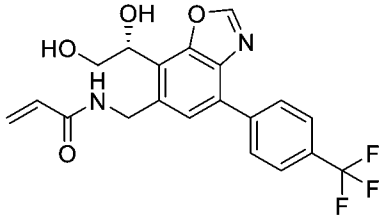
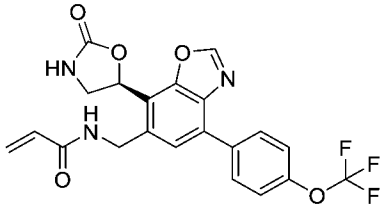
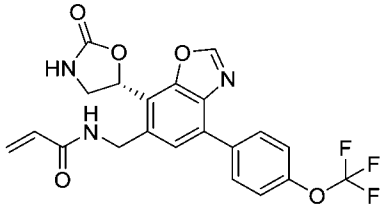
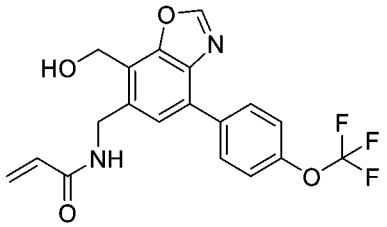
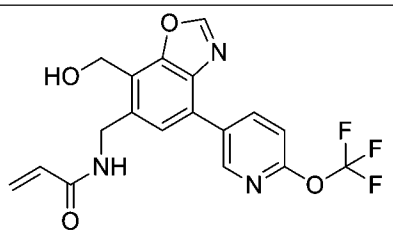
63		2-氟-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
64		(E)-4-羥基-N-[[4-(羥基甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]-N-甲基-丁-2-烯醯胺
65		(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺
66		(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-氟-N-甲基丙烯醯胺
67		N-[[4-氰基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]-2-氟-丙-2-烯醯胺
68		N-[[1-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
69		N-[[9-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘌呤-2-基]甲基]丙-2-烯醯胺
70		N-[[7-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺
71		N-[[7-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-1-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]甲基]丙-2-烯醯胺

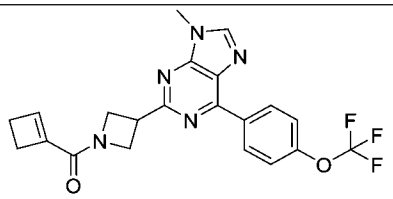
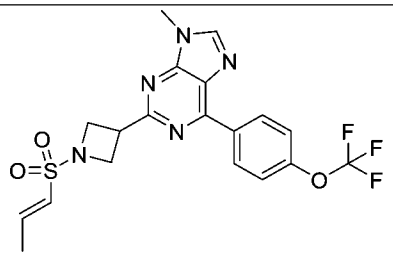
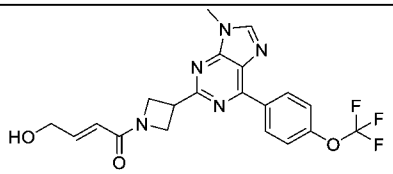
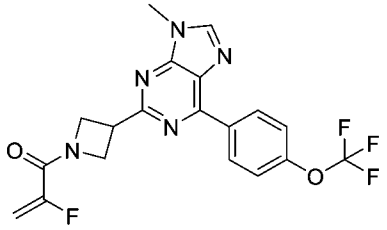
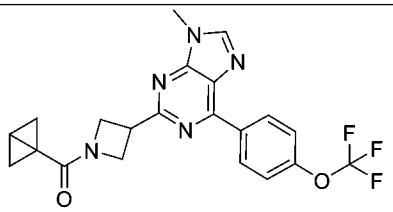
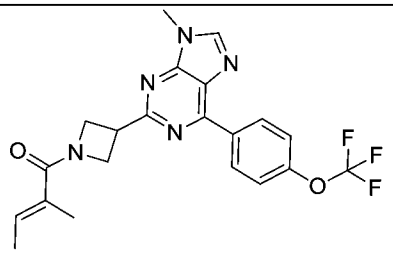
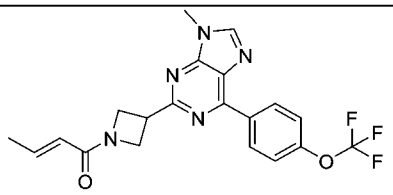
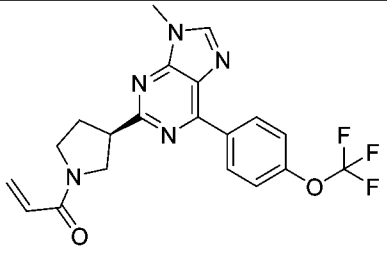
72		N-[[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
73		N-((7-(羥基甲基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)甲基)丙烯醯胺
74		(S)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
75		(R)-N-((7-(3,4-二羥基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
76		3-甲基-5-[(丙-2-烯醯基胺基)甲基]-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-4-甲醯胺
77		N-[[4-(二氟甲基)-3-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯并咪唑-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
78		N-((7-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
79		(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

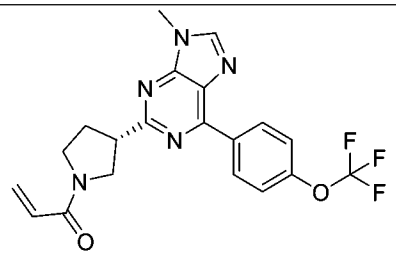
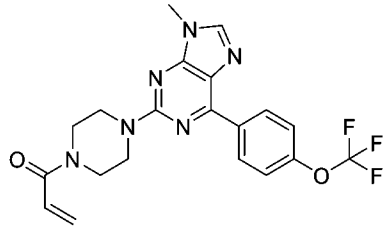
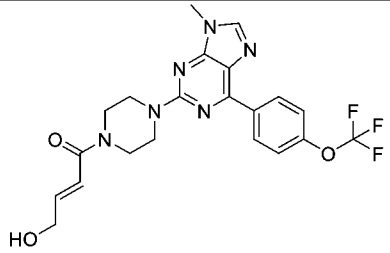
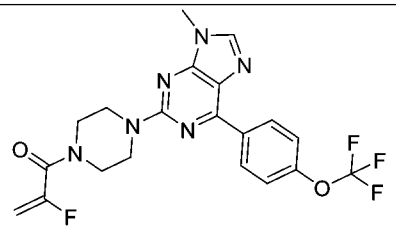
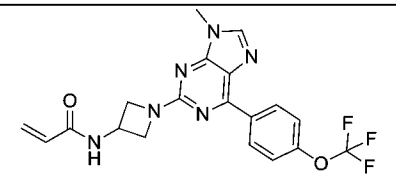
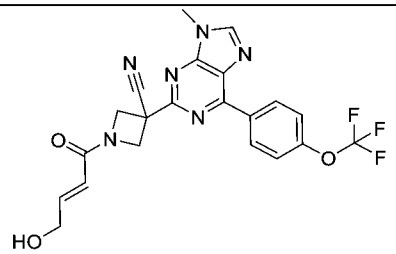
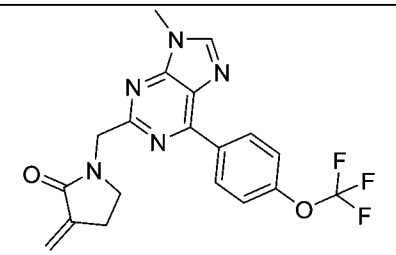
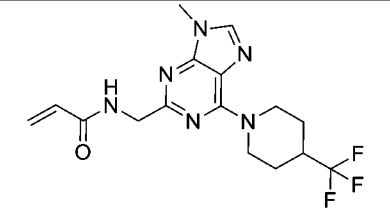
80		(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺
81		(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)環丁-1-烯-1-甲醯胺
82		(R)-N-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
83		(S)-N-((5-(1-羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
84		N-((5-(羥基甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
85		N-((5-氰基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
86		(R)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
87		(S)-環丁-1-烯-1-基(3-(5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹喔啉-6-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
88		N-((4-(羥基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺

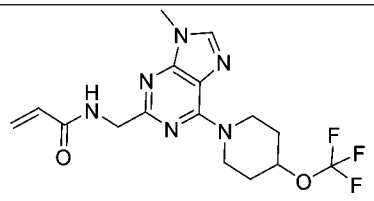
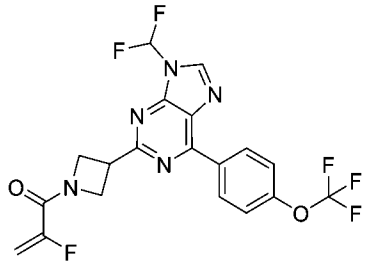
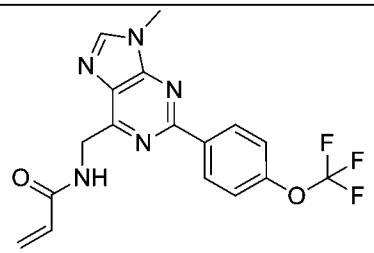
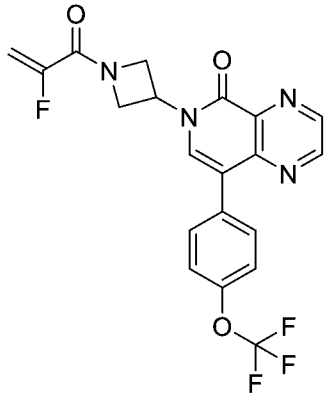
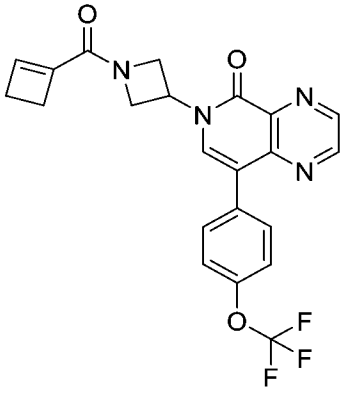
89		N-((4-((1S,2S)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
90		N-((4-((1R,2R)-1,2-二羥基丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
91		(R)-N-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
92		(S)-N-((4-(2-氰基-1-羥基乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
93		N-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)丙烯醯胺
94		N-((7-(4-乙炔基苯基)-4-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
95		N-((4-氰基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
96		N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1R)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
97		N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]-4-[外消旋-(1S)-1,2-二羥基乙基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺

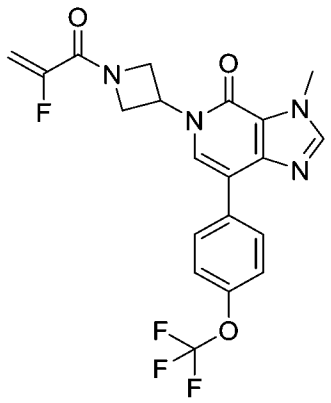
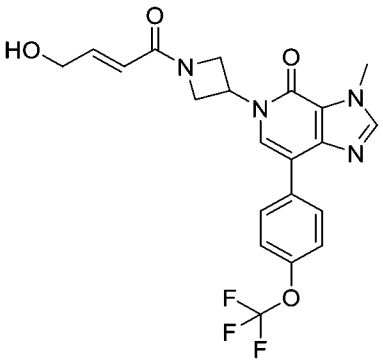
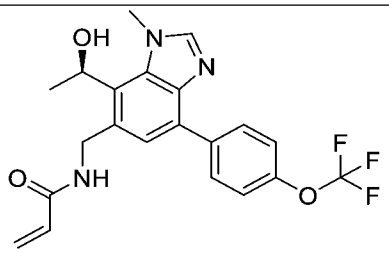
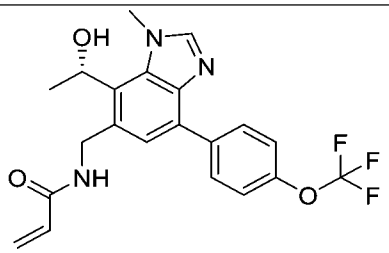
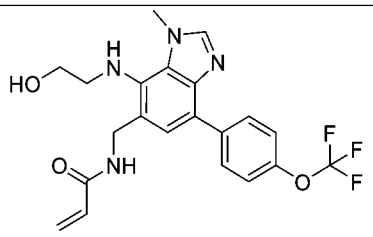
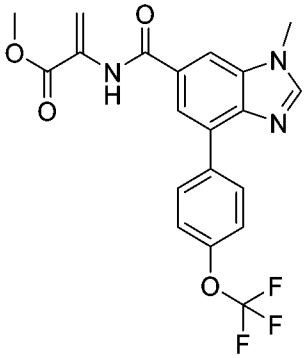
98		N-乙基-N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺
99		1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
100		(E)-4-羥基-1-(3-(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
101		N-((7-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺-2,3,3-d_3
102		N-((7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺
103		N-甲基-N-[[7-[4-(五氟-6-氫硫基)苯基]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]甲基]丙-2-烯醯胺
104		N-((7-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
105		(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
106		(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

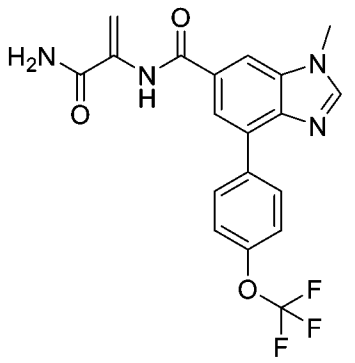
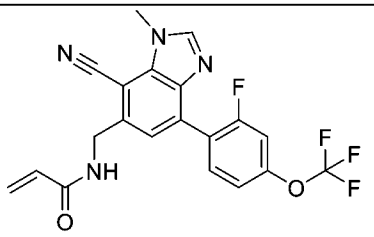
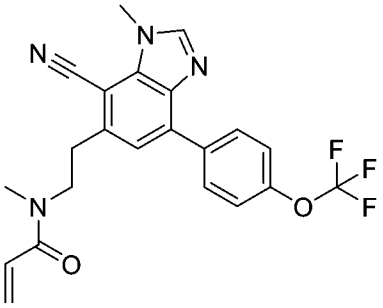
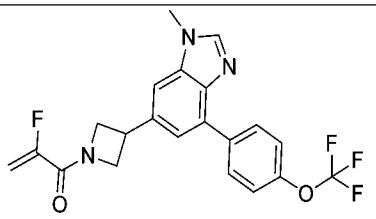
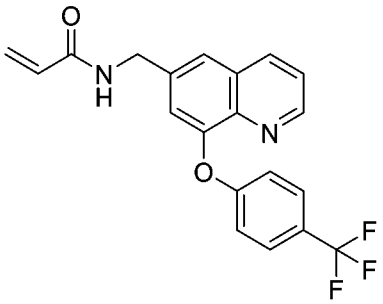
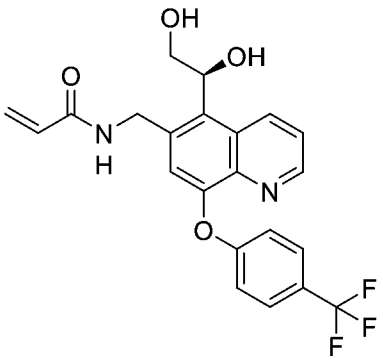
107		(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
108		(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺
109		(S)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
110		(R)-N-((7-(1,2-二羥基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
111		(S)-N-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
112		(R)-N-((7-(2-側氧噁唑啶-5-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
113		N-((7-(羥基甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
114		N-((7-(羥基甲基)-4-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-6-基)甲基)丙烯醯胺

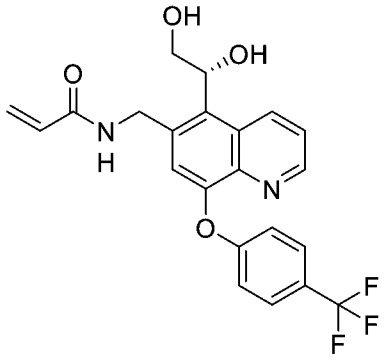
115		環丁-1-烯-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
116		(E)-9-甲基-2-(1-(丙-1-烯-1-基磺醯基)四氫吖唉-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤
117		(E)-4-羥基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
118		2-氟-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
119		雙環[1.1.0]丁-1-基(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)甲酮
120		(E)-2-甲基-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
121		(E)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)丁-2-烯-1-酮
122		(R)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

123		(S)-1-(3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
124		1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮
125		(E)-4-羥基-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啡-1-基)丁-2-烯-1-酮
126		2-氟-1-(4-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮
127		N-(1-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唳-3-基)丙烯醯胺
128		(E)-1-(4-羥基丁-2-烯醯基)-3-(9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唳-3-甲腈
129		1-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)-3-亞甲基吡咯啶-2-酮
130		N-((9-甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺

131		N-((9-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)-9H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺
132		1-(3-(9-(二氟甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-基)四氫吖唉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
133		N-((9-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)丙烯醯胺
134		6-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[3,4-b]吡啡-5(6H)-酮
135		6-(1-(環丁-1-烯-1-羰基)四氫吖唉-3-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基) 吡啶并[3,4-b]吡啡-5(6H)-酮

136		5-(1-(2-氟丙烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮
137		(E)-5-(1-(4-羥基丁-2-烯醯基)四氫吖唉-3-基)-3-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮
138		(R)-N-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
139		(S)-N-((7-(1-羥基乙基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
140		N-((7-((2-羥基乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
141		2-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醯胺基)丙烯酸甲酯

142		N-(3-胺基-3-側氧丙-1-烯-2-基)-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醯胺
143		N-((7-氰基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)丙烯醯胺
144		N-(2-(7-氰基-1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙基)-N-甲基丙烯醯胺
145		2-氟-1-(3-(1-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)四氫吖唉-1-基)丙-2-烯-1-酮
146		N-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺
147		(S)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

148		(R)-N-((5-(1,2-二羥基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

。

【請求項31】

一種醫藥組成物，其包含 (i) 如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，以及 (ii) 醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項32】

如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【請求項33】

如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防選自由以下所組成之群組之由 TEAD 活性介導之疾病或病症：聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球白血病、急性骨髓性白血病 (單核球性、骨髓胚細胞性、腺癌、血管肉瘤、星細胞瘤、骨髓單核球性及前骨髓細胞性)、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓細胞性 (顆粒球性) 白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性變化 (發育不良及化生)、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅血球性白血病、食道癌、

雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板過多症、尤文氏(Ewing) 肉瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、荷爾蒙不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、(霍奇金氏及非霍奇金氏)淋巴瘤、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性腫瘤及過度增生性病症、T 細胞或 B 細胞源性淋巴惡性腫瘤、髓質癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT 中線癌 (NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma)、實體瘤 (癌及肉瘤)、小細胞肺癌 (small cell lung cancer)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、睪丸瘤、子宮癌及威爾姆斯瘤。

【請求項34】

如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於調節 TEAD 活性。

【請求項35】

如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療及/或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【請求項36】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症的藥物。

【請求項37】

一種治療哺乳動物癌症之方法，其包含向該哺乳動物投予治療有效量之如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【請求項38】

一種調節 TEAD 活性之方法，其包含使 TEAD 與治療有效量之如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

【請求項39】

一種治療哺乳動物之由 TEAD 活性介導之疾病或病症之方法，其包含向該哺乳動物投予治療有效量之如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項40】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於調節 TEAD 活性。

【請求項41】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於治療及/或預防由 TEAD 活性介導之疾病或病症。

【請求項42】

一種組成物，其包含：(i) 一種或多種 TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽；以及 (ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽，

其中該一種或多種 TEAD 抑制劑為如請求項 1 至 30 中任一項之化合物中之任一者。

【請求項43】

如請求項 42 之組成物，其中該一種或多種 KRAS 抑制劑包含 G12C KRAS 抑制劑。

【請求項44】

一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予有效量之組合，該組合包含：(i) 一種或多種 TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽；以及 (ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽，

其中該一種或多種 TEAD 抑制劑為如請求項 1 至 30 中任一項之化合物中之任一者。

【請求項45】

如請求項 44 之方法，其中該一種或多種 KRAS 抑制劑包含 G12C KRAS 抑制劑。

【請求項46】

一種套組，其包含：(i) 一種或多種 TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽；(ii) 一種或多種 KRAS 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽；以及 (iii) 用於投予該組合以治療有需要之個體的癌症之說明；

其中該一種或多種 TEAD 抑制劑為如請求項 1 至 30 中任一項之化合物中之任一者。

【請求項47】

如請求項 46 之套組，其中該一種或多種 KRAS 抑制劑包含 G12C KRAS 抑制劑。

【請求項48】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療預防由 KRAS 活性介導之疾病或病症的藥物。

【請求項49】

如請求項 48 之用途，其中該由 KRAS 活性介導之疾病或病症為癌症。

【請求項50】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於調節 KRAS 活性。

【請求項51】

一種如請求項 1 至 30 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽的用途，其用於治療及/或預防由 KRAS 活性介導之疾病或病症。

【請求項52】

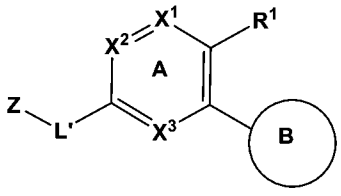
如請求項 51 之用途，其中該由 KRAS 活性介導之疾病或病症為癌症。

【請求項53】

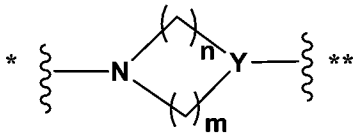
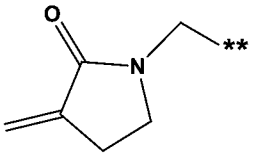
一種降低個體對包含 KRAS 抑制劑之治療的抗性之方法，其中該方法包含投予治療有效量之 TEAD 抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽。

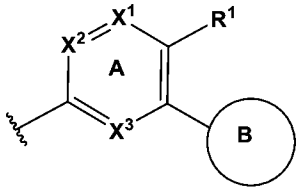
【請求項54】

一種式 (II-AB') 化合物或其立體異構物或互變異構物、或其醫藥上可接受之鹽之製備方法：


(II-AB')，

其中：

L' 為 *-N(R^3)-L-** 或  ，或 Z-L' 為  ，

其中 * 表示與 Z 的接附點且 ** 表示與  的接附點；

X^1 為 C 或 N，且 X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成與環 A 稠合的 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基或 C_{5-6} 環烷基；

其中由 X^1 與 R^1 所形成的該 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 6 員雜環基、苯基及 C_{5-6} 環烷基各自獨立地視情況經一個或多個 R^t 取代，其中 R^t 在每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵基、C_{1-15} 烷基、鹵基 C_{1-15} 烷基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、側氧基、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e

之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^2 為 N 或 CR^s，其中 R^s 係選自 H、鹵基、C_{1-15} 烷基、羥基 C_{1-6} 炔基、C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基、3 員至 15 員雜環基、-OH、-CN、C_{1-15} 烷氧基、$-NR^dCOR^e$、$-CONR^dR^e$、$-SO_2R^d$、$-S(O)NHR^d$、$-SO_2NR^dR^e$、$-NR^dSO_2R^e$ 及 $-NR^dR^e$；

其中 R^s 之該 C_{1-15} 烷基及 C_{1-15} 烷氧基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t1} 取代，其中 R^{t1} 在每次出現時獨立地為鹵基、側氧基、-OH、-CN、5 員至 6 員雜芳基、或 $-NR^dR^e$，其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；且

其中 R^s 之該 C_{6-20} 芳基、5 員至 15 員雜芳基、C_{3-20} 環烷基及 3 員至 15 員雜環基各自獨立地視情況經一個或多個 R^{t2} 取代，其中 R^{t2} 在每次出現時獨立地選自鹵基、側氧基、-OH、-CN 及 C_{1-6} 烷基；且

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

X^3 為 N 或 CH；

B 為

i) 苯基或 5 員至 6 員雜芳基；其中 B 之該苯基及 5 員至 6 員雜芳基各自獨立地經一個或多個 R^2 取代，

其中 R^2 在每次出現時獨立地為鹵基；$S(R^y)_5$，其中各 R^y

為鹵基；視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷氧基；或

ii) 經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基取代的 -O-苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2，X^1 為 C，X^2 為 CR^s 且 X^3 為 CH；或

iii) 經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷，條件是當 B 為經 C_{1-3} 烷基取代的雙環戊烷時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；或

iv) 經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基，條件是當 B 為經乙炔基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代的苯基時，L' 為 *-N(R^3)-L-**，Z 為 -C(O)CHCH_2 且 R^s 為經一個或多個 -OH 取代的 C_{1-3} 烷基；或

v) 經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶，條件是當 B 為經鹵基 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷氧基取代的哌啶時，L' 為 *-N(R^3)-L-** 且 Z 為 -C(O)CHCH_2；

R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

Z 為 -OH、-N$R^d R^e$、C_{1-6} 烷氧基、-C(O)R^a 或 -S$(O)_2 R^b$，

其中 R^d 及 R^e 各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^d 或 R^e 之該 C_{1-6} 烷基視情況經一個或多個選自鹵基、側氧基、-OH 及 -CN 之取代基取代；

R^a 及 R^b 各自獨立地為 i) 視情況經一個或多個選自氘、C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵基及鹵基 C_{1-6} 烷基之取代基取代的 C_{2-6} 烯基；ii) 視情況經一個或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；或 iii) 環丁烯基或雙環丁基；

L 為亞甲基或伸乙基，其中 L 之該亞甲基視情況經一個 C_{1-6} 烷基取代；

Y 為 CH 或 C(CN)，且

n 及 m 各自獨立地為 1 或 2；

條件是：

i) 當 i-1) X^1 與 R^1 及其所接附的原子一起形成苯基，且 i-2) X^2 或 X^3 為 N 時，式 (II-AB') 之 B 為苯基且 R^2 為鹵基 C_{1-6} 烷氧基；且

ii) 當 n=1 且 m=2，或 n=2 且 m=1 時，B 為經鹵甲氧基取代的苯基；且

iii) 該式 (II-AB') 化合物不為下列中之任一者：

N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-2-基)甲基)丙烯醯胺；

N-((8-(4-(二氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)甲基)丙烯醯胺；

1-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

6-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-1-異丙基-4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；

4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-(1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶；以及

N-((4-(4-氟苯基)-1,8-萘啶-2-基)甲基)乙醯胺。

【請求項55】

如本文上述之本發明。

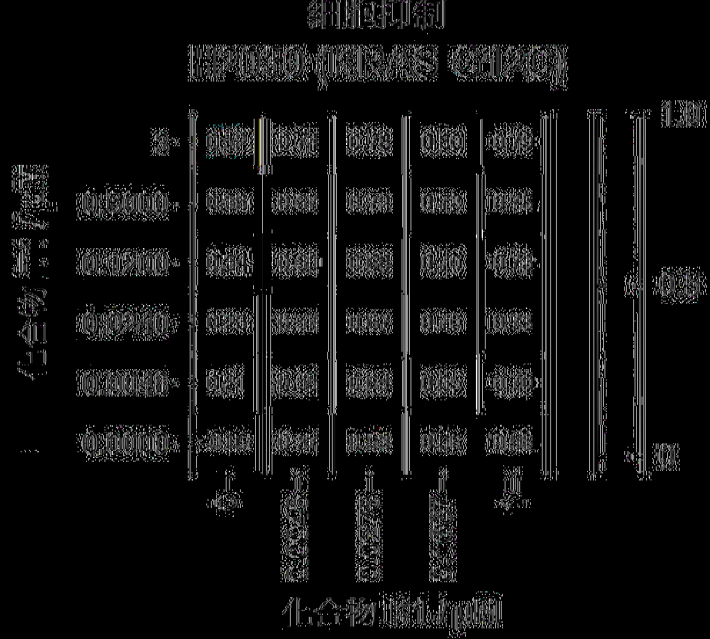


圖 1

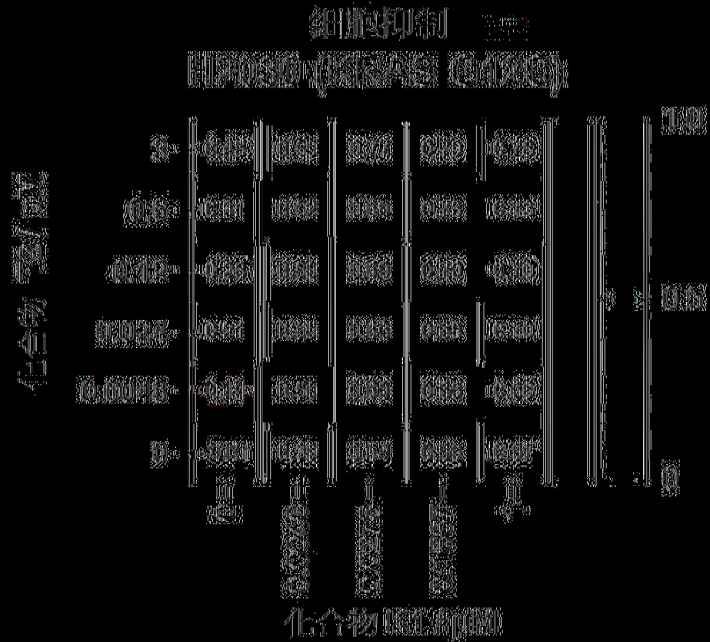


圖 2

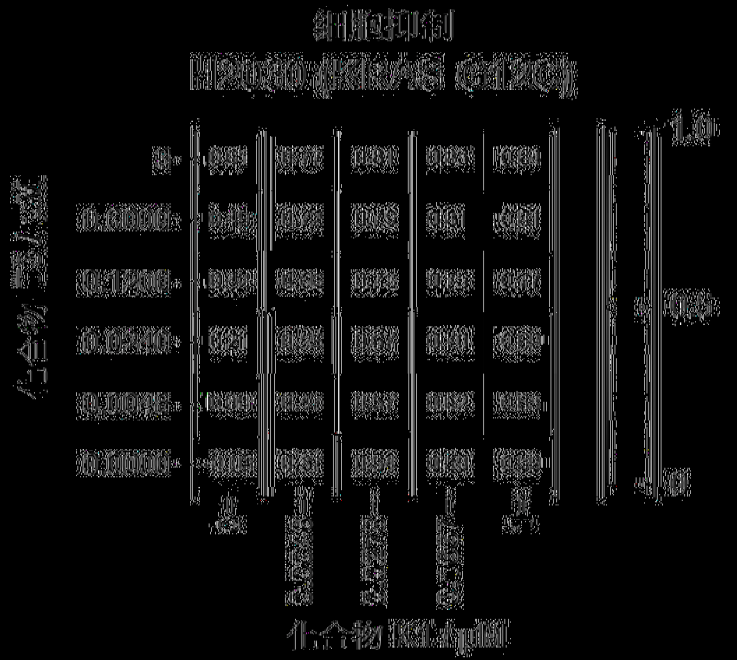


圖 3

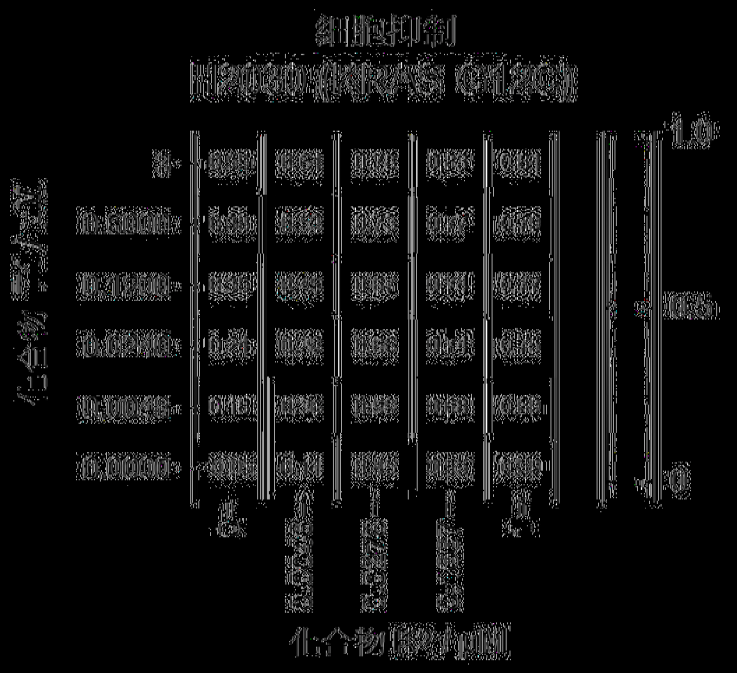


圖 4

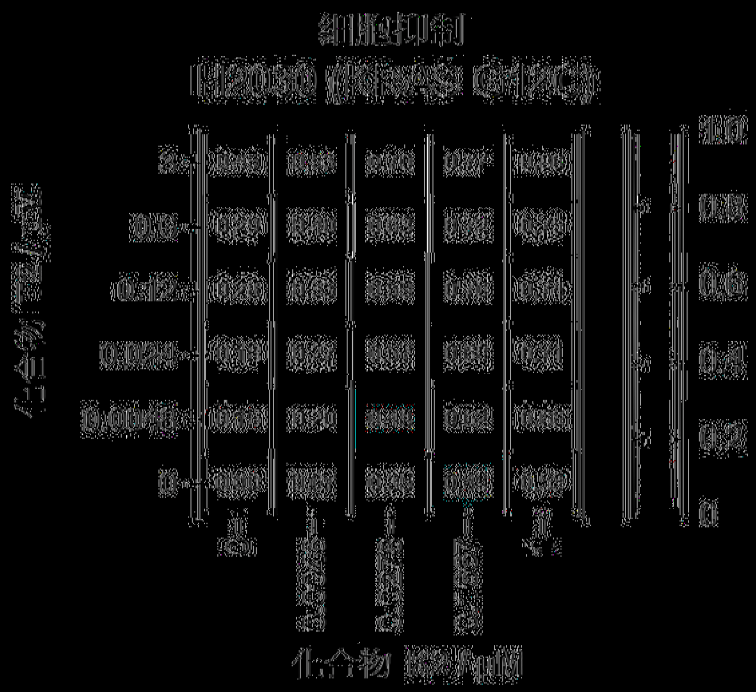


圖 5

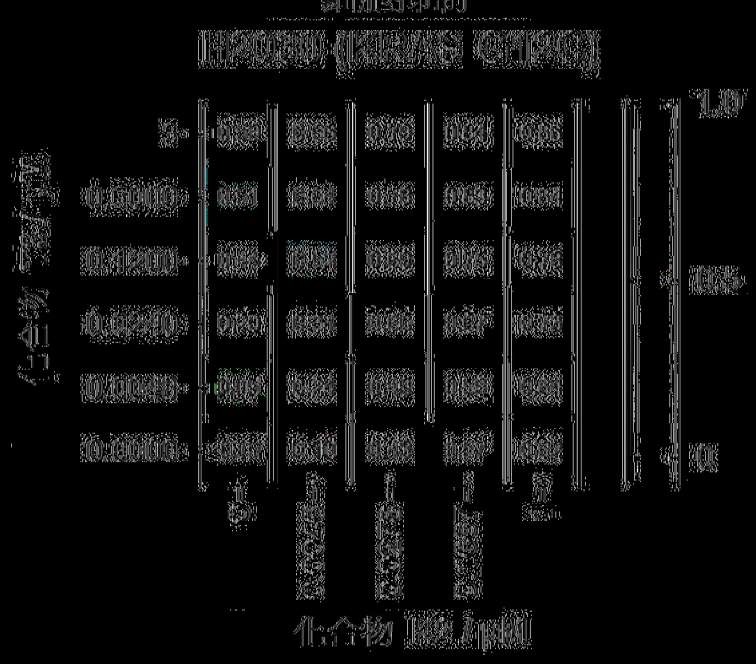


圖 6

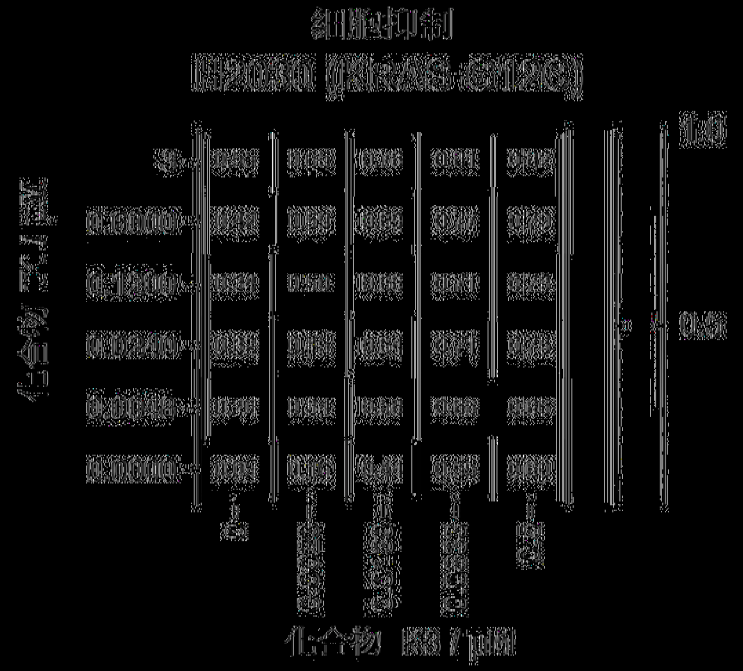


圖 7



圖 8

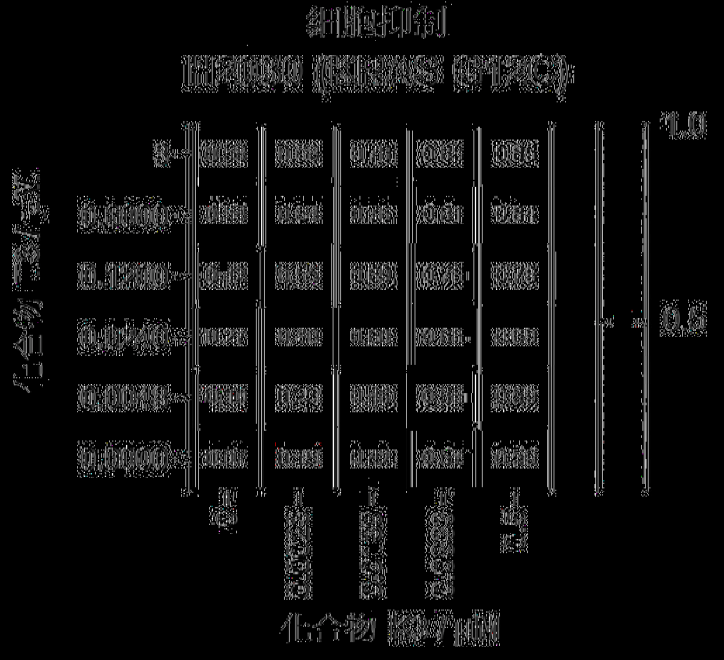


圖 9

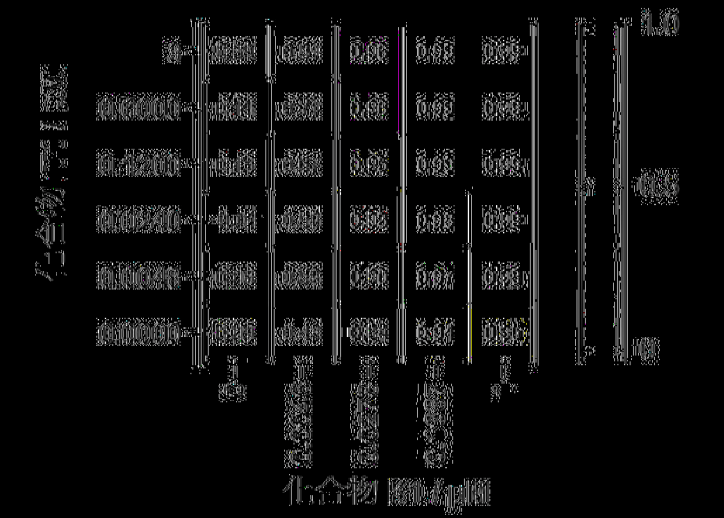


圖 10

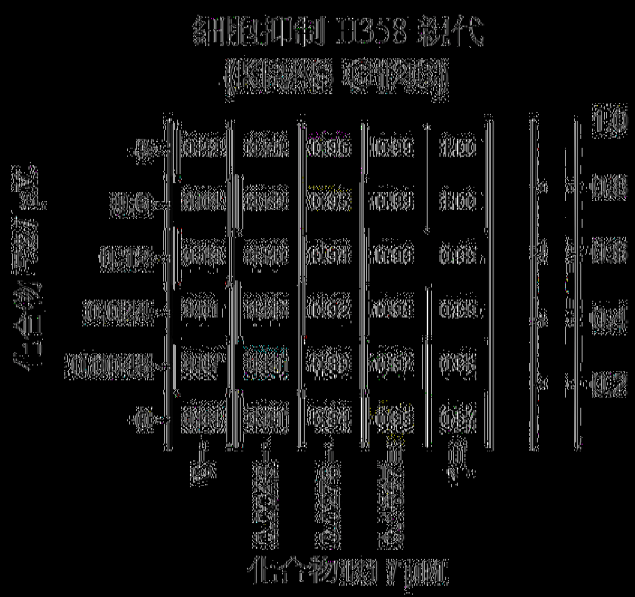


圖 11

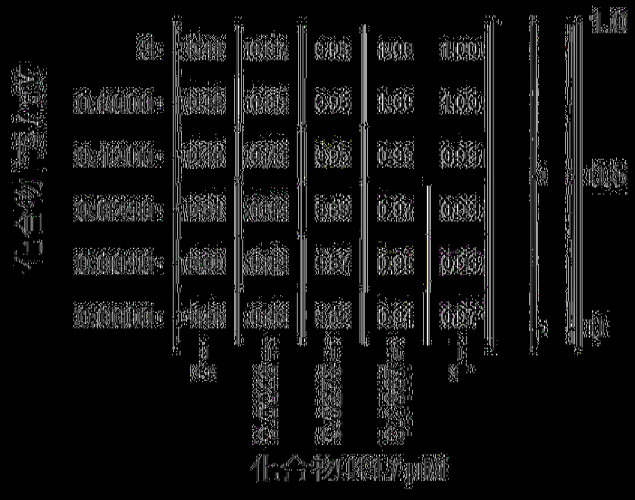


圖 12

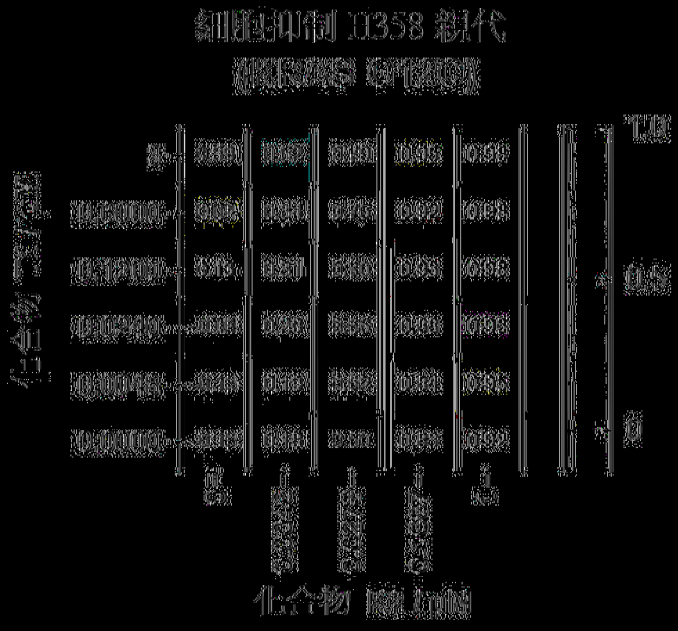


圖 13



圖 14

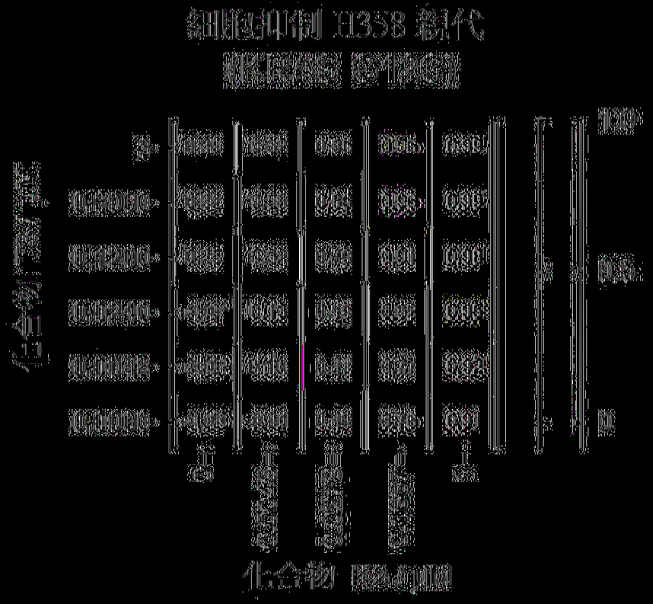


圖 15

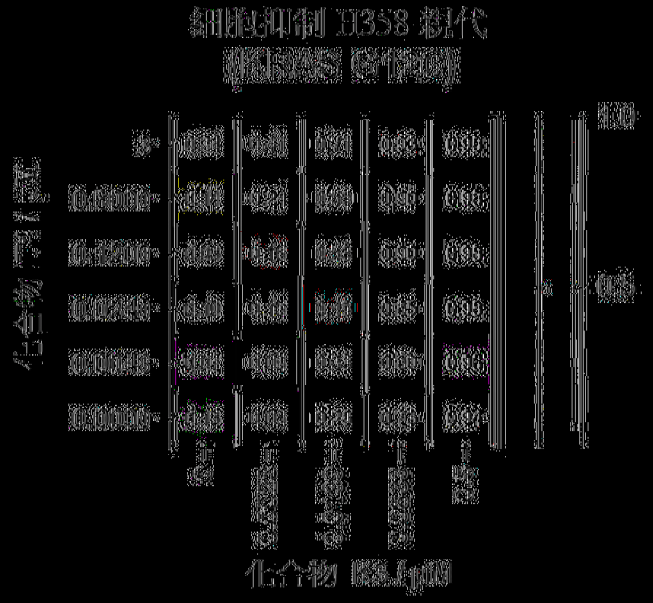


圖 16

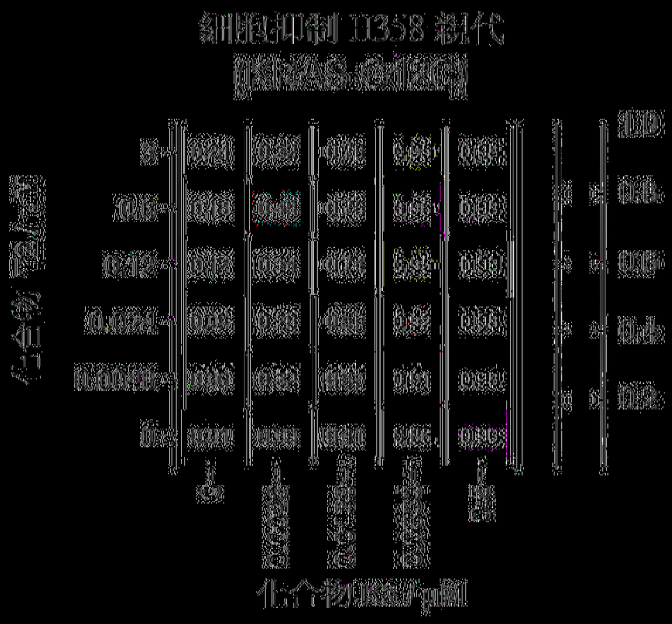

細胞抑制 IC50 値(μM)
化合物番号
化合物1
化合物2
化合物3
化合物4
化合物5
化合物6
化合物7
化合物8
化合物9
化合物10
化合物11
化合物12
化合物13
化合物14
化合物15
化合物16
化合物17
化合物18
化合物19
化合物20
化合物21
化合物22
化合物23
化合物24
化合物25
化合物26
化合物27
化合物28
化合物29
化合物30
化合物31
化合物32
化合物33
化合物34
化合物35
化合物36
化合物37
化合物38
化合物39
化合物40
化合物41
化合物42
化合物43
化合物44
化合物45
化合物46
化合物47
化合物48
化合物49
化合物50
化合物51
化合物52
化合物53
化合物54
化合物55
化合物56
化合物57
化合物58
化合物59
化合物60
化合物61
化合物62
化合物63
化合物64
化合物65
化合物66
化合物67
化合物68
化合物69
化合物70
化合物71
化合物72
化合物73
化合物74
化合物75
化合物76
化合物77
化合物78
化合物79
化合物80
化合物81
化合物82
化合物83
化合物84
化合物85
化合物86
化合物87
化合物88
化合物89
化合物90
化合物91
化合物92
化合物93
化合物94
化合物95
化合物96
化合物97
化合物98
化合物99
化合物100
化合物101
化合物102
化合物103
化合物104
化合物105
化合物106
化合物107
化合物108
化合物109
化合物110
化合物111
化合物112
化合物113
化合物114
化合物115
化合物116
化合物117
化合物118
化合物119
化合物120
化合物121
化合物122
化合物123
化合物124
化合物125
化合物126
化合物127
化合物128
化合物129
化合物130
化合物131
化合物132
化合物133
化合物134
化合物135
化合物136
化合物137
化合物138
化合物139
化合物140
化合物141
化合物142
化合物143
化合物144
化合物145
化合物146
化合物147
化合物148
化合物149
化合物150
化合物151
化合物152
化合物153
化合物154
化合物155
化合物156
化合物157
化合物158
化合物159
化合物160
化合物161
化合物162
化合物163
化合物164
化合物165
化合物166
化合物167
化合物168
化合物169
化合物170
化合物171
化合物172
化合物173
化合物174
化合物175
化合物176
化合物177
化合物178
化合物179
化合物180
化合物181
化合物182
化合物183
化合物184
化合物185
化合物186
化合物187
化合物188
化合物189
化合物190
化合物191
化合物192
化合物193
化合物194
化合物195
化合物196
化合物197
化合物198
化合物199
化合物200
化合物201
化合物202
化合物203
化合物204
化合物205
化合物206
化合物207
化合物208
化合物209
化合物210
化合物211
化合物212
化合物213
化合物214
化合物215
化合物216
化合物217
化合物218
化合物219
化合物220
化合物221
化合物222
化合物223
化合物224
化合物225
化合物226
化合物227
化合物228
化合物229
化合物230
化合物231
化合物232
化合物233
化合物234
化合物235
化合物236
化合物237
化合物238
化合物239
化合物240
化合物241
化合物242
化合物243
化合物244
化合物245
化合物246
化合物247
化合物248
化合物249
化合物250
化合物251
化合物252
化合物253
化合物254
化合物255
化合物256
化合物257
化合物258
化合物259
化合物260
化合物261
化合物262
化合物263
化合物264
化合物265
化合物266
化合物267
化合物268
化合物269
化合物270
化合物271
化合物272
化合物273
化合物274
化合物275
化合物276
化合物277
化合物278
化合物279
化合物280
化合物281
化合物282
化合物283
化合物284
化合物285
化合物286
化合物287
化合物288
化合物289
化合物290
化合物291
化合物292
化合物293
化合物294
化合物295
化合物296
化合物297
化合物298
化合物299
化合物300
化合物301
化合物302
化合物303
化合物304
化合物305
化合物306
化合物307
化合物308
化合物309
化合物310
化合物311
化合物312
化合物313
化合物314
化合物315
化合物316
化合物317
化合物318
化合物319
化合物320
化合物321
化合物322
化合物323
化合物324
化合物325
化合物326
化合物327
化合物328
化合物329
化合物330
化合物331
化合物332
化合物333
化合物334
化合物335
化合物336
化合物337
化合物338
化合物339
化合物340
化合物341
化合物342
化合物343
化合物344
化合物345
化合物346
化合物347
化合物348
化合物349
化合物350
化合物351
化合物352
化合物353
化合物354
化合物355
化合物356
化合物357
化合物358
化合物359
化合物360
化合物361
化合物362
化合物363
化合物364
化合物365
化合物366
化合物367
化合物368
化合物369
化合物370
化合物371
化合物372
化合物373
化合物374
化合物375
化合物376
化合物377
化合物378
化合物379
化合物380
化合物381
化合物382
化合物383
化合物384
化合物385
化合物386
化合物387
化合物388
化合物389
化合物390
化合物391
化合物392
化合物393
化合物394
化合物395
化合物396
化合物397
化合物398
化合物399
化合物400
化合物401
化合物402
化合物403
化合物404
化合物405
化合物406
化合物407
化合物408
化合物409
化合物410
化合物411
化合物412
化合物413
化合物414
化合物415
化合物416
化合物417
化合物418
化合物419
化合物420
化合物421
化合物422
化合物423
化合物424
化合物425
化合物426
化合物427
化合物428
化合物429
化合物430
化合物431
化合物432
化合物433
化合物434
化合物435
化合物436
化合物437
化合物438
化合物439
化合物440
化合物441
化合物442
化合物443
化合物444
化合物445
化合物446
化合物447
化合物448
化合物449
化合物450
化合物451
化合物452
化合物453
化合物454
化合物455
化合物456
化合物457
化合物458
化合物459
化合物460
化合物461
化合物462
化合物463
化合物464
化合物465
化合物466
化合物467
化合物468
化合物469
化合物470
化合物471
化合物472
化合物473
化合物474
化合物475
化合物476
化合物477
化合物478
化合物479
化合物480
化合物481
化合物482
化合物483
化合物484
化合物485
化合物486
化合物487
化合物488
化合物489
化合物490
化合物491
化合物492
化合物493
化合物494
化合物495
化合物496
化合物497
化合物498
化合物499
化合物500
化合物501
化合物502
化合物503
化合物504
化合物505
化合物506
化合物507
化合物508
化合物509
化合物510
化合物511
化合物512
化合物513
化合物514
化合物515
化合物516
化合物517
化合物518
化合物519
化合物520
化合物521
化合物522
化合物523
化合物524
化合物525
化合物526
化合物527
化合物528
化合物529
化合物530
化合物531
化合物532
化合物533
化合物534
化合物535
化合物536
化合物537
化合物538
化合物539
化合物540
化合物541
化合物542
化合物543
化合物544
化合物545
化合物546
化合物547
化合物548
化合物549
化合物550
化合物551
化合物552
化合物553
化合物554
化合物555
化合物556
化合物557
化合物558
化合物559
化合物560
化合物561
化合物562
化合物563
化合物564
化合物565
化合物566
化合物567
化合物568
化合物569
化合物570
化合物571
化合物572
化合物573
化合物574
化合物575
化合物576
化合物577
化合物578
化合物579
化合物580
化合物581
化合物582
化合物583
化合物584
化合物585
化合物586
化合物587
化合物588
化合物589
化合物590
化合物591
化合物592
化合物593
化合物594
化合物595
化合物596
化合物597
化合物598
化合物599
化合物600
化合物601
化合物602
化合物603
化合物604
化合物605
化合物606
化合物607
化合物608
化合物609
化合物610
化合物611
化合物612
化合物613
化合物614
化合物615
化合物616
化合物617
化合物618
化合物619
化合物620
化合物621
化合物622
化合物623
化合物624
化合物625
化合物626
化合物627
化合物628
化合物629
化合物630
化合物631
化合物632
化合物633
化合物634
化合物635
化合物636
化合物637
化合物638
化合物639
化合物640
化合物641
化合物642
化合物643
化合物644
化合物645
化合物646
化合物647
化合物648
化合物649
化合物650
化合物651
化合物652
化合物653
化合物654
化合物655
化合物656
化合物657
化合物658
化合物659
化合物660
化合物661
化合物662
化合物663
化合物664
化合物665
化合物666
化合物667
化合物668
化合物669
化合物670
化合物671
化合物672
化合物673
化合物674
化合物675
化合物676
化合物677
化合物678
化合物679
化合物680
化合物681
化合物682
化合物683
化合物684
化合物685
化合物686
化合物687
化合物688
化合物689
化合物690
化合物691
化合物692
化合物693
化合物694
化合物695
化合物696
化合物697
化合物698
化合物699
化合物700
化合物701
化合物702
化合物703
化合物704
化合物705
化合物706
化合物707
化合物708
化合物709
化合物710
化合物711
化合物712
化合物713
化合物714
化合物715
化合物716
化合物717
化合物718
化合物719
化合物720
化合物721
化合物722
化合物723
化合物724
化合物725
化合物726
化合物727
化合物728
化合物729
化合物730
化合物731
化合物732
化合物733
化合物734
化合物735
化合物736
化合物737
化合物738
化合物739
化合物740
化合物741
化合物742
化合物743
化合物744
化合物745
化合物746
化合物747
化合物748
化合物749
化合物750
化合物751
化合物752
化合物753
化合物754
化合物755
化合物756
化合物757
化合物758
化合物759
化合物760
化合物761
化合物762
化合物763
化合物764
化合物765
化合物766
化合物767
化合物768
化合物769
化合物770
化合物771
化合物772
化合物773
化合物774
化合物775
化合物776
化合物777
化合物778
化合物779
化合物780
化合物781
化合物782
化合物783
化合物784
化合物785
化合物786
化合物787
化合物788
化合物789
化合物790
化合物791
化合物792
化合物793
化合物794
化合物795
化合物796
化合物797
化合物798
化合物799
化合物800
化合物801
化合物802
化合物803
化合物804
化合物805
化合物806
化合物807
化合物808
化合物809
化合物810
化合物811
化合物812
化合物813
化合物814
化合物815
化合物816
化合物817
化合物818
化合物819
化合物820
化合物821
化合物822
化合物823
化合物824
化合物825
化合物826
化合物827
化合物828
化合物829
化合物830
化合物831
化合物832
化合物833
化合物834
化合物835
化合物836
化合物837
化合物838
化合物839
化合物840
化合物841
化合物842
化合物843
化合物844
化合物845
化合物846
化合物847
化合物848
化合物849
化合物850
化合物851
化合物852
化合物853
化合物854
化合物855
化合物856
化合物857
化合物858
化合物859
化合物860
化合物861
化合物862
化合物863
化合物864
化合物865
化合物866
化合物867
化合物868
化合物869
化合物870
化合物871
化合物872
化合物873
化合物874
化合物875
化合物876
化合物877
化合物878
化合物879
化合物880
化合物881
化合物882
化合物883
化合物884
化合物885
化合物886
化合物887
化合物888
化合物889
化合物890
化合物891
化合物892
化合物893
化合物894
化合物895
化合物896
化合物897
化合物898
化合物899
化合物900
化合物901
化合物902
化合物903
化合物904
化合物905
化合物906
化合物907
化合物908
化合物909
化合物910
化合物911
化合物912
化合物913
化合物914
化合物915
化合物916
化合物917
化合物918
化合物919
化合物920
化合物921
化合物922
化合物923
化合物924
化合物925
化合物926
化合物927
化合物928
化合物929
化合物930
化合物931
化合物932
化合物933
化合物934
化合物935
化合物936
化合物937
化合物938
化合物939
化合物940
化合物941
化合物942
化合物943
化合物944
化合物945
化合物946
化合物947
化合物948
化合物949
化合物950
化合物951
化合物952
化合物953
化合物954
化合物955
化合物956
化合物957
化合物958
化合物959
化合物960
化合物961
化合物962
化合物963
化合物964
化合物965
化合物966
化合物967
化合物968
化合物969
化合物970
化合物971
化合物972
化合物973
化合物974
化合物975
化合物976
化合物977
化合物978
化合物979
化合物980
化合物981
化合物982
化合物983
化合物984
化合物985
化合物986
化合物987
化合物988
化合物989
化合物990
化合物991
化合物992
化合物993
化合物994
化合物995
化合物996
化合物997
化合物998
化合物999
化合物1000

図 17

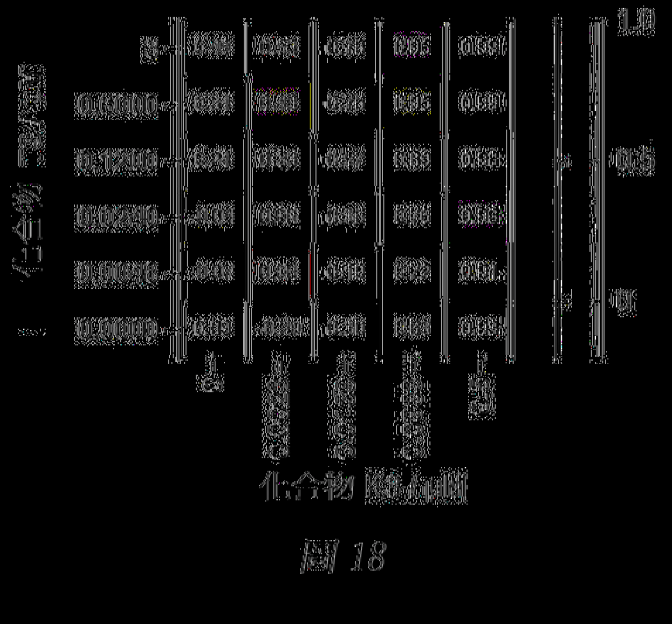

細胞抑制 IC50 値(μM)
化合物番号
化合物1
化合物2
化合物3
化合物4
化合物5
化合物6
化合物7
化合物8
化合物9
化合物10
化合物11
化合物12
化合物13
化合物14
化合物15
化合物16
化合物17
化合物18
化合物19
化合物20
化合物21
化合物22
化合物23
化合物24
化合物25
化合物26
化合物27
化合物28
化合物29
化合物30
化合物31
化合物32
化合物33
化合物34
化合物35
化合物36
化合物37
化合物38
化合物39
化合物40
化合物41
化合物42
化合物43
化合物44
化合物45
化合物46
化合物47
化合物48
化合物49
化合物50
化合物51
化合物52
化合物53
化合物54
化合物55
化合物56
化合物57
化合物58
化合物59
化合物60
化合物61
化合物62
化合物63
化合物64
化合物65
化合物66
化合物67
化合物68
化合物69
化合物70
化合物71
化合物72
化合物73
化合物74
化合物75
化合物76
化合物77
化合物78
化合物79
化合物80
化合物81
化合物82
化合物83
化合物84
化合物85
化合物86
化合物87
化合物88
化合物89
化合物90
化合物91
化合物92
化合物93
化合物94
化合物95
化合物96
化合物97
化合物98
化合物99
化合物100
化合物101
化合物102
化合物103
化合物104
化合物105
化合物106
化合物107
化合物108
化合物109
化合物110
化合物111
化合物112
化合物113
化合物114
化合物115
化合物116
化合物117
化合物118
化合物119
化合物120
化合物121
化合物122
化合物123
化合物124
化合物125
化合物126
化合物127
化合物128
化合物129
化合物130
化合物131
化合物132
化合物133
化合物134
化合物135
化合物136
化合物137
化合物138
化合物139
化合物140
化合物141
化合物142
化合物143
化合物144
化合物145
化合物146
化合物147
化合物148
化合物149
化合物150
化合物151
化合物152
化合物153
化合物154
化合物155
化合物156
化合物157
化合物158
化合物159
化合物160
化合物161
化合物162
化合物163
化合物164
化合物165
化合物166
化合物167
化合物168
化合物169
化合物170
化合物171
化合物172
化合物173
化合物174
化合物175
化合物176
化合物177
化合物178
化合物179
化合物180
化合物181
化合物182
化合物183
化合物184
化合物185
化合物186
化合物187
化合物188
化合物189
化合物190
化合物191
化合物192
化合物193
化合物194
化合物195
化合物196
化合物197
化合物198
化合物199
化合物200
化合物201
化合物202
化合物203
化合物204
化合物205
化合物206
化合物207
化合物208
化合物209
化合物210
化合物211
化合物212
化合物213
化合物214
化合物215
化合物216
化合物217
化合物218
化合物219
化合物220
化合物221
化合物222
化合物223
化合物224
化合物225
化合物226
化合物227
化合物228
化合物229
化合物230
化合物231
化合物232
化合物233
化合物234
化合物235
化合物236
化合物237
化合物238
化合物239
化合物240
化合物241
化合物242
化合物243
化合物244
化合物245
化合物246
化合物247
化合物248
化合物249
化合物250
化合物251
化合物252
化合物253
化合物254
化合物255
化合物256
化合物257
化合物258
化合物259
化合物260
化合物261
化合物262
化合物263
化合物264
化合物265
化合物266
化合物267
化合物268
化合物269
化合物270
化合物271
化合物272
化合物273
化合物274
化合物275
化合物276
化合物277
化合物278
化合物279
化合物280
化合物281
化合物282
化合物283
化合物284
化合物285
化合物286
化合物287
化合物288
化合物289
化合物290
化合物291
化合物292
化合物293
化合物294
化合物295
化合物296
化合物297
化合物298
化合物299
化合物300
化合物301
化合物302
化合物303
化合物304
化合物305
化合物306
化合物307
化合物308
化合物309
化合物310
化合物311
化合物312
化合物313
化合物314
化合物315
化合物316
化合物317
化合物318
化合物319
化合物320
化合物321
化合物322
化合物323
化合物324
化合物325
化合物326
化合物327
化合物328
化合物329
化合物330
化合物331
化合物332
化合物333
化合物334
化合物335
化合物336
化合物337
化合物338
化合物339
化合物340
化合物341
化合物342
化合物343
化合物344
化合物345
化合物346
化合物347
化合物348
化合物349
化合物350
化合物351
化合物352
化合物353
化合物354
化合物355
化合物356
化合物357
化合物358
化合物359
化合物360
化合物361
化合物362
化合物363
化合物364
化合物365
化合物366
化合物367
化合物368
化合物369
化合物370
化合物371
化合物372
化合物373
化合物374
化合物375
化合物376
化合物377
化合物378
化合物379
化合物380
化合物381
化合物382
化合物383
化合物384
化合物385
化合物386
化合物387
化合物388
化合物389
化合物390
化合物391
化合物392
化合物393
化合物394
化合物395
化合物396
化合物397
化合物398
化合物399
化合物400
化合物401
化合物402
化合物403
化合物404
化合物405
化合物406
化合物407
化合物408
化合物409
化合物410
化合物411
化合物412
化合物413
化合物414
化合物415
化合物416
化合物417
化合物418
化合物419
化合物420
化合物421
化合物422
化合物423
化合物424
化合物425
化合物426
化合物427
化合物428
化合物429
化合物430
化合物431
化合物432
化合物433
化合物434
化合物435
化合物436
化合物437
化合物438
化合物439
化合物440
化合物441
化合物442
化合物443
化合物444
化合物445
化合物446
化合物447
化合物448
化合物449
化合物450
化合物451
化合物452
化合物453
化合物454
化合物455
化合物456
化合物457
化合物458
化合物459
化合物460
化合物461
化合物462
化合物463
化合物464
化合物465
化合物466
化合物467
化合物468
化合物469
化合物470
化合物471
化合物472
化合物473
化合物474
化合物475
化合物476
化合物477
化合物478
化合物479
化合物480
化合物481
化合物482
化合物483
化合物484
化合物485
化合物486
化合物487
化合物488
化合物489
化合物490
化合物491
化合物492
化合物493
化合物494
化合物495
化合物496
化合物497
化合物498
化合物499
化合物500
化合物501
化合物502
化合物503
化合物504
化合物505
化合物506
化合物507
化合物508
化合物509
化合物510
化合物511
化合物512
化合物513
化合物514
化合物515
化合物516
化合物517
化合物518
化合物519
化合物520
化合物521
化合物522
化合物523
化合物524
化合物525
化合物526
化合物527
化合物528
化合物529
化合物530
化合物531
化合物532
化合物533
化合物534
化合物535
化合物536
化合物537
化合物538
化合物539
化合物540
化合物541
化合物542
化合物543
化合物544
化合物545
化合物546
化合物547
化合物548
化合物549
化合物550
化合物551
化合物552
化合物553
化合物554
化合物555
化合物556
化合物557
化合物558
化合物559
化合物560
化合物561
化合物562
化合物563
化合物564
化合物565
化合物566
化合物567
化合物568
化合物569
化合物570
化合物571
化合物572
化合物573
化合物574
化合物575
化合物576
化合物577
化合物578
化合物579
化合物580
化合物581
化合物582
化合物583
化合物584
化合物585
化合物586
化合物587
化合物588
化合物589
化合物590
化合物591
化合物592
化合物593
化合物594
化合物595
化合物596
化合物597
化合物598
化合物599
化合物600
化合物601
化合物602
化合物603
化合物604
化合物605
化合物606
化合物607
化合物608
化合物609
化合物610
化合物611
化合物612
化合物613
化合物614
化合物615
化合物616
化合物617
化合物618
化合物619
化合物620
化合物621
化合物622
化合物623
化合物624
化合物625
化合物626
化合物627
化合物628
化合物629
化合物630
化合物631
化合物632
化合物633
化合物634
化合物635
化合物636
化合物637
化合物638
化合物639
化合物640
化合物641
化合物642
化合物643
化合物644
化合物645
化合物646
化合物647
化合物648
化合物649
化合物650
化合物651
化合物652
化合物653
化合物654
化合物655
化合物656
化合物657
化合物658
化合物659
化合物660
化合物661
化合物662
化合物663
化合物664
化合物665
化合物666
化合物667
化合物668
化合物669
化合物670
化合物671
化合物672
化合物673
化合物674
化合物675
化合物676
化合物677
化合物678
化合物679
化合物680
化合物681
化合物682
化合物683
化合物684
化合物685
化合物686
化合物687
化合物688
化合物689
化合物690
化合物691
化合物692
化合物693
化合物694
化合物695
化合物696
化合物697
化合物698
化合物699
化合物700
化合物701
化合物702
化合物703
化合物704
化合物705
化合物706
化合物707
化合物708
化合物709
化合物710
化合物711
化合物712
化合物713
化合物714
化合物715
化合物716
化合物717
化合物718
化合物719
化合物720
化合物721
化合物722
化合物723
化合物724
化合物725
化合物726
化合物727
化合物728
化合物729
化合物730
化合物731
化合物732
化合物733
化合物734
化合物735
化合物736
化合物737
化合物738
化合物739
化合物740
化合物741
化合物742
化合物743
化合物744
化合物745
化合物746
化合物747
化合物748
化合物749
化合物750
化合物751
化合物752
化合物753
化合物754
化合物755
化合物756
化合物757
化合物758
化合物759
化合物760
化合物761
化合物762
化合物763
化合物764
化合物765
化合物766
化合物767
化合物768
化合物769
化合物770
化合物771
化合物772
化合物773
化合物774
化合物775
化合物776
化合物777
化合物778
化合物779
化合物780
化合物781
化合物782
化合物783
化合物784
化合物785
化合物786
化合物787
化合物788
化合物789
化合物790
化合物791
化合物792
化合物793
化合物794
化合物795
化合物796
化合物797
化合物798
化合物799
化合物800
化合物801
化合物802
化合物803
化合物804
化合物805
化合物806
化合物807
化合物808
化合物809
化合物810
化合物811
化合物812
化合物813
化合物814
化合物815
化合物816
化合物817
化合物818
化合物819
化合物820
化合物821
化合物822
化合物823
化合物824
化合物825
化合物826
化合物827
化合物828
化合物829
化合物830
化合物831
化合物832
化合物833
化合物834
化合物835
化合物836
化合物837
化合物838
化合物839
化合物840
化合物841
化合物842
化合物843
化合物844
化合物845
化合物846
化合物847
化合物848
化合物849
化合物850
化合物851
化合物852
化合物853
化合物854
化合物855
化合物856
化合物857
化合物858
化合物859
化合物860
化合物861
化合物862
化合物863
化合物864
化合物865
化合物866
化合物867
化合物868
化合物869
化合物870
化合物871
化合物872
化合物873
化合物874
化合物875
化合物876
化合物877
化合物878
化合物879
化合物880
化合物881
化合物882
化合物883
化合物884
化合物885
化合物886
化合物887
化合物888
化合物889
化合物890
化合物891
化合物892
化合物893
化合物894
化合物895
化合物896
化合物897
化合物898
化合物899
化合物900
化合物901
化合物902
化合物903
化合物904
化合物905
化合物906
化合物907
化合物908
化合物909
化合物910
化合物911
化合物912
化合物913
化合物914
化合物915
化合物916
化合物917
化合物918
化合物919
化合物920
化合物921
化合物922
化合物923
化合物924
化合物925
化合物926
化合物927
化合物928
化合物929
化合物930
化合物931
化合物932
化合物933
化合物934
化合物935
化合物936
化合物937
化合物938
化合物939
化合物940
化合物941
化合物942
化合物943
化合物944
化合物945
化合物946
化合物947
化合物948
化合物949
化合物950
化合物951
化合物952
化合物953
化合物954
化合物955
化合物956
化合物957
化合物958
化合物959
化合物960
化合物961
化合物962
化合物963
化合物964
化合物965
化合物966
化合物967
化合物968
化合物969
化合物970
化合物971
化合物972
化合物973
化合物974
化合物975
化合物976
化合物977
化合物978
化合物979
化合物980
化合物981
化合物982
化合物983
化合物984
化合物985
化合物986
化合物987
化合物988
化合物989
化合物990
化合物991
化合物992
化合物993
化合物994
化合物995
化合物996
化合物997
化合物998
化合物999
化合物1000

図 18

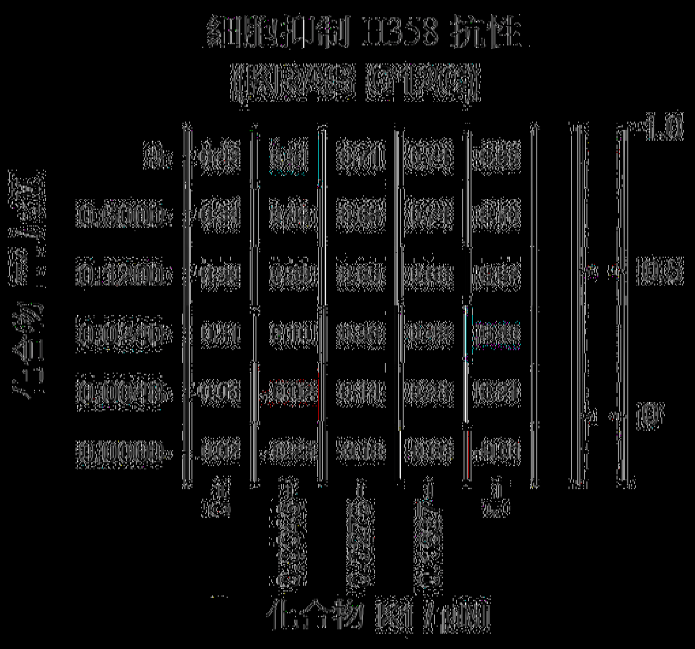


圖 19

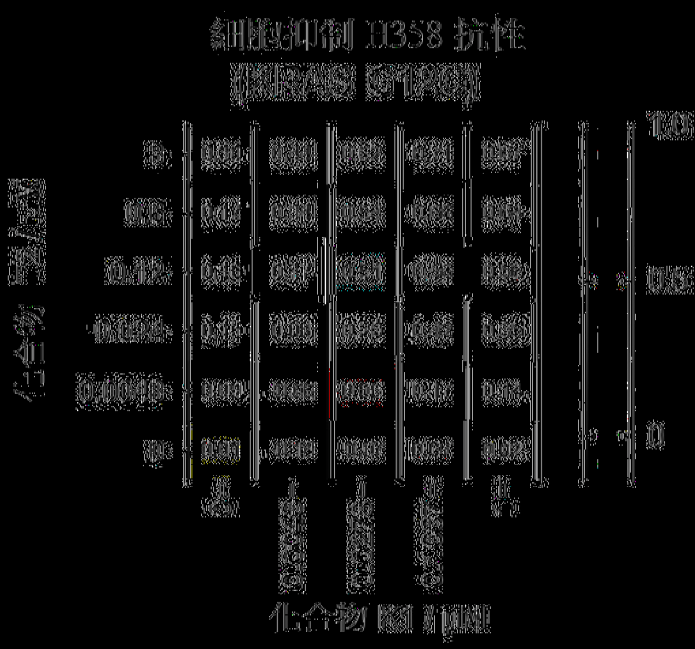


圖 20

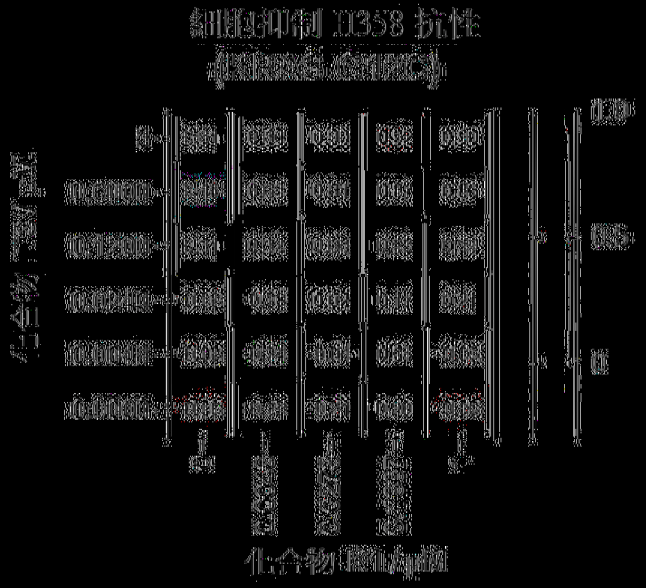


圖 21

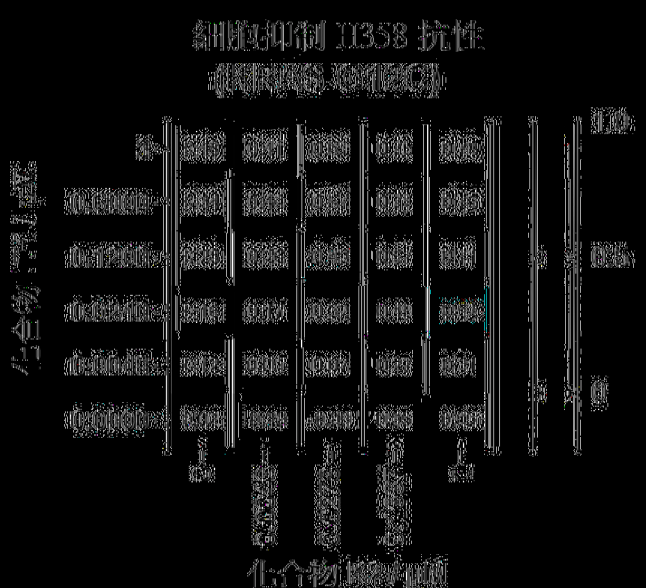


圖 22



圖 23

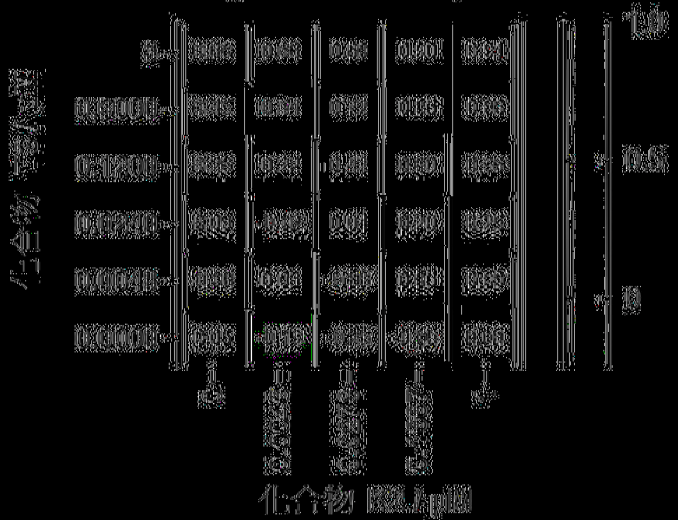


圖 24

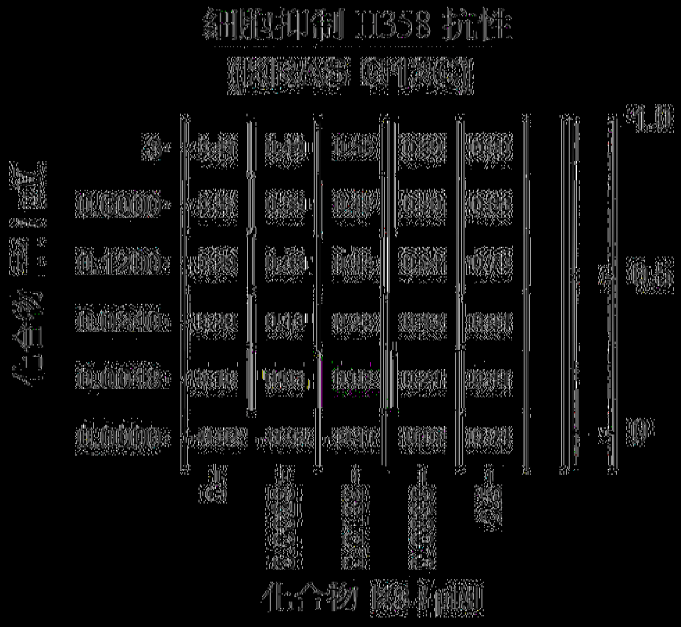


圖 25

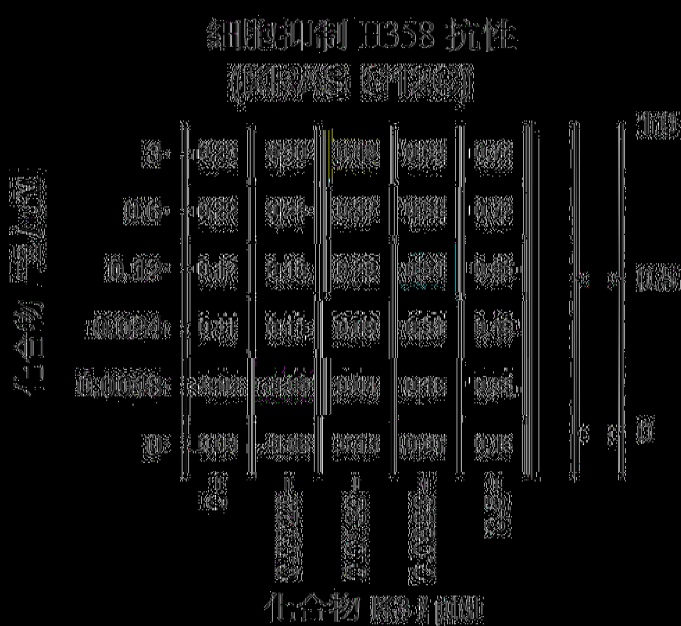


圖 26

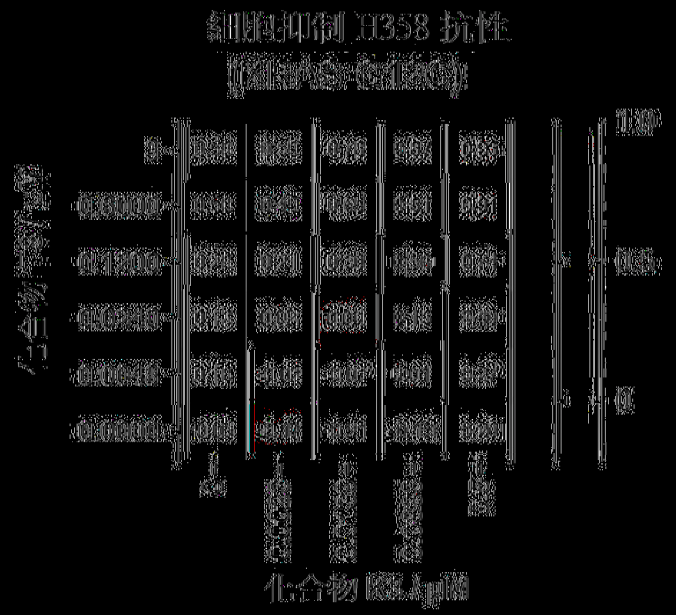


圖 27

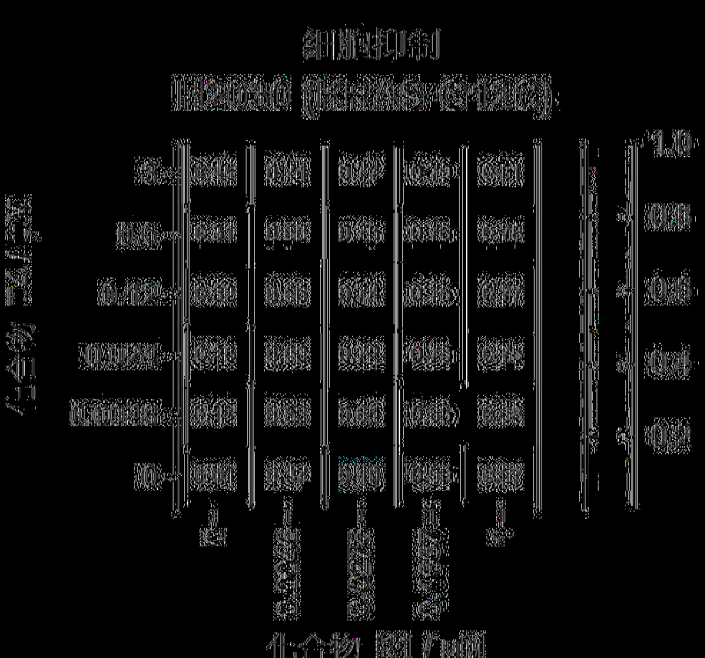


圖 28

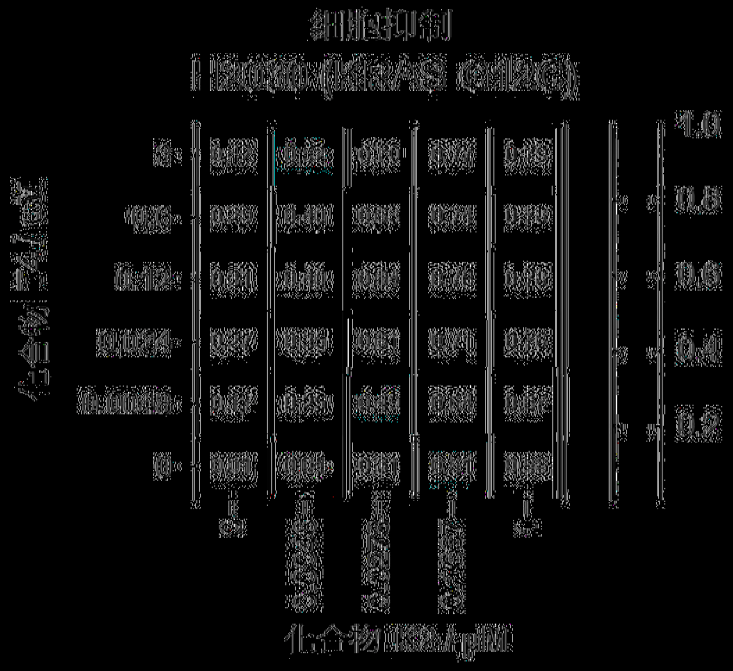


圖 29

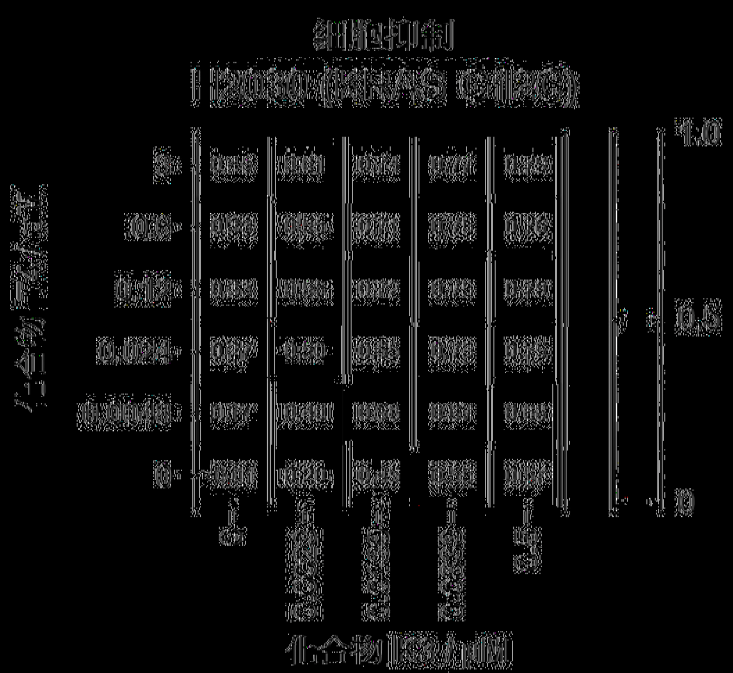


圖 30

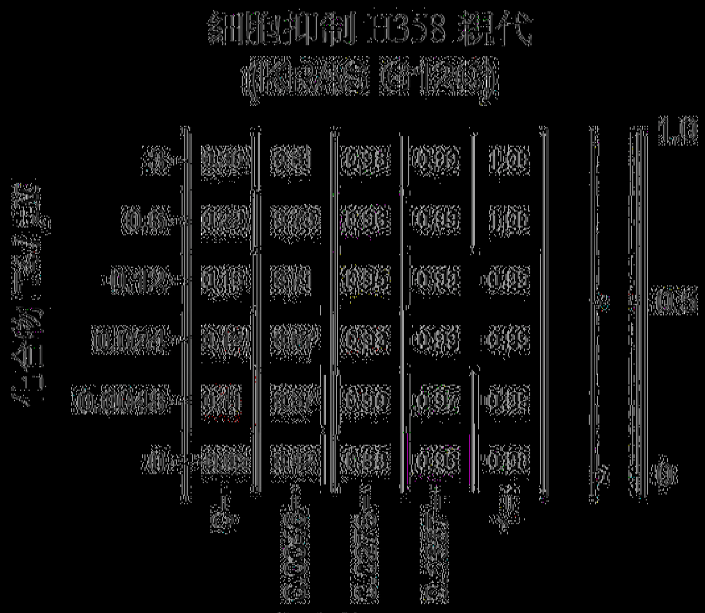


図 31

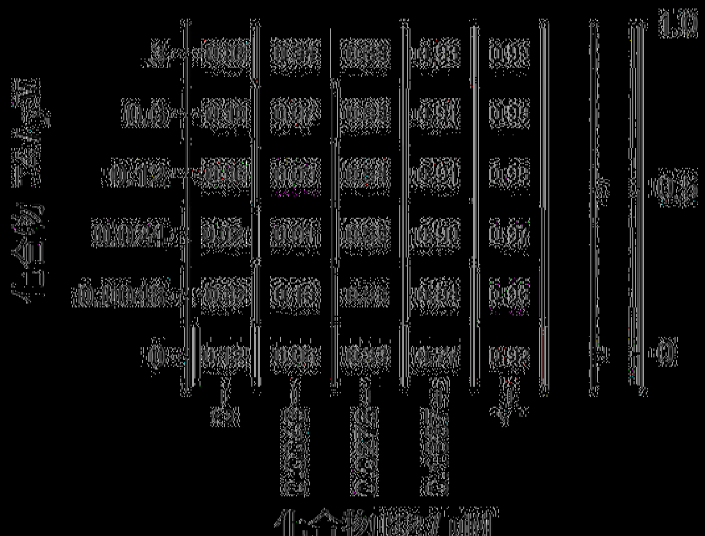


図 32

細胞毒性 H358 耐性
(%)

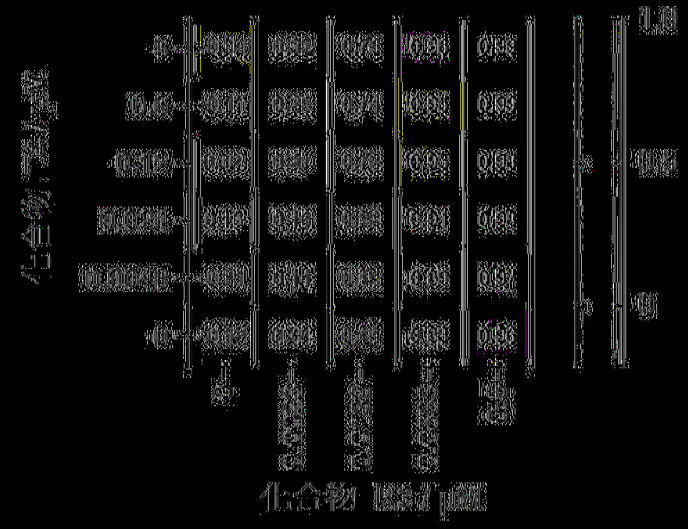


圖 33

細胞毒性 H358 抗性
(%)



圖 34

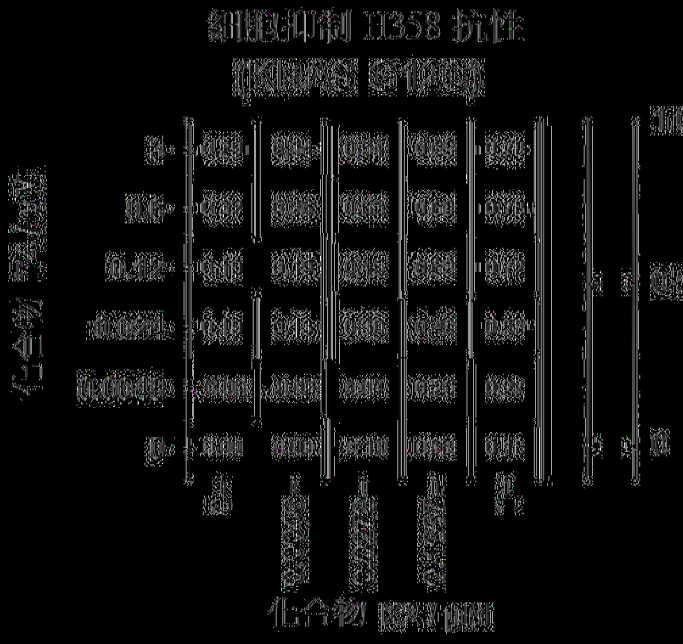


圖 35

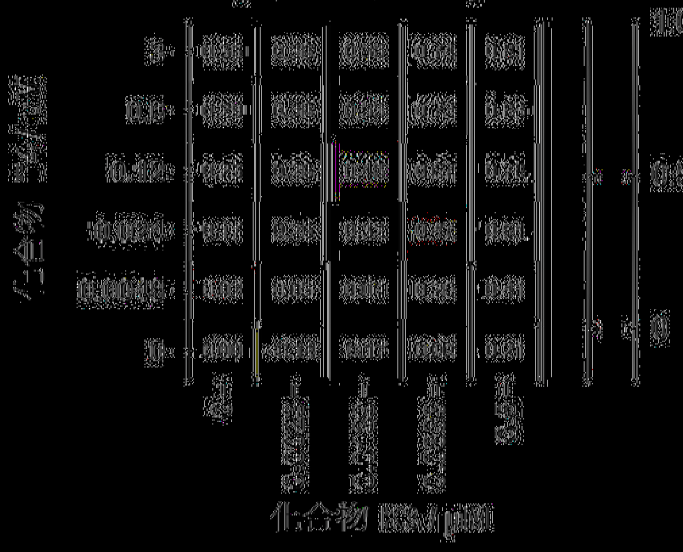


圖 36

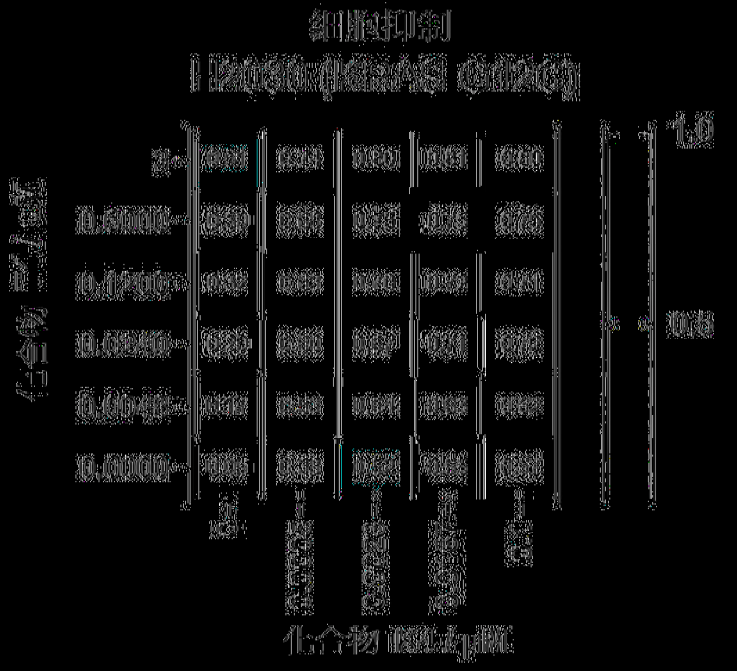


圖 37

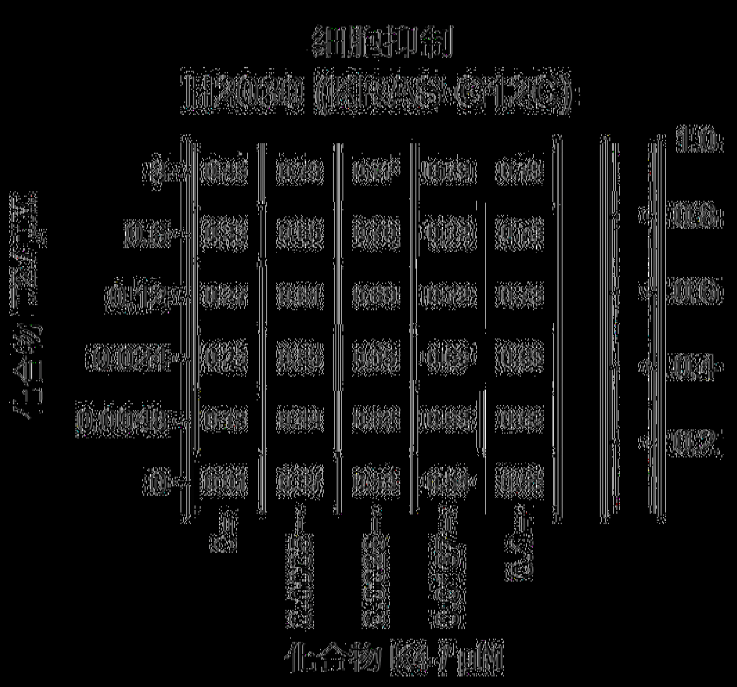


圖 38

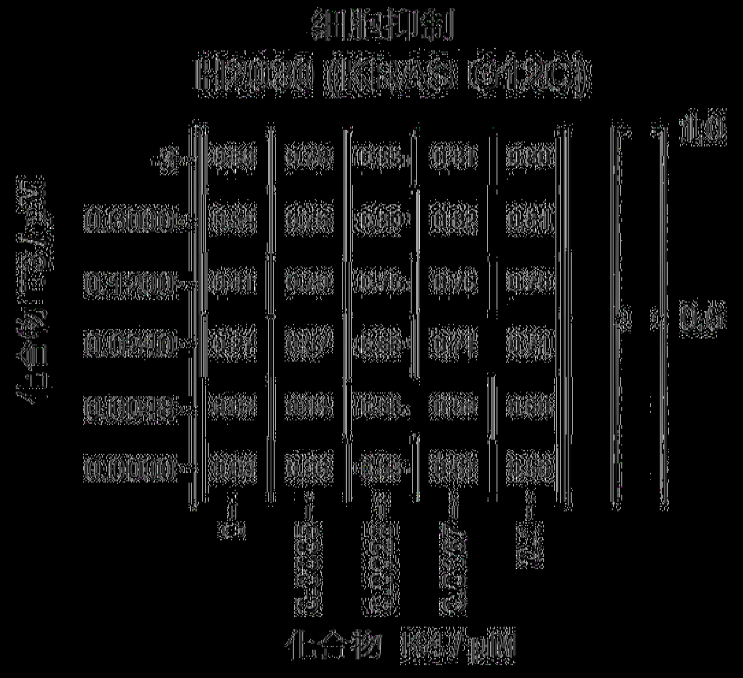


圖 39

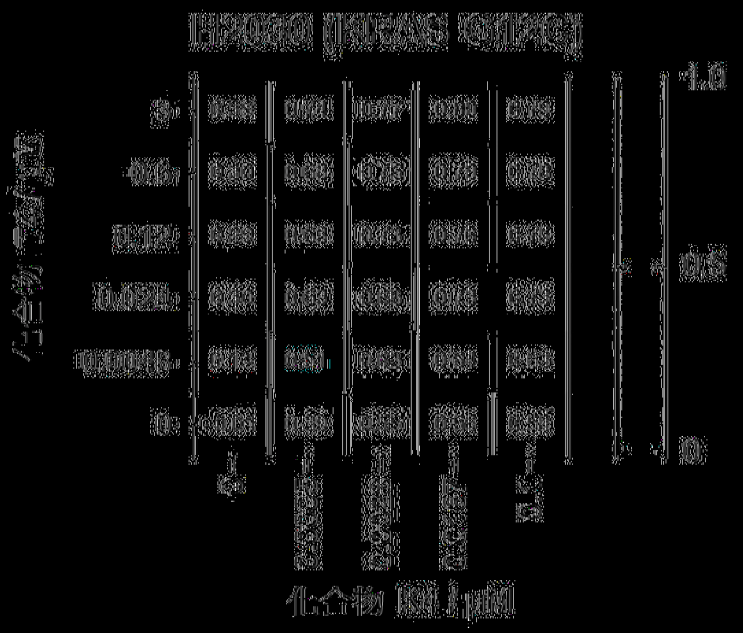


圖 40

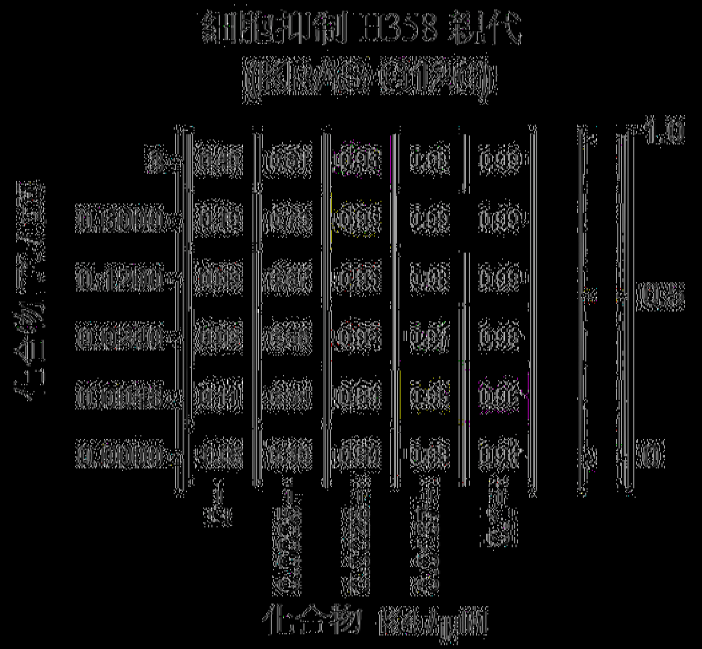


圖 41

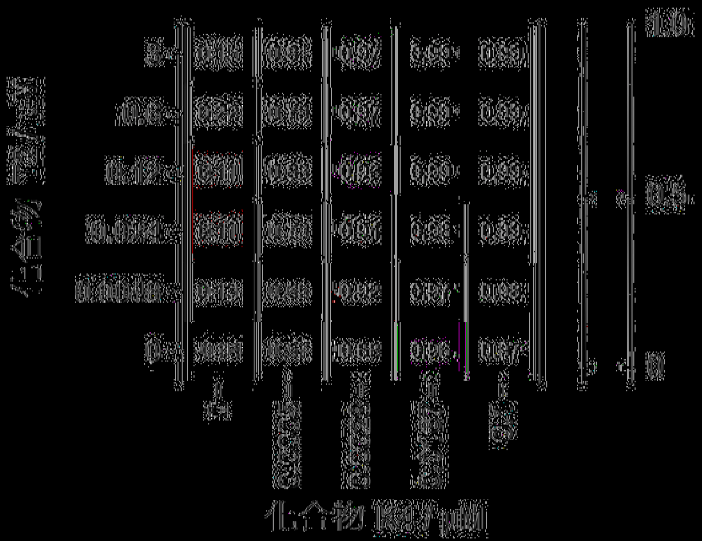


圖 42

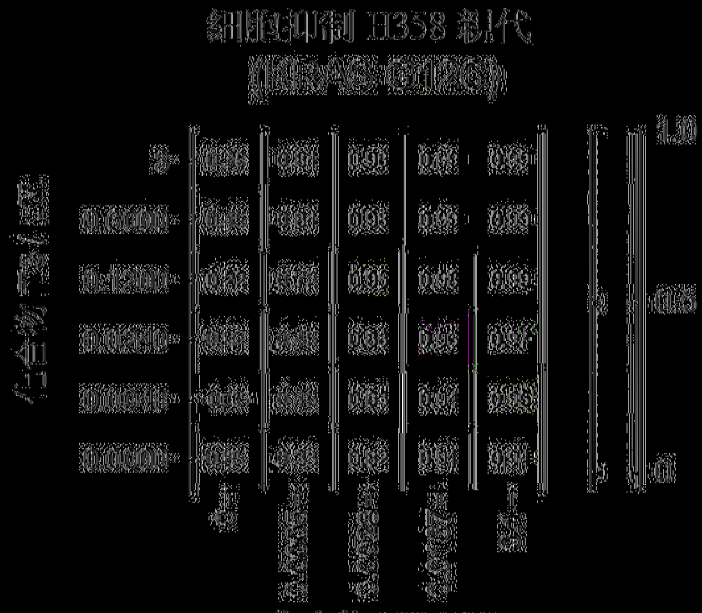


圖 43

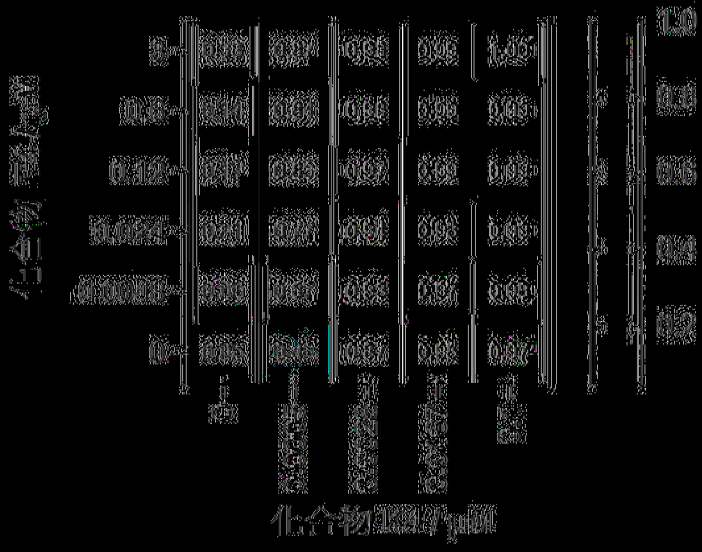


圖 44

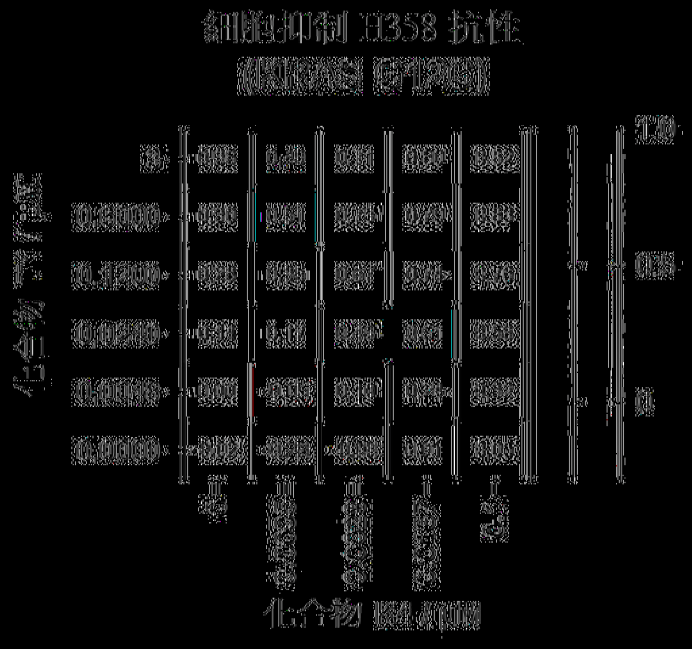


圖 45

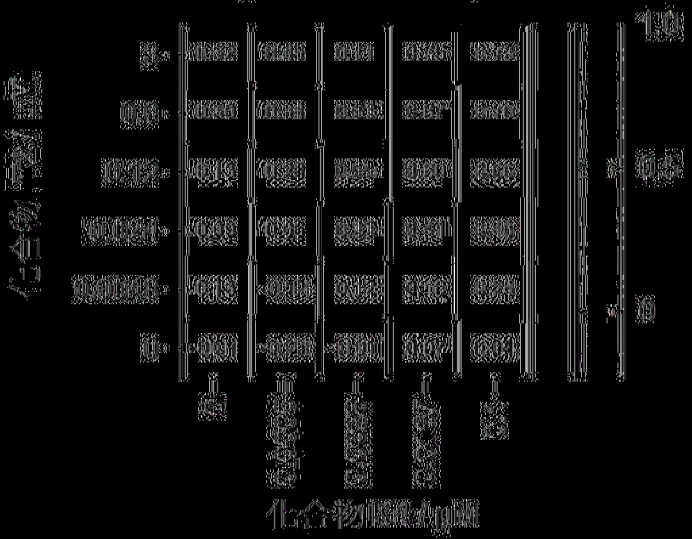


圖 46

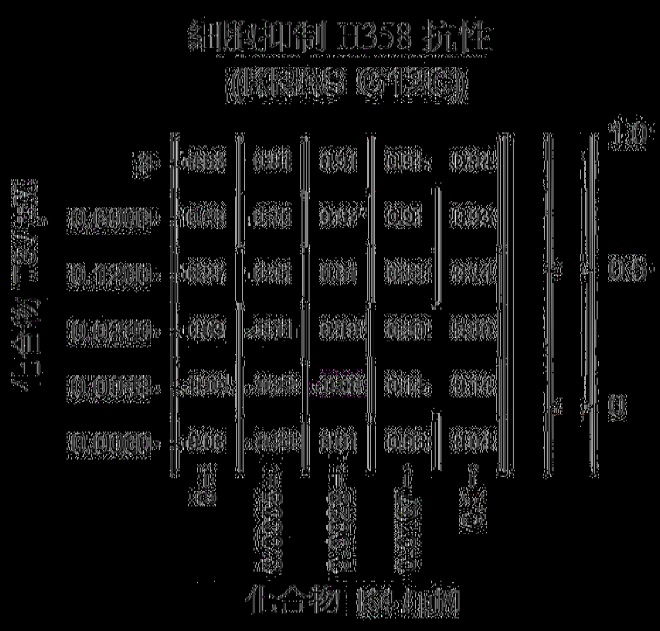


圖 47

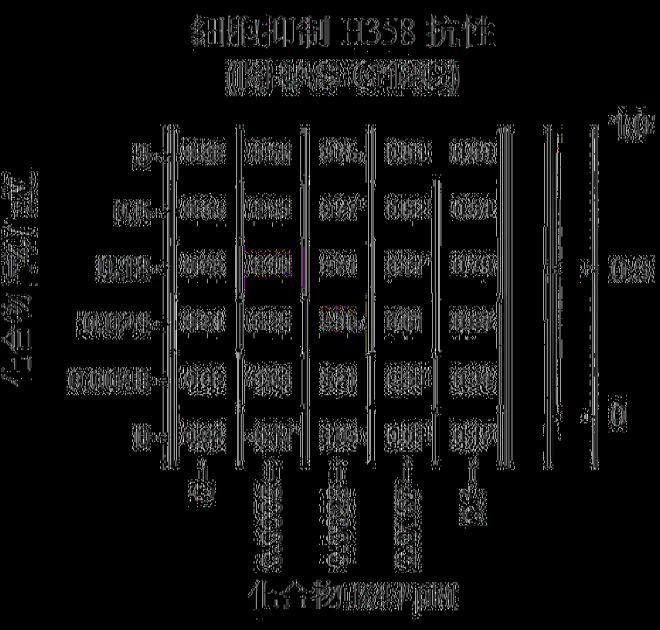


圖 48