



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I639605 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：105143120

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 21 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2008/10/22 美國

61/107,616

(71)申請人：亞雷生物製藥股份有限公司(美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：安德魯斯 史蒂文 W ANDREWS, STEVEN W. (US)；哈斯 茱莉亞 HAAS, JULIA (US)；江育童 JIANG, YUTONG (CN)；張甘 ZHANG, GAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/087538A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 123 頁

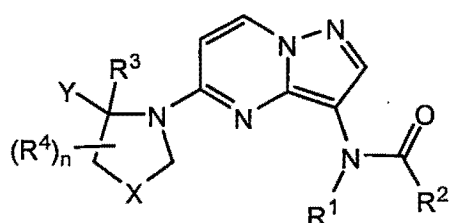
(54)名稱

作為 TRK 激酶抑制劑之經取代吡唑并〔1,5-a〕嘧啶化合物

SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE COMPOUNDS AS TRK KINASE INHIBITORS

(57)摘要

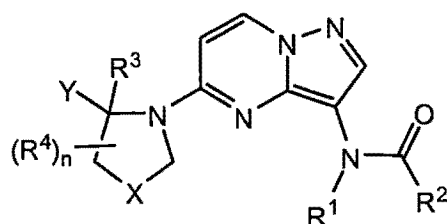
本發明係關於一種式 I 化合物：



I

其中 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y 及 n 具有說明書中所給出之含義，該化合物係 Trk 激酶之抑制劑且可用於治療可用 Trk 激酶抑制劑治療之疾病。

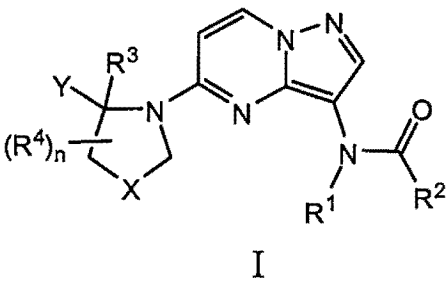
Compounds of Formula I:



I

in which R¹, R², R³, R⁴, X, Y and n have the meanings given in the specification, are inhibitors of Trk kinases and are useful in the treatment of diseases which can be treated with a Trk kinase inhibitor.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為TRK激酶抑制劑之經取代吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物
SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUNDS
AS TRK KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法及該等化合物在治療中之用途。更具體而言，本發明係關於某些經取代吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物，其表現Trk家族蛋白酪胺酸激酶抑制且可用於治療疼痛、炎症、癌症及某些傳染性疾病。

【先前技術】

疼痛病況的現行治療方案利用了若干類化合物。類鴉片物質(例如嗎啡)具有包括引起嘔吐、便秘及負面呼吸效應以及可能成癮在內的若干缺陷。非類固醇抗炎鎮痛藥(NSAID，例如COX-1型或COX-2型)亦具有包括治療重度疼痛之效力不足在內之缺陷。另外，COX-1抑制劑可造成黏膜潰瘍。因此，一直需要新穎且更加有效的治療用以減輕疼痛、尤其慢性疼痛。

Trk係由一組稱為神經營養因子(NT)之可溶性生長因子激活的高親和性受體酪胺酸激酶。Trk受體家族具有3個成員，即，TrkA、TrkB及TrkC。神經營養因子中有(i)可激活TrkA之神經生長因子(NGF)，(ii)可激活TrkB之腦源性神經營養因子(BDNF)及NT-4/5，及(iii)可激活TrkC之NT3。Trk廣泛表現於神經元組織中且與神經元細胞的維持、信號傳導及存活有關(Patapoutian, A.等人，Current Opinion

in *Neurobiology*, 2001, 11, 272-280)。

人們已證明Trk/神經營養因子途徑之抑制劑在疼痛的多種臨床前動物模型中有效。舉例而言，已顯示拮抗性NGF及TrkA抗體(例如，RN-624)在炎症性及神經性疼痛動物模型中及在人類臨床試驗中有效(Woolf, C.J.等人(1994) *Neuroscience* 62, 327-331；Zahn, P.K.等人(2004) *J. 疼痛* 5, 157-163；McMahon, S. B.等人，(1995) *Nat. Med.* 1, 774-780；Ma, Q. P.及Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810；Shelton, D. L.等人(2005) *疼痛* 116, 8-16；Delafoy, L.等人(2003) *疼痛* 105, 489-497；Lamb, K.等人(2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361；Jaggar, S. I.等人(1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448)。另外，最近文獻顯示，發炎後，在背根神經節中BDNF含量及TrkB信號傳導會增加(Cho, L.等人，*Brain Research* 1997, 749, 358)，且若干研究顯示使藉助BDNF/TrkB途徑之信號傳導降低之抗體可抑制神經元過敏作用及有關疼痛(Chang-Qi, L等人，*Molecular疼痛* 2008, 4:27)。

另外，已顯示腫瘤細胞及腫瘤侵入性巨噬細胞可直接刺激位於外周疼痛纖維上之TrkA。在小鼠與大鼠二者中使用各種腫瘤模型證明用單株抗體中和NGF可抑制與癌症有關之疼痛達到類似於或高於嗎啡最高耐受劑量之程度。另外，許多研究已表明BDNF/TrkB途徑之激活可用於調節各種類型之疼痛，該等疼痛包括炎症性疼痛(Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95)、神經性疼痛(Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18)及手術疼痛(Li, C.-Q等人，*Molecular疼痛*，2008, 4(28), 1-11)。由於TrkA及TrkB激酶可用作NGF驅動之生物反應的介體，故TrkA及/或其他Trk激酶之抑制劑可為慢性疼痛狀態提供有效治療。

最近文獻亦已顯示Trk之過表現、激活、擴增及/或突變與許多癌症有關，該等癌症包括神經母細胞瘤(Brodeur, G. M., *Nat. Rev.*

Cancer 2003, 3, 203-216)、卵巢癌(Davidson. B.等人, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259)、乳癌(Kruettgen等人, Brain Pathology 2006, 16: 304-310)、前列腺癌(Dionne等人, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898)、胰腺癌(Dang等人, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858)、多發性骨髓瘤(Hu等人, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10)、星形細胞瘤與髓母細胞瘤(Kruettgen等人, Brain Pathology 2006, 16: 304-310)、神經膠質瘤(Hansen等人, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275)、黑素瘤(Truzzi等人, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040)、甲狀腺癌(Brzezianska等人, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229)、肺腺癌(Perez-Pinera等人, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19-26)、大細胞神經內分泌瘤(Marchetti等人, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616)、及結直腸癌(Bardelli, A., Science 2003, 300, 949)。在癌症之臨床前模型中, Trk抑制劑在抑制腫瘤生長與阻止腫瘤轉移二個方面有效。具體而言, Trk A、B及C以及Trk/Fc嵌合體之非選擇性小分子抑制劑在抑制腫瘤生長與阻止腫瘤轉移二個方面有效(Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169: 107-114; Meyer, J.等人(2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A.及Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E.等人, *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351; Truzzi等人, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040)。因此, 預期Trk家族激酶之抑制劑可用於治療癌症。

另外, 已顯示抑制神經營養因子/Trk途徑可有效治療炎症性疾病之臨床前模型。舉例而言, 抑制神經營養因子/ Trk途徑與下述疾病之臨床前模型有關: 包括哮喘在內的炎症性肺病(Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76)、

間質性膀胱炎(Hu Vivian Y等人, *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21)、包括潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease)在內的炎症性腸病(Di Mola, F. F等人, *Gut* (2000), 46(5), 670-678)及炎症性皮膚病, 例如異位性皮炎(Dou, Y.-C.等人, *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37)、濕疹及牛皮癬(Raychaudhuri, S. P.等人, *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819)。

神經營養因子/Trk途徑、具體而言BDNF/TrkB途徑亦與神經變性疾病之病源學有關, 該等疾病包括多發性硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414)。調節神經營養因子/Trk途徑可用於治療該等疾病及有關疾病。

據認為TrkA受體對於克氏錐蟲(*Typanosoma cruzi*)(查加斯氏病(Chagas disease))在人類宿主中的寄生蟲感染之感染中的疾病過程至關重要(de Melo-Jorge, M.等人, *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261)。因此, TrkA抑制可用於治療查加斯氏病及有關的原蟲感染。

Trk抑制劑亦可用於治療與骨重建調節失衡有關之疾病, 例如骨質疏鬆症、類風濕性關節炎及骨轉移。骨轉移係癌症之頻發性併發症, 晚期乳癌或前列腺癌(1)患者中高達70%及肺癌、結腸癌、胃癌、膀胱癌、子宮癌、直腸癌、甲狀腺癌或腎癌患者中約15至30%可發生該併發症。溶骨性轉移可造成重度疼痛、病理性骨折、危及生命的高鈣血症、脊髓壓迫症及其他神經壓迫症候群。出於該等原因, 骨轉移係花費高的嚴重癌症併發症。因此, 可誘發增殖性成骨細胞凋亡的藥劑將極為有利。已在骨折小鼠模型之成骨區域中觀察到TrkA受體及

TrkC受體之表現(K. Asaumi等人, Bone (2000) 26(6) 625-633)。另外, 在幾乎所有的成骨細胞中均觀察到NGF之定位(K. Asaumi等人)。最近, 證明在人類hFOB成骨細胞中pan-Trk抑制劑可抑制由與所有3個Trk受體結合之神經營養因子所激活之酪胺酸信號傳導(J. Pinski等人, (2002) 62, 986-989)。該等數據支持使用Trk抑制劑治療骨重建疾病(例如癌症患者中之骨轉移)之理論。

已知若干類據稱可用於治療疼痛或癌症的Trk激酶之小分子抑制劑(*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3))。

國際專利申請公開案第WO 2006/115452號及第WO 2006/087538號闡述了若干類據稱為Trk激酶抑制劑的小分子, 其可用於治療疼痛或癌症。

人們已知吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物。舉例而言, 國際專利申請公開案第WO 2008/037477號揭示了在3-位置具有烷基、芳基或雜環基團之吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物。據稱該等化合物為PI3K及/或mTOR脂質激酶抑制劑。

國際專利申請公開案第WO 2008/058126號揭示了在3-位置具有苯基之吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物。據稱該等化合物為Pim-激酶抑制劑。

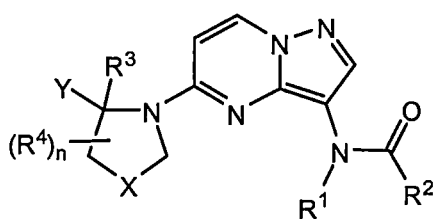
美國公開案第US 2006/0094699號揭示了在3-位置具有 -C(=O)NH-苯基、-C(=O)(4-甲基六氫吡啶基)或-C(=O)NMe (CH₂-三甲基吡啶基)基團之吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物, 其與糖皮質激素受體激動劑一起用於組合療法。

【發明內容】

現已發現某些吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物(其在5-位置具有芳基或雜芳基-取代之雜環基團且在3-位置具有具式NR¹C(=O)R²之基團, 其中R¹及R²係如本文所定義)係Trk激酶之抑制劑, 具體而言TrkA及/或

TrkB之抑制劑，其可用於治療可藉由抑制TrkA及/或TrkB激酶來治療之病症及疾病，例如包括慢性及急性疼痛在內的疼痛、或癌症。某些作為TrkA及TrkB之雙重抑制劑的化合物可用於治療多類疼痛，其包括炎症性疼痛、神經性疼痛、手術疼痛及與癌症、手術及骨折有關之疼痛。TrkA及/或TrkB之選擇性在用於治療疼痛之化合物中特別合意。另外，本發明化合物可用於治療癌症、炎症、神經變性疾病及某些傳染性疾病。

因此，本發明之一個實施例提供通式I之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c 、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、(1-4C)羥基烷基、-(1-4C烷基)hetAr¹、-(1-4C烷基)NH₂、-(1-4C烷基)NH(1-4C烷基)、-(1-4C烷基)N(1-4C烷基)₂、hetAr²、hetCyc¹、hetCyc²、視情況經NHSO₂(1-4C烷基)取代苯基、或視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、OMe、NH₂、NHMe、N(CH₃)₂、F、 CF_3 、CO₂(1-4C烷基)、CO₂H、C(=O)NR^cR^f或C(=O)OR^g取代之(3-6C)^e環烷基；

R^b 係H或(1-6C烷基)；

R^c 係H、(1-4C)烷基、(1-4C)羥基烷基、hetAr³或苯基，其中該苯基視情況經一或多個獨立選自鹵素、CN、 CF_3 及 -O(1-4C烷基)之取代基取代，

或 NR^bR^c 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該雜環視情況經一

或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、 $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C烷基})$ 、 NH_2 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C烷基})$ 及(1-4C)羥基烷基，

或 NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $\text{CO}_2(1-4\text{C烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C烷基})$ 及側氧基，

或 NR^bR^c 形成7至8員橋聯雜環，其具有環氮原子且視情況具有選自N及O之第二環雜原子，其中該環視情況經 $\text{CO}_2(1-4\text{C烷基})$ 取代；

hetAr^1 係具有1至3個環氮原子之5員雜芳基環；

hetAr^2 係5至6員雜芳基環，其具有至少一個氮環原子且視情況具有獨立選自N及S之第二環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、鹵素、 $-(1-4\text{C})$ 烷氧基及 $\text{NH}(1-4\text{C烷基})$ 之取代基取代；

hetCyc^1 係碳連接之4至6員氮雜環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)及 $\text{CO}_2(1-4\text{C烷基})$ 之取代基取代；

hetCyc^2 係視情況經選自(1-4C)烷基之取代基取代的吡啶酮或噁嗪酮環；

hetAr^3 係5至6員雜芳基環，其具有1至2個獨立選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個獨立選自(1-4C)烷基之取代基取代；

R^e 係H或(1-4C)烷基；

R^f 係H、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

或 NR^eR^f 形成5至6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之額外環雜原子，其中該氮雜環視情況經OH取代；

R^g 係H或(1-6C)烷基；

Y係(i)苯基，其視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧

基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代，或(ii)5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代；

X不存在，或係 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ ；

R^d 係H或(1-4C烷基)；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 $\text{NH}(1-4\text{C} \text{ 烷基})$ 及 CH_2OH ；且

n係0、1、2、3、4、5或6。

在式I之某些實施例中， R^2 係選自上述除 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 以外之任一值。

在式I之某些實施例中， R^1 係氫。

在式I之某些實施例中， R^1 係(1-6C)烷基。特定實例係甲基。

在式I之某些實施例中， R^2 係具有式 NR^bR^c 之基團，以使式I之吡啶并[1,5-a]嘧啶核的3-位置之基團具有式 $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 。

在某些實施例中， R^b 係H或(1-6C烷基)。

在某些實施例中， R^b 係H。在某些實施例中， R^b 係(1-6C烷基)，例如Me。

在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係H、(1-4C)烷基、(1-4C)經基烷基、hetAr³或苯基，其中該苯基視情況經一或多個獨立選自鹵素、CN、 CF_3 及 $-\text{O}(1-4\text{C} \text{ 烷基})$ 之取代基取代。

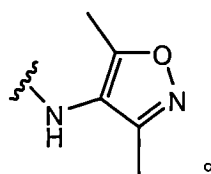
在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係氫。在特定實施例中，由 NR^bR^c 表示之基團係 NH_2 。

在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係(1-4C)烷基。各實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及諸如此類。在特定實施例中，由 NR^bR^c 表示之基團包括NHMe、 NMe_2 及NH(第三丁基)。

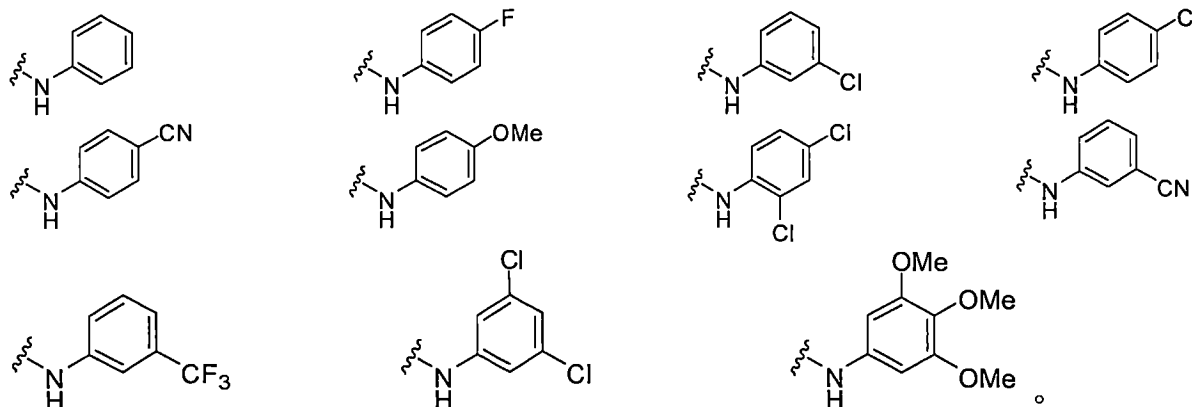
在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係(1-4C)經基烷基。各實

例包括 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在特定實施例中，由 NR^bR^c 表示之基團包括 $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 。

在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係 hetAr^3 ，且 hetAr^3 係視情況經取代之5至6員雜芳基環，其具有1至2個獨立選自N及O之環雜原子。 hetAr^3 之實例包括異惡唑環。在某些實施例中， hetAr^3 未經取代。在其他實施例中， hetAr^3 經一或多個獨立選自(1-4C)烷基之取代基(例如一或多個獨立選自甲基及乙基之取代基)取代。 hetAr^3 之實例包括二甲基異惡唑基。在特定實施例中，由 NR^bR^c 表示之基團包括具有以下結構之基團：



在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係視情況經一或多個獨立選自鹵素、CN、 CF_3 及O-(1-4C烷基)之取代基取代的苯基。 R^c 之實例包括苯基、氟苯基、氯苯基、氰基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、二氯苯基及三甲氧基苯基。更特定實例包括4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基及3,4,5-三甲氧基苯基。在特定實施例中，由 NR^bR^c 表示之基團包括以下結構：



在某些實施例中， R^2 係 NR^bR^c ，其中 R^c 係選自H、Me、第三丁基、 CH_2CH_2OH 及 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、二甲基異噁唑基、苯基、氟苯基、氯苯基、氰基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、二氯苯基及三甲氧基苯基。更特定實例包括4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、2-4-二氯苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基及3,4,5-三甲氧基苯基。在一個實施例中， R^b 係H。在一個實施例中， R^b 係(1-6C烷基)，例如甲基。

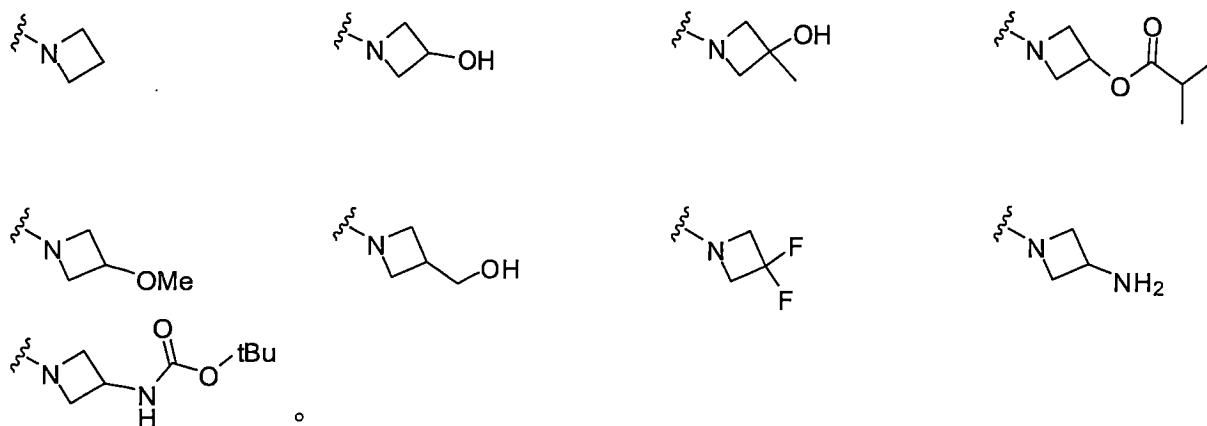
在某些實施例中， R^2 係 $-NR^bR^c$ ，其中：

(i) NR^bR^c 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、 $-OC(=O)(1-4C\text{烷基})$ 、 NH_2 、 $-NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及(1-4C)羥基烷基，或

(ii) NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $CO_2(1-4C\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及側氧基，或

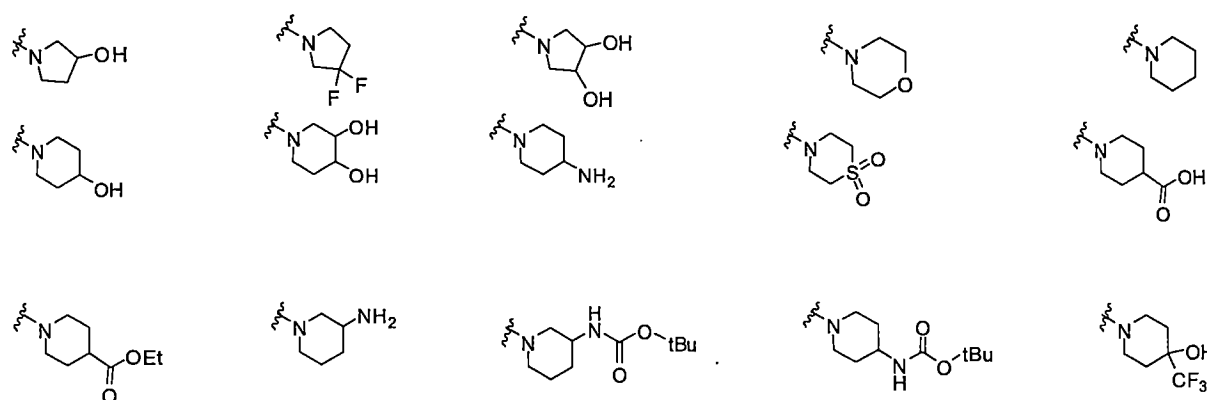
(iii) NR^bR^c 形成7至8員橋聯雜環，其具有環氮原子且視情況具有選自N及O之第二環雜原子，其中該環視情況經 $CO_2(1-4C\text{烷基})$ 取代。

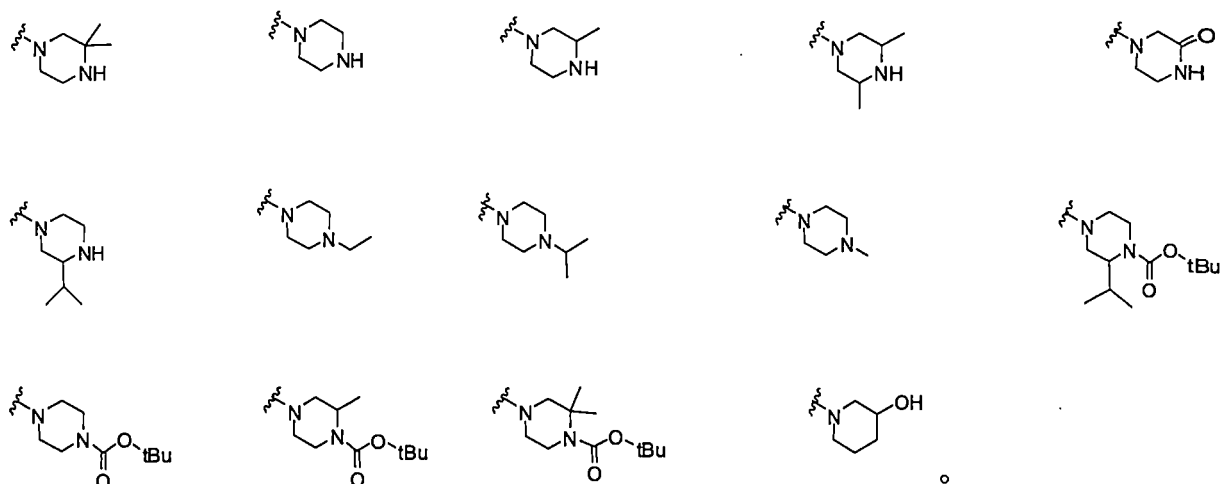
在某些實施例中， R^2 係 $-NR^bR^c$ ，其中 $-NR^bR^c$ 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、 $-O(1-4C\text{烷基})$ 、 $-OC(=O)(1-4C\text{烷基})$ 、 NH_2 、 $-NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及(1-4C)羥基烷基。各實例包括視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代的氮雜環丁基環：F、OH、甲基、OMe、 $OC(=O)C(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 及 CH_2OH 。由 $-NR^bR^c$ (其中 $-NR^bR^c$ 形成4員雜環)表示的 R^2 之特定實例包括以下結構：



在某些實施例中， R^2 係- NR^bR^c ，其中- NR^bR^c 形成4員氮雜環，其視情況經一或兩個獨立選自OH、(1-4C烷基)及 -O(1-4C烷基)之取代基取代，例如OH、Me及OMe。

在某些實施例中， R^2 係- NR^bR^c ，其中- NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及SO₂之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、CF₃、(1-4C)烷基、CO₂(1-4C烷基)、CO₂H、NH₂、NHC(=O)O(1-4C烷基)及側氧基。各實例包括視情況經取代之吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及六氫吡啶磺環。5至6員雜環上之取代基之實例包括OH、F、NH₂、CO₂H、CO₂Et、NHCO₂C(CH₃)₃、CF₃、甲基、乙基、異丙基、CO₂C(CH₂)₃及側氧基。在一個實施例中，該雜環視情況經一或兩個該等取代基取代。由- NR^bR^c (其中- NR^bR^c 形成5至6員雜環)表示的 R^2 之特定實例包括以下結構：

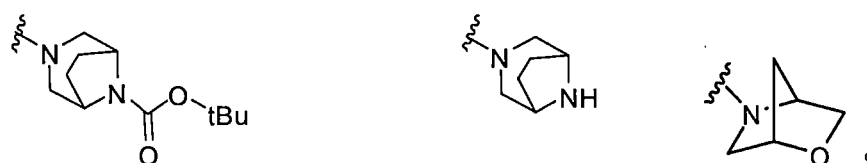




在某些實施例中， R^2 係 $-NR^bR^c$ ，其中 $-NR^bR^c$ 形成5員雜環，其視情況經一或兩個獨立選自OH及(1-4C)烷基(例如OH及Me)之取代基取代。在某些實施例中， NR^bR^c 形成氮雜環，其視情況經一至兩個獨立選自OH及Me之取代基取代。

在某些實施例中， R^2 係 $-NR^bR^c$ ，其中 $-NR^bR^c$ 形成6員雜環視情況經一或兩個獨立選自OH及(1-4C)烷基(例如OH及Me)之取代基取代。

在某些實施例中， R^2 係 $-NR^bR^c$ ，其中 NR^bR^c 形成7至8員橋聯雜環，其具有環氮原子且視情況具有選自N及O之第二環雜原子，其中該環視情況經 CO_2 (1-4C烷基)取代。橋聯雜環之實例包括二氮雜二環辛烷環，例如3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷及氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷環，其視情況經 CO_2 (1-4C烷基)(例如 $CO_2C(CH_3)_3$)取代。由 $-NR^bR^c$ (其中 $-NR^bR^c$ 形成7至8員橋聯雜環)表示的 R^2 之特定實例包括以下結構：



在某些實施例中， R^2 係選自(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、-(1-4C)經基烷基、(1-4C烷基)hetAr¹及-(1-4C烷基)NH(1-4C烷基)。

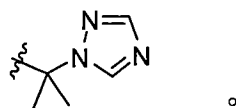
在某些實施例中， R^2 係(1-4C)烷基。特定實例包括甲基、異丙基及第三丁基。

在某些實施例中， R^2 係(1-4C)氟烷基。特定實例包括 $CF(CH_3)_2$ 。

在某些實施例中， R^2 係 CF_3 。

在某些實施例中， R^2 係(1-4C)羟基烷基。特定實例包括 $C(CH_3)_2OH$ 及 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

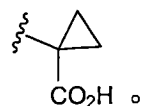
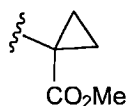
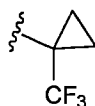
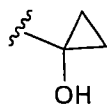
在某些實施例中， R^2 係-(1-4C烷基)hetAr¹，其中hetAr¹係具有1至3個環氮原子之5員雜芳基環。hetAr¹之一實例係三唑環，例如1,2,4-三唑環。(1-4C)烷基部分之實例包括亞甲基、伸乙基、二甲基亞甲基及諸如此類。由-(1-4C烷基)hetAr¹表示的 R^2 之特定值係以下結構：



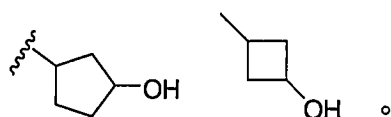
在某些實施例中， R^2 係-(1-4C烷基)NH(1-4C烷基)。各實例包括具有式(1-4C烷基)NHCH₃之基團。特定值包括 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 。

在某些實施例中， R^2 係選自甲基、異丙基、第三丁基、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 $C(CH_3)_2OH$ 及 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、2-(1,2,4-三唑基)丙-2-基及 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 。

在某些實施例中， R^2 係視情況經(1-4C)烷基、CN、OH、OMe、NH₂、NHMe、N(CH₃)₂、F、 CF_3 、CO₂(1-4C烷基)或CO₂H取代之(3-6C環烷基)。在某些實施例中， R^2 係視情況經(1-4C)烷基、CN、OH、 CF_3 、CO₂(1-4C烷基)或CO₂H取代之環烷基。 R^2 之特定實例包括以下結構：

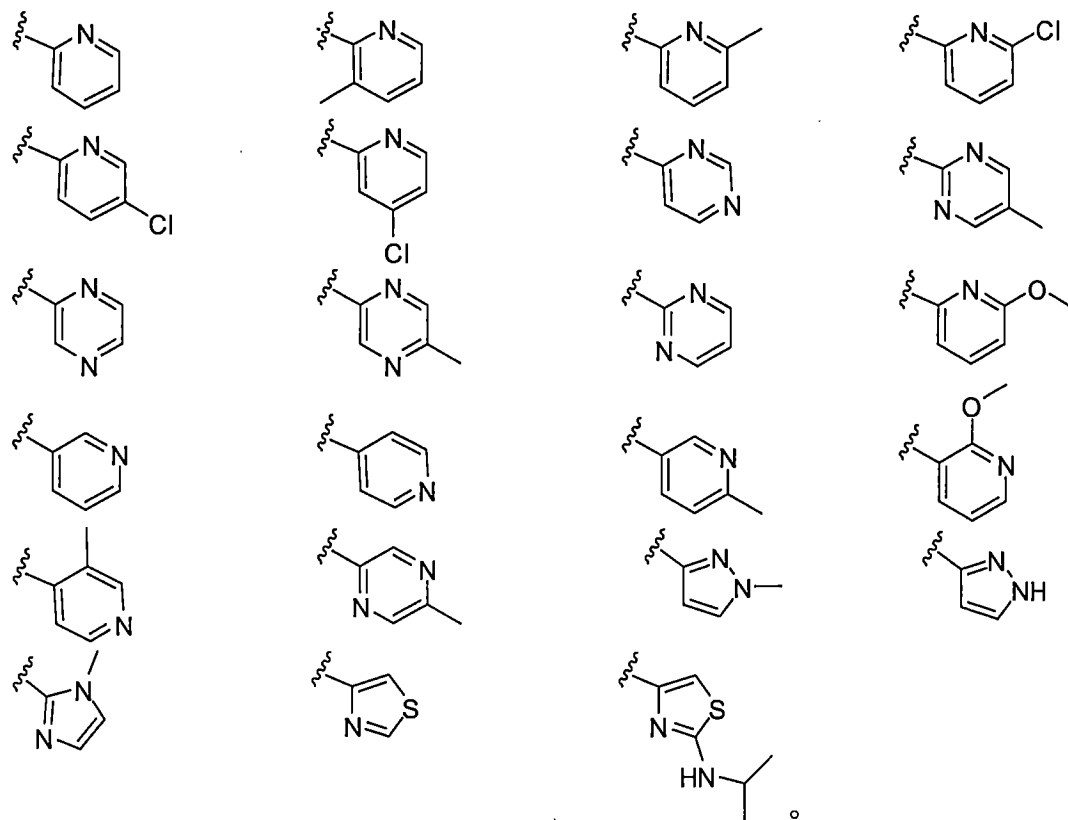


在某些實施例中， R^2 係包括環丙基、環丁基及環戊基環在內之(3-6C環烷基)，其視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、 CF_3 、 CO_2 (1-4C烷基)或 CO_2H 取代。各實例包括視情況經OH取代之環丁基及環戊基環。 R^2 之其他實例包括以下結構：

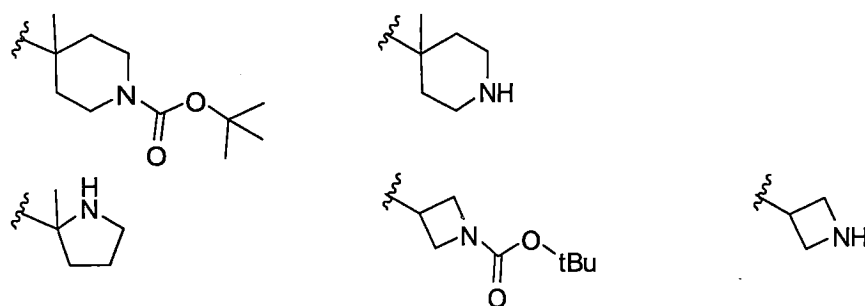


在某些實施例中， R^2 係選自hetAr²、hetCyc¹及hetCyc²。

在某些實施例中， R^2 係hetAr²。hetAr²之實例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基及噻唑基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、鹵素、(1-4C烷氧基)及NH(1-4C烷基)之取代基取代。hetAr²之取代基之特定實例包括甲基、乙基、氯、OMe及NHCH(CH₃)₂。在某些實施例中，hetAr²視情況經1或2個該等取代基取代。由hetAr²表示之 R^2 之特定值包括以下結構：



在某些實施例中， R^2 係hetCyc¹。hetCyc¹之實例包括碳連接之氮雜環丁基、吡咯啉基及六氫吡啶基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、CO₂H及CO₂(1-4C烷基)之取代基取代。各取代基之實例包括甲基、乙基、丙基、CO₂Me、CO₂Et及CO₂C(CH₃)₃。在一個實施例中，hetCyc¹視情況經一或兩個該等取代基取代。由hetCyc¹表示之 R^2 之特定值包括以下結構：

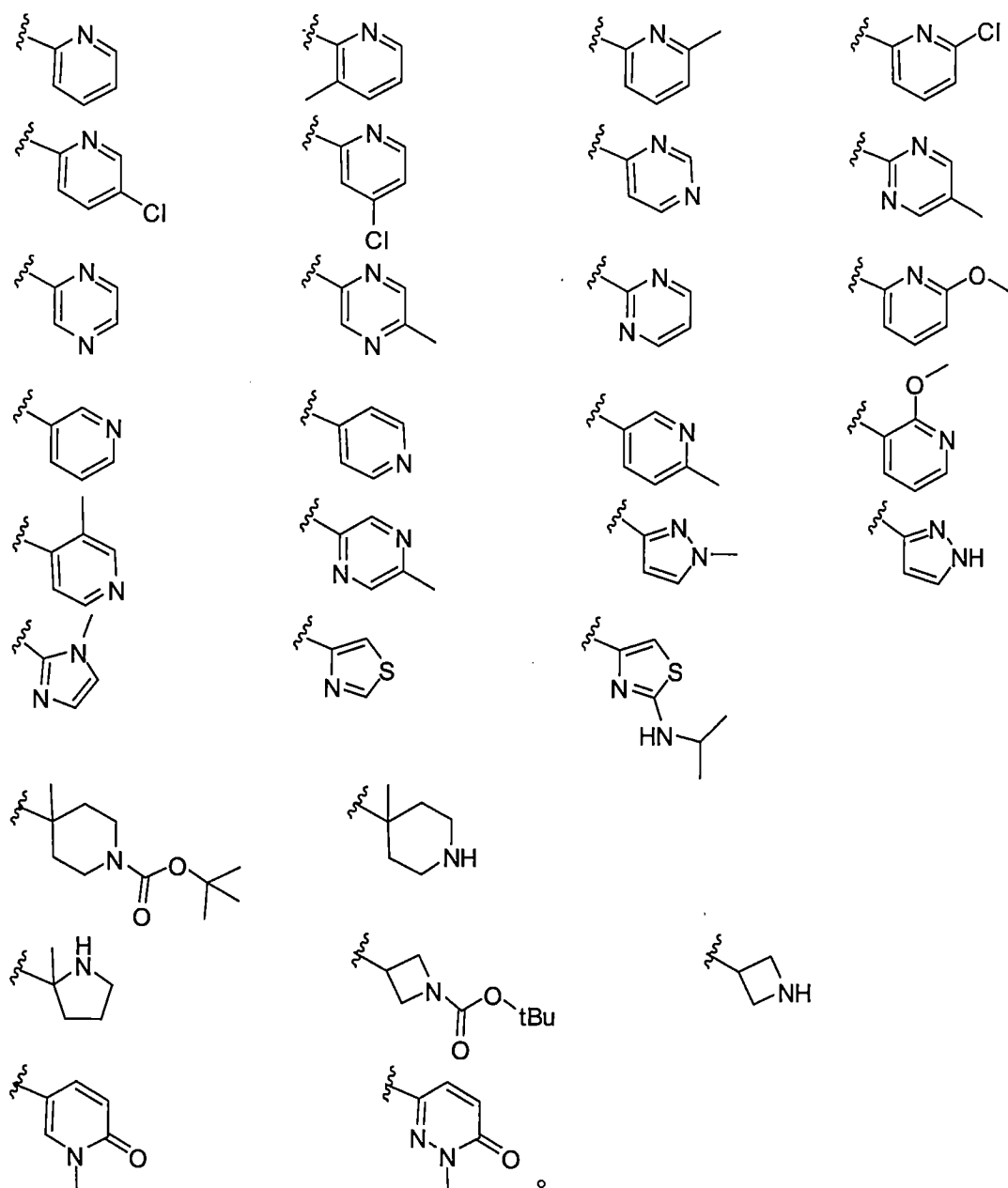


在某些實施例中， R^2 係hetCyc²。各實例包括視情況經選自(1-4C)烷基(例如甲基或乙基)之取代基取代的吡啶酮或嘧啶酮環。由hetCyc²表示之 R^2 之特定值包括以下結構：

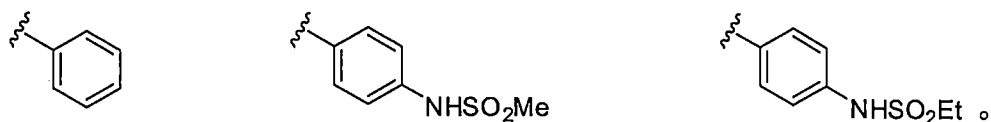


在某些實施例中， R^2 係選自(i)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基及噻唑基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、鹵素、(1-4C)烷氧基及NH(1-4C烷基)之取代基取代；(ii)碳連接之氮雜環丁基、吡咯啉基及六氫吡啶基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、CO₂H及CO₂(1-4C烷基)之取代基取代；及(iii)吡啶酮嘧啶酮環，其視情況經選自(1-4C)烷基之取代基取代。

在某些實施例中， R^2 係選自以下結構：



在某些實施例中， R^2 係視情況經 NHSO_2 (1-4C烷基)基團(例如甲
烷磺醯胺基或乙烷磺醯胺基)取代之苯基。 R^2 之特定值包括以下結
構：

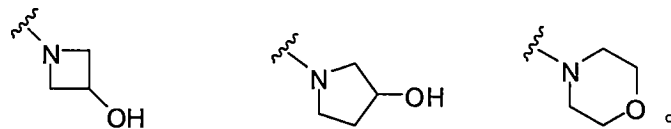


在某些實施例中， R^2 係 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 。

在某些實施例中， R^2 係 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 。在某些實施例中， R^e 係H或
(1-4C)烷基且 R^f 係H、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基。 R^2 之特定值包括

$C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NMe$ 、 $C(=O)NMe_2$ 及 $C(=O)NH$ -環丙基。

在某些實施例中， R^2 係 $C(=O)NR^eR^f$ ，其中 NR^eR^f 形成4至6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之額外環雜原子，其中該氮雜環視情況經OH取代。 R^2 之特定值包括以下結構：

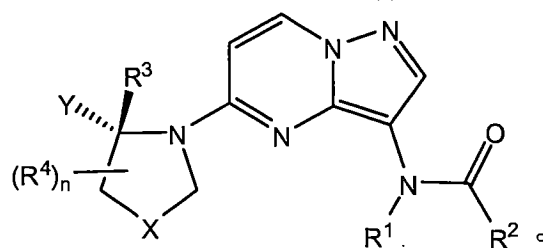


在某些實施例中，其中 R^2 係 $C(=O)OR^g$ 。特定實例包括 $C(=O)OH$ 及 $C(=O)Me$ 。

現在參照式I之5-位置環上之取代基，在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自F、Cl、OMe、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。在某些實施例中，Y係視情況經一或兩個該等取代基取代之苯基。Y之特定值包括苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基及3-氯-5-氟苯基。

在一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子且視情況經一或多個鹵素原子取代。各實例包括吡啶基及噻吩基，其視情況經一或多個鹵素原子(例如一或多個氟原子)取代。Y之特定值包括2-吡啶基、3-吡啶基、5-氟吡啶-3-基及2-噻吩基。

在一個實施例中，Y基團具有圖Ia中所展示的絕對組態：



Ia

參照 R^3 取代基，在一個實施例中， R^3 係H。在一個實施例中， R^3 係(1-4C)烷基，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。 R^3 之特定值包括氫及甲基。

參照 R^4 取代基，在一個實施例中， R^4 係鹵素。特定實例係氟及氯。

在一個實施例中， R^4 係(1-4C)烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。特定實例係甲基。

在一個實施例中， R^4 係OH。

在一個實施例中， R^4 係(1-4C)烷氧基，例如OMe及OEt。

在一個實施例中， R^4 係 NH_2 。

在一個實施例中， R^4 係 NH (1-4C烷基)，例如NHMe、NHEt、NHPr、NHiPr或NHBu。特定實例係NHMe。

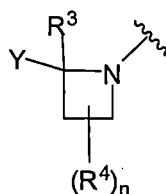
在一個實施例中， R^4 係 CH_2OH 。

在一個實施例中，各 R^4 係獨立選自F、Cl、OH、OMe、 NH_2 、Me、 CH_2OH 及NHMe。

在一個實施例中，n係0、1、2、3或4。在一個實施例中，n係0、1、2或3。在一個實施例中，n係0、1或2。

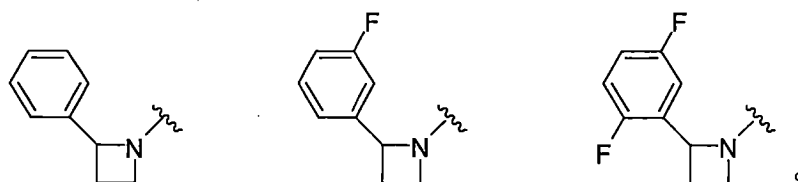
繼續參照式I之5位環，在某些實施例中，X不存在，或係 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

在一個實施例中，X不存在以使式I之5-位置雜環具有以下結構：

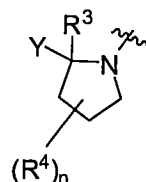


其中 R^3 、 R^4 、Y及n係如本文所定義。在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。在一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S

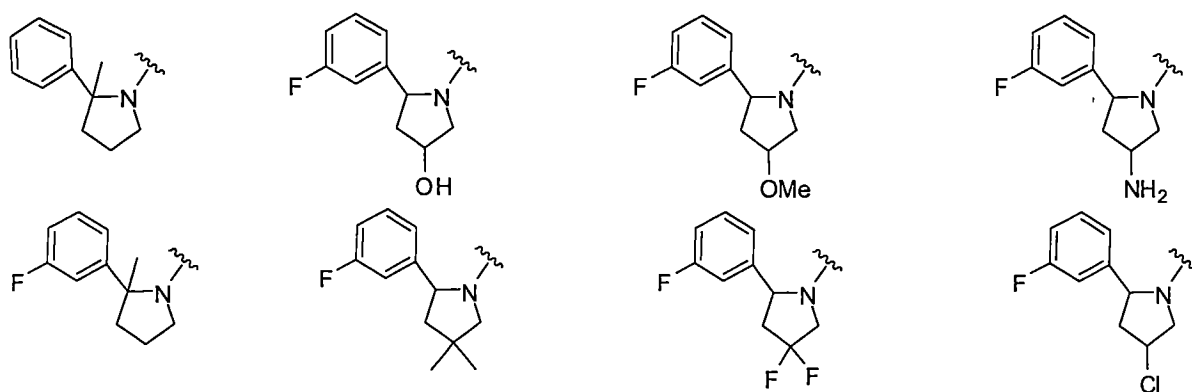
之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。在一個實施例中， R^3 係氫。在另一實施例中， R^3 係甲基。當X不存在時，式I之5-位置環之特定實例包括以下結構：

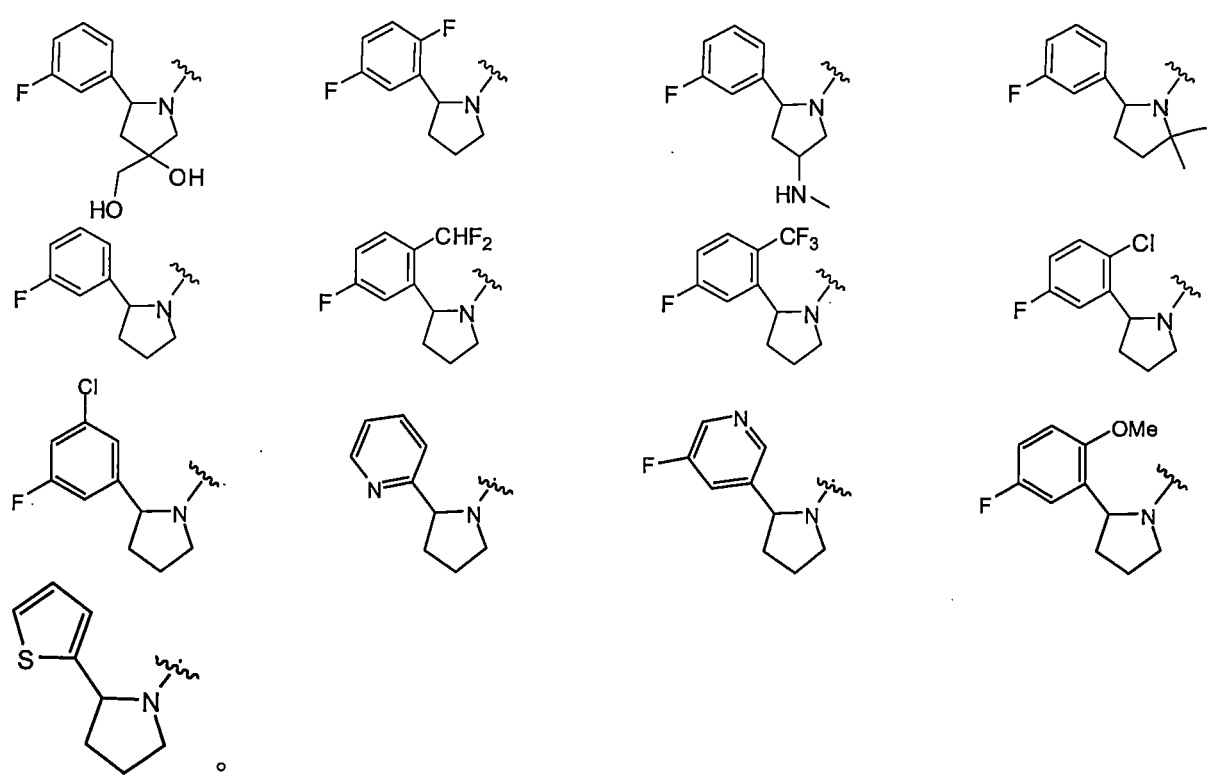


在一個實施例中，X係 CH_2 ，以使式I之5-位置雜環具有以下結構：

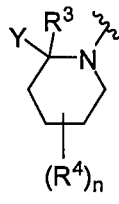


其中 R^3 、 R^4 、Y及n係如本文所定義。在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。在一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。在一個實施例中， R^3 係氫。在另一實施例中， R^3 係甲基。在一個實施例中，各 R^4 係獨立選自F、Cl、Me、OH、OMe、 NH_2 、NHMe、 CH_2OH 、 CHF_2 及 CF_3 。在一個實施例中，n係0、1或2。當X係 CH_2 時，式I之5-位置環之特定實例包括以下結構：





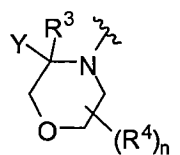
在一個實施例中，X係CH₂CH₂，以使式I之5-位置雜環具有以下結構：



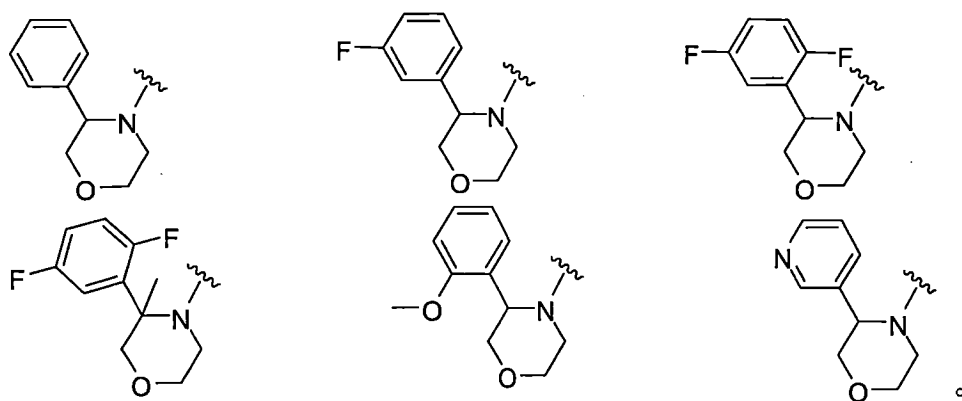
其中R³、R⁴、Y及n係如本文所定義。在一個實施例中，苯基視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、CF₃及CHF₂之取代基取代。在一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。在一個實施例中，R³係氫。在另一實施例中，R³係甲基。在一個實施例中，n係0、1或2。在一個實施例中，n係0。當X係CH₂CH₂時，式I之5-位置環之特定實例包括以下結構：



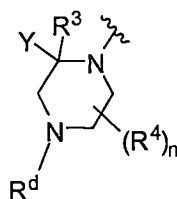
在一個實施例中，X係-CH₂O-。在一個實施例中，式I之5-位置雜環具有以下結構：



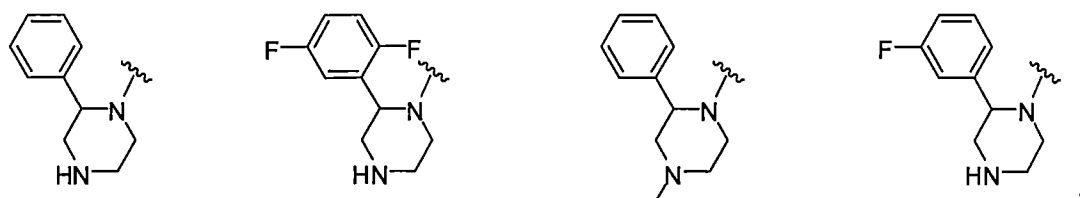
其中R³、R⁴、Y及n係如本文所定義。在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、CF₃及CHF₂之取代基取代的苯基。在一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自F及(1-4C)烷氧基之取代基取代的苯基。在一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。在一個實施例中，R³係氫。在另一實施例中，R³係甲基。在一個實施例中，n係0、1或2。當X係-CH₂O-時，式I之5-位置環之特定實例包括以下結構：



在一個實施例中，X係-CH₂NR^d-。在一個實施例中，式I之5-位置雜環具有以下結構：



其中 R^3 、 R^4 、 Y 、 R^d 及 n 係如本文所定義。在一個實施例中， R^d 係H。在一個實施例中， R^d 係(1-4C烷基)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。特定實例係甲基。在一個實施例中， Y 係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。在一個實施例中， Y 係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。在一個實施例中， n 係0。當 X 係 $-CH_2NR^d$ -時，式I之5-位置環之特定實例包括以下結構：



式I之化合物包括式Ib之化合物，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c ；

NR^bR^c 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、 $-OC(=O)(1-4C\text{烷基})$ 、 NH_2 、 $-NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及(1-4C)羧基烷基，

或 NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $CO_2(1-4C\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及側氧基；

Y 係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基；

X 不存在，或係 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 $NH(1-4C\text{烷基})$ 及 CH_2OH ；且

n 係0、1或2。

在式Ib之一個實施例中，Y係視情況經一或多個鹵素原子取代之苯基。在式Ib之一個實施例中，Y係視情況經一或兩個氟原子取代之苯基。

在式Ib之一個實施例中，(i) NR^bR^c 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、 $-OC(=O)$ (1-4C烷基)、 NH_2 、 $NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及(1-4C)羥基烷基，或(ii) NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $CO_2(1-4C\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及側氧基。

在式Ib之一個實施例中， NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $CO_2(1-4C\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $NHC(=O)O(1-4C\text{烷基})$ 及側氧基。

在式Ib之一個實施例中， n 係0或1。

在式Ib之一個實施例中， R^3 係氫。

式Ib化合物包括式Ic化合物，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c ；

NR^bR^c 形成具有環氮原子之4員雜環，其中該雜環視情況經一或

多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、 $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C烷基})$ 、 NH_2 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C烷基})$ 及(1-4C)羧基烷基；

Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基；

X係 $-\text{CH}_2-$ ；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 $\text{NH}(1-4\text{C烷基})$ 及 CH_2OH ；且

n係0、1或2。

在式Ic之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基取代：F、OH、甲基、OMe、 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 NH_2 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 及 CH_2OH 。

在式Ic之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環係4員氮雜環，其視情況經一或兩個獨立選自OH、(1-4C烷基)及 $-\text{O}(1-4\text{C烷基})$ (例如OH、Me及OMe)之取代基取代。

在式Ic之一個實施例中，Y係視情況經一或多個鹵素原子取代之苯基。在式Ic之一個實施例中，Y係視情況經一或兩個氟原子取代之苯基。

式Ib化合物亦包括式Id化合物，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c ；

NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 CF_3 、(1-4C)烷基、 $\text{CO}_2(1-4\text{C烷基})$ 、 CO_2H 、 NH_2 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C烷基})$ 及側氧基；

Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基；

X係 $-\text{CH}_2-$ ；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 NH(1-4C烷基) 及 CH_2OH ；且

n係0、1或2。

在式Id之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基取代：OH、F、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2Et 、 $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 CF_3 、甲基、乙基、異丙基、 $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ 及側氧基。

在式Id之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環係5至6員氮雜環，其視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、F、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2Et 、 $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 CF_3 、甲基、乙基、異丙基、 $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ 及側氧基。

在式Id之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環係5員氮雜環，其視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、F、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2Et 、 $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 CF_3 、甲基、乙基、異丙基、 $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ 及側氧基。

在式Id之某些實施例中， $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 形成5員氮雜環，其視情況經一至兩個獨立選自OH及Me之取代基取代。

在式Id之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環係6員氮雜環，其視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、F、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2Et 、 $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 CF_3 、甲基、乙基、異丙基、 $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ 及側氧基。

在式Id之一個實施例中，由 NR^bR^c 所形成之雜環係6員氮雜環，其視情況經一或兩個獨立選自OH及(1-4C)烷基(例如OH及Me)之取代

基取代。

在式Id之一個實施例中，Y係視情況經一或多個鹵素原子取代之苯基。在式Id之一個實施例中，Y係視情況經一或兩個氟原子取代之苯基。

在式Ic或Id之一個實施例中，n係0或1。

在式Ic或Id之一個實施例中，R³係氫。

在式Ic或Id之一個實施例中，R¹係氫。

式I之化合物包括式Ie之化合物，其中：

R¹係H或(1-6C烷基)；

R²係NR^bR^c；

NR^bR^c形成具有環氮原子之4員雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、OH、(1-4C烷基)、(1-4C)烷氧基、-OC(=O)(1-4C烷基)、NH₂、-NHC(=O)O(1-4C烷基)及(1-4C)羧基烷基，

或NR^bR^c形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及SO₂之第二環雜原子或基團，其中該雜環視情況經一或多個獨立選自以下之取代基取代：OH、鹵素、CF₃、(1-4C)烷基、CO₂(1-4C烷基)、CO₂H、NH₂、NHC(=O)O(1-4C烷基)及側氧基；

Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代；

X不存在，或係-CH₂-或-CH₂CH₂-；

R³係H或(1-4C烷基)；

各R⁴係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、NH₂、NH(1-4C烷基)及CH₂OH；且

n係0、1或2。

式I之化合物包括式If之化合物，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、(1-4C)經基烷基、-(1-4C烷基)hetAr¹、-(1-4C烷基)NH₂、-(1-4C烷基)NH(1-4C烷基)、-(1-4C烷基)N(1-4C烷基)₂、hetAr²、hetCyc¹、hetCyc²、視情況經NHSO₂(1-4C烷基)取代之苯基、或視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、OMe、NH₂、NHMe、N(CH₃)₂、F、 CF_3 、CO₂(1-4C烷基)、CO₂H、C(=O)NR^eR^f或C(=O)OR^g取代之(3-6C)環烷基；

hetAr¹係具有1至3個環氮原子之5員雜芳基環；

hetAr²係5至6員雜芳基環，其具有至少一個氮環原子且視情況具有獨立選自N及S之第二環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、鹵素、-(1-4C)烷氧基及NH(1-4C烷基)之取代基取代；

hetCyc¹係碳連接之4至6員氮雜環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)及CO₂(1-4C烷基)之取代基取代；

hetCyc²係視情況經選自(1-4C)烷基之取代基取代的吡啶酮或嗒嗪酮環；

R^e 係H或(1-4C)烷基；

R^f 係H、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

或NR^eR^f形成5至6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之額外環雜原子，其中該氮雜環視情況經OH取代；

R^g 係H或(1-6C)烷基；

Y係(i)苯基，其視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及CHF₂之取代基取代，或(ii)5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代；

X不存在，或係-CH₂-、-CH₂CH₂-；

R^d 係H或(1-4C烷基)；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 $NH(1-4C)$ 烷基及 CH_2OH ；且

n 係0、1、2、3、4、5或6。

在式If之一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基。

在式If之一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。

在式If之一個實施例中， R^2 係選自(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、-(1-4C)羥基烷基、(1-4C烷基)hetAr¹及-(1-4C烷基)NH(1-4C烷基)。

在式If之一個實施例中， R^2 係選自甲基、異丙基、第三丁基、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 $C(CH_3)_2OH$ 及 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、2-(1,2,4-三唑基)丙-2-基及- $C(CH_3)_2NHCH_3$ 。

在式If之一個實施例中， R^2 係視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、 CF_3 、 $CO_2(1-4C)$ 烷基或 CO_2H 取代之環丙基、環丁基及環戊基環。

在式If之一個實施例中， R^2 係選自hetAr²、hetCyc¹及hetCyc²。

在式If之一個實施例中， R^2 係選自(i)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基及噻唑基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、鹵素、(1-4C)烷氧基及NH(1-4C烷基)之取代基取代；(ii)碳連接之氮雜環丁基、吡咯啶基及六氫吡啶基環，其視情況經一或多個獨立選自(1-4C烷基)、 CO_2H 及 $CO_2(1-4C)$ 烷基之取代基取代；及(iii)吡啶酮或噻嗪酮環，其視情況經選自(1-4C)烷基之取代基取代。

在式If之一個實施例中， R^2 係 $C(=O)NR^eR^f$ 或 $C(=O)OR^g$ 。

式I之化合物包括式Ig之化合物，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c ；

R^b 係H或(1-6C烷基)；

R^c 係H、(1-4C)烷基、(1-4C)經基烷基、hetAr³或苯基，其中該苯基視情況經一或多個獨立選自鹵素、CN、CF₃及 -O(1-4C烷基)之取代基取代；

hetAr³係5至6員雜芳基環，其具有1至2個獨立選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個獨立選自(1-4C)烷基之取代基取代；

Y係(i)苯基，其視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、CF₃及CHF₂之取代基取代，或(ii)5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代；

X不存在，或係-CH₂-或-CH₂CH₂-；

R^d 係H或(1-4C烷基)；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、NH₂、NH(1-4C烷基)及CH₂OH；且

n係0、1、2、3、4、5或6。

在式Ig之一個實施例中，Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、CF₃及CHF₂之取代基取代的苯基。

在式Ig之一個實施例中，Y係5至6員雜芳基環，其具有選自N及S之環雜原子，其中該雜芳基環視情況經一或多個鹵素原子取代。

在式Ig之一個實施例中， R^c 係選自H、Me、第三丁基、CH₂CH₂OH及CH₂CH₂CH₂OH、二甲基異噁唑基、苯基、氟苯基、氯苯基、氰基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、二氯苯基及三甲氧基苯基。更特定實例包括4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、2-4-二氯苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基及3,4,5-三甲氧基苯基。

在式Ig之一個實施例中，n係0、1或2。

應瞭解某些本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以異構體混合物(例如外消旋或非對映異構體混合物)、或以對映異構體純形式製備及分離。意欲本發明化合物之所有立體異構形式(包括但不限於非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物，例如外消旋混合物)構成本發明之一部分。

在本文所示之結構中，若不說明任何特定對掌性原子之立體化學，則將涵蓋且包括作為本發明化合物之所有立體異構體。若由表示特定組態之實心楔形或虛線說明立體化學，則其亦說明且界定該立體異構體。

亦應瞭解某些式I化合物可用作其他式I化合物之中間體。

式I化合物包括其醫藥上可接受之鹽。另外，式I化合物亦包括此等化合物之其他鹽，其未必是醫藥上可接受之鹽，且其可用作製備及/或純化式I化合物及/或分離式I化合物之對映異構體之中間體。特定鹽之實例包括硫酸氫鹽、鹽酸鹽及三氟乙酸鹽。

應進一步瞭解，式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，且因此任何此溶劑合物皆納入本發明範圍內。

式I化合物亦包括僅在一或多個同位素富集原子之存在方面存在不同之化合物。舉例而言，本發明化合物包括其中一或多個氫原子由氘或氚取代、或一或多個碳原子由 ^{13}C -或 ^{14}C -富集之碳取代的化合物，其在本發明範圍內。

本文所用術語「(1-4C)烷基」係指分別為1至4個碳原子的飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。各實例包括(但不限於)甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基及2-甲基-2-丙基。

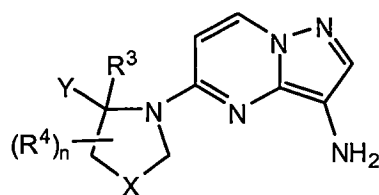
本文所用術語「(1-4C)烷氧基」係指分別為1至4個碳原子的飽和直鏈或具支鏈單價基團，其中該基團係在氧原子上。

本文所用術語「(1-4C)經基烷基」係指分別為1至4個碳原子的飽和直鏈或具支鏈單價經基團，其中1個氫原子係經OH基取代。

術語「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。

根據另一態樣，本發明提供製備如本文所定義式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，其包含：

(a)對於 R^2 為 NR^bR^c 之式I化合物，使式II之相應化合物



II

與具有式 HNR^bR^c 之化合物在偶合劑存在下反應；或

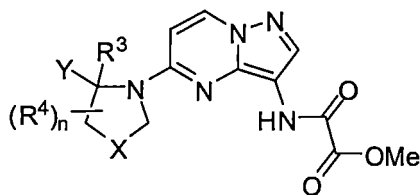
(b)對於 R^2 為 NR^bR^c 且 R^b 為H之式I化合物，使式II之相應化合物與具有式 $O=C=N-R^c$ 之化合物反應；或

(c)對於 R^2 為hetAr²或視情況經 $NHSO_2$ (1-4C烷基)取代之苯基環之式I化合物，使式II之相應化合物與具有式 $HOC(=O)R^2$ 之相應化合物在偶合劑及鹼存在下反應；或

(d)對於 R^2 為(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、(1-4C)經基烷基或視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、 CF_3 、 CO_2 (1-4C烷基)或 CO_2H 取代之(3-6C)環烷基之式I化合物，使式II之相應化合物與具有式 $(R^2CO)_2O$ 之相應化合物在鹼存在下反應；或

(e)對於 R^2 為(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 CF_3 、(1-4C)經基烷基或視情況經(1-4C烷基)、CN、OH、 CF_3 、 CO_2 (1-4C烷基)或 CO_2H 取代之(3-6C)環烷基之式I化合物，使式II之相應化合物與具有式 $HOC(=O)R^2$ 之相應化合物在鹼存在下反應；或

(f)對於 R^2 為 $C(=O)NR^eR^f$ 之式I化合物，使式VII化合物



VII

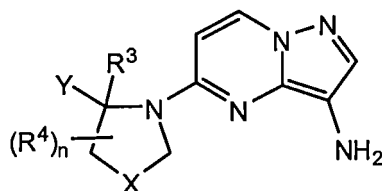
與具有式 HNR^eR^f 之化合物在鹼存在下反應；或

(g)對於 R^2 為 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 之式I化合物，使式II化合物與2-氯-2-側氧基乙酸甲酯反應並用鹼金屬類氫氧化物處理以製備 R^g 為H之式I化合物；及

若需要，去除或添加任何保護基團，且若需要，形成鹽。

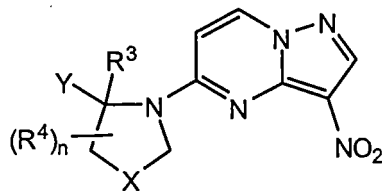
參照方法(a)及(e)，適宜偶合劑之實例包括CDI(羰基二咪唑)、光氣及雙(三氯甲基)碳酸酯。視情況在諸如DIEA(二異丙基乙胺)等三級胺鹼存在下實施該反應。適宜溶劑包括二氯甲烷、二氯乙烷、THF及DMF。方便地，在環境溫度下實施該反應。

式II化合物



II

可藉由在標準還原條件下使式III之相應化合物還原來製備

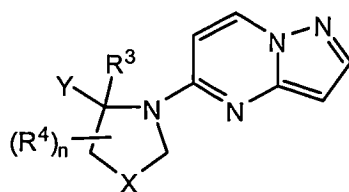


III

例如在酸性條件下(例如在 NH_4Cl (飽和水溶液)、 HCl 或乙酸存在下)使式III化合物與鋅粉反應來製備。此等標準還原條件之另一實例包括在貴金屬觸媒存在下使式III化合物於氫氣氛下反應至式II之相應

化合物。

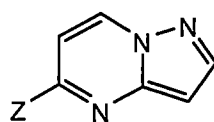
式III化合物可藉由使用業內已知的標準硝化條件使具有式IV之相應化合物



IV

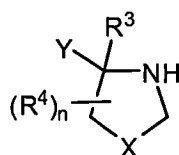
硝化來製備，例如藉由在諸如TFA或濃硫酸等活化劑存在下使式IV之相應化合物與硝酸反應來製備。

式IV化合物可藉由使式V之相應化合物



V

(其中Z係諸如鹵素(例如Cl)等離去基團或原子)與具有式VI之相應化合物



VI

(其中R³、R⁴、n、X及Y係如本文所定義)在諸如醇(例如正丁醇或異丙醇)等適宜溶劑中於高溫下(例如於100與180°C間之溫度下(例如於約140°C之溫度下))偶合來製備。式V化合物可自市面購得或可藉由業內已知之標準方法製備。

據信，式II及III之化合物亦係新穎的且提供本發明之又一實施例。

參照方法(b)，適宜溶劑包括二氯甲烷、二氯乙烷、THF及

DMF。方便地，在環境溫度下實施該反應。

參照方法(c)，適宜偶合劑包括 HATU、HBTU、TBTU、DCC(N,N'-二環己基碳化二亞胺)、DIEC(1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺)及熟習此項技術之人員所熟知的任何其他醯胺偶合劑。適宜鹼包括三級胺鹼，例如二異丙基乙胺(DIEA)及三乙胺。適宜溶劑包括DMF及CH₃CN。方便地，在0°C與環境溫度間之溫度下實施該反應。

參照方法(d)，適宜鹼包括胺鹼，例如吡啶或三乙胺，且適宜偶合劑包括 HATU、HBTU、TBTU、DCC(N,N'-二環己基碳化二亞胺)、DIEC(1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺)及熟習此項技術之人員所熟知的任何其他醯胺偶合劑。適宜鹼包括二氯甲烷及二氯乙烷。方便地，在0°C與環境溫度間之溫度下實施該反應。

實例A及B中所述之分析可證明化合物用作TrkA抑制劑之能力。實例B中所述之分析可證明化合物用作TrkB抑制劑之能力。

式I化合物可用於治療包括與癌症、手術及骨折有關之疼痛在內的慢性及急性疼痛。某些作為TrkA及/或TrkB之抑制劑的化合物可用於治療多類疼痛，其包括炎症性疼痛、神經性疼痛及與癌症、手術及骨折有關之疼痛。

式I化合物亦可用於治療包括神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌及結直腸癌症在內的癌症。

式I化合物亦可用於治療炎症及某些傳染性疾病。

另外，式I化合物亦可用來治療間質性膀胱炎(IC)、膀胱疼痛症候群(PBS)、尿失禁、哮喘、厭食症、異位性皮炎及牛皮癬。

式I化合物亦可藉由經由阻斷Sp35-TrkA相互作用促進髓鞘形成、神經元存活及寡樹突膠質細胞分化用來治療去髓鞘及髓鞘形成障礙。

作為TrkA及/或TrkB之雙重抑制劑的式I化合物可用於治療多類疼

痛，其包括炎症性疼痛、神經性疼痛、手術疼痛及與癌症有關之疼痛。

式I化合物可具有用於治療與骨有關之疾病(例如與骨吸收有關之彼等疾病)之治療價值。與骨有關之疾病之實例包括轉移性骨病、治療誘發性骨損失、骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、佩吉特氏病(Paget's disease)及牙周病。骨質疏鬆症可歸因於(1)女性之停經，(2)男性或女性之衰老，(3)在童年及青春期間導致不能達到巔峰骨質量之亞最佳骨生長，及/或(4)繼發於其他疾病狀況、進食病症、藥物治療及/或醫學治療之骨損失。

根據本發明可治療之其他溶骨性疾病更具局部性。特定實例係腫瘤誘發性轉移性骨質溶解。在該病況中，骨癌或骨轉移可誘發造成疼痛、骨軟弱及骨折的局部骨質溶解。此局部骨質溶解亦可藉由在骨中為腫瘤形成更大空間並自骨基質釋放生長因子而使其生長得更大。目前已知的造成腫瘤誘發性骨質溶解之癌症包括血液惡性腫瘤(例如，骨髓瘤及淋巴瘤)及實體瘤(例如，乳腺癌、前列腺瘤、肺癌、腎瘤及甲狀腺瘤)，本發明涵蓋治療所有該等腫瘤。

本文所用術語治療包括現有病況之預防以及治療。

因此，本發明之另一態樣提供治療哺乳動物之疾病或醫學病況之方法，其中該疾病或病況可用TrkA及/或TrkB之抑制劑治療，該方法包含向該哺乳動物投與一或多種可有效治療或預防該病症之量的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一特定實施例中，本發明提供治療哺乳動物之疼痛、癌症、炎症、神經變性疾病或克氏錐蟲感染之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供治療哺乳動物之溶骨性疾病之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可

接受之鹽。

本發明化合物可與一或多種藉由相同或不同的作用機制發揮作用之額外藥物組合使用。此聯合治療可藉助同時、順序或分開投與治療之個別組份來達成。各實例包抗炎化合物；類固醇(例如，地塞米松(dexamethasone)、可的松(cortisone)及氟替卡松(fluticasone))；鎮痛藥，例如NSAID(例如，阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)及酮洛芬(ketoprofen))及類鴉片物質(例如嗎啡)；及化學治療劑。

在醫學腫瘤學領域中，使用不同形式治療之組合來治療各癌症病患係正常實踐。在醫學腫瘤學中，除本發明組合物以外，此聯合治療之其他組成部分可為(例如)手術、放射療法、化學療法、信號轉導抑制劑及/或單株抗體。

因此，式I化合物可與一或多種選自以下之試劑組合投與：有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝劑、反義DNA或RNA、嵌入性抗生素、生長因子抑制劑、信號轉導抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、類視色素受體調節劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑、細胞生長抑制劑、抗雄激素、靶向抗體、HMG-CoA還原酶抑制劑及異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑。

片語「有效量」意指當向需要此治療之哺乳動物投與時足以達成下述目的之化合物之量：(i)治療或預防可用TrkA及/或TrkB之抑制劑治療之特定疾病、病況或病症，(ii)減弱、改善或消除該特定疾病、病況或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所述特定疾病、病況或病症之一或多種症狀之發作。

對應此一量之式I化合物之量可端視諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重性、需要治療之哺乳動物之特性(例如，重量)等因素而改變，儘管如此，但其仍可由熟習此項技術之人員依照常規方法確定。

本文所用術語「哺乳動物」係指具有罹患本文所述疾病之風險或處於該風險下之溫血動物，且包括(但不限於)豚鼠、狗、貓、大鼠、小鼠、倉鼠及包括人類在內的靈長類動物。

本發明化合物可藉由任何方便途徑投與，例如，經胃腸道(例如經直腸或口)、經鼻、經肺、經肌肉組織或脈管系統或經皮或經皮膚。該等化合物可以任何方便投與形式投與，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。此等組合物可含有醫藥製劑中的習用組份，例如稀釋劑、載劑、pH改良劑、甜味劑、膨脹劑及其他活性劑。若期望非經腸投與，則該等組合物將為無菌的並且呈適於注射或輸注之溶液或懸浮液形式。此等組合物構成本發明之又一態樣。

根據另一態樣，本發明提供包含如上文所定義的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。在一個實施例中，該醫藥組合物包括式I化合物以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

根據另一態樣，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療，例如用於治療可用TrkA及/或TrkB之抑制劑治療之病況，例如由TrkA及/或TrkB介導之病況，例如一或多種本文所述之病況。

根據又一態樣，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在治療可用TrkA及/或TrkB之抑制劑治療之病況(例如由TrkA及/或TrkB介導之病況，例如上文所述之病況)中之用途。在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療疼痛、癌症、炎症、神經變性疾病或克氏錐蟲感染。

在一個實施例中，本發明化合物係選自任一以下化合物：

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-

1,1-二甲基脲；

(R)-1-第三丁基-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲；

(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-苯基脲；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)異丁醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-甲醯胺；

(R)-N-(5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

N-(5-(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧

啉-3-基)-3,4-二羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(4-氟苯基)脲；

(R)-1-(4-氯苯基)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲；

(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(S)-4-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-異丙基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-乙基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-

4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(S)-4-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)環丙烷甲酸甲基酯；

(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)環丙烷甲酸；

(S)-N-(5-((R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-

3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)新戊醯胺；

(R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(R)-4-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺；

(R)-1-氰基-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)環丙烷甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基吡咯啉-2-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-

2-氟-2-甲基丙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
2-(異丙基胺基)噻唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-丙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)
吡嗪-2-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
5-甲基吡嗪-2-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)
吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
6-甲基吡啶甲醯胺；

(R)-5-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-
3-基)吡啶甲醯胺；

(R)-4-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-
3-基)吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
3-甲基吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
1-羥基環丙烷甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
2-甲基-2-(甲基胺基)丙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)

嘧啶-2-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺；

(R)-6-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺；

(R)-4-(乙基磺醯胺基)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)煙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)異煙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲基煙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基煙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲

基異煙醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環戊烷甲醯胺；

(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環戊烷甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環丁烷甲醯胺；

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N²,N²-二甲基草醯胺；

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N²-甲基草醯胺；

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)草醯胺；

(R)-N¹-環丙基-N²-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)草醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙醯胺；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-嗎啉基-2-側氧基乙醯胺；

(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基)-2-側氧基乙酸甲酯；

(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基)-2-側氧基乙酸；

及其鹽。

上述化合物之鹽之特定實例包括硫酸氫鹽、鹽酸鹽及三氟乙酸鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實例

以下實例闡釋本發明。在下述實例中，除非另有說明，否則所有溫度皆以攝氏度給出。除非另有說明，否則試劑係自商業供應商(例如Aldrich Chemical公司、Lancaster、TCI或Maybridge)購得且未經進一步純化即使用。四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM，二氯甲烷(methylene chloride))、甲苯及二噁烷係購自Aldrich，其存於Sure/Seal™瓶中且如此使用。

通常在氮或氬之正壓下或使用乾燥管(除非另有說明)於無水溶劑中實施下述反應，且反應燒瓶通常配備有橡膠隔片用以經由注射器引入受質及試劑。用烘箱乾燥及/或加熱乾燥玻璃器皿。

在具有矽膠或C-18逆相管柱之Biotage系統(製造商：Dyax公司)上或在氧化矽SepPak濾筒(Waters)上實施管柱層析。

在實例中所見之首字母縮略詞具有以下含義：

CDI	碳基二咪唑
DIEA	二異丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎧
PS-DMAP	與聚苯乙烯結合之二甲胺基吡啶
TFA	三氟乙酸

實例A

TrkA ELISA分析

在抑制劑存在下使用酶聯免疫吸附分析(ELISA)評價TrkA激酶活性。用0.025 mg/mL聚(Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899)溶液塗佈Immulon 4HBX 384-孔微量滴定板(Thermo部件編號8755)。在經塗佈板中於環境溫度下將各濃度之測試化合物、2.5 nM TrkA(Invitrogen公司, 組胺酸標記之重組人類TrkA, 胞質結構域)及500 μ M ATP培養25分鐘, 同時實施振盪。分析緩衝液由25 mM MOPS pH 7.5, 0.005%(v/v) Triton X-100與5 mM $MgCl_2$ 組成。藉由用含0.1%(v/v)吐溫(Tween) 20之PBS實施洗滌自板去除反應混合物。使用偶合辣根過氧化物酶之0.2 μ g/mL磷酸酪胺酸特異性單株抗體(純系PY20)結合TMB過氧化物酶受質系統(KPL)檢測磷酸化反應產物。在添加1 M磷酸後, 經由450 nm下之吸光率定量顯色受質顏色強度。使用4或5-參數邏輯斯蒂(logistic)曲線擬合計算 IC_{50} 值。

在該分析中, 本發明化合物具有低於1000 nM之平均 IC_{50} 。某些化合物具有低於100 nM之平均 IC_{50} 。表1提供本發明化合物在該分析中測試的特定 IC_{50} 值。

表1

實例號	TrkA Elisa酶 IC_{50} (nM)
1	20.7
2	15.8
3	22.2
4	5
5	12.1
6	19.2
7	77.5
8	13.7
9	820.8
10	187.9

實例號	TrkA Elisa酶 IC ₅₀ (nM)
11	171
12	26.5
13	32.2
14	9.7
15	13.3
16	27.5
17	19.7
18	4.6
19	10.1
20	4.8
21	27.9
22	11.5
23	41.7
24	55
25	82.3
26	45
27	106.7
28	57.4
29	98
30	153.7
31	88.3
32	115.6
33	4.7
34	98.2
35	20.2
36	18
37	8.7
38	85.5
39	25.7
40	30.8
41	4.1
42	28.3
43	11.7
44	13.4
45	6.3
46	37.3
47	190.3
48	15.3
49	29.2
50	12.4
51	5.2

實例號	TrkA Elisa酶 IC ₅₀ (nM)
52	4.2
53	31
54	14.2
55	3.1
56	14.4
57	2.2
58	3.1
59	1.7
60	4.2
61	4
62	4
63	1.7
64	7.5
65	16.5
66	52.5
67	3
68	4
69	6.2
70	55.6
71	3.5
72	45.5
73	8.5
74	15.3
75	7.4
76	53.3
77	71.8
78	47
79	5.7
80	320.2
81	8
82	6.6
83	35.4
84	3.2
85	5.7
86	14
87	14.6
88	156.1
89	896.1
90	11.3
91	10.2
92	107.4

實例號	TrkA Elisa酶 IC ₅₀ (nM)
93	28.5
94	20.3
95	42.5
96	27.4
97	47.45
98	7.65
99	4.65
100	15.85
101	10.1
102	12.75
103	82.4
104	7.65
105	4.7

實例B

TrkA及TrkB之Omnia分析

使用Invitrogen公司之Omnia™激酶分析試劑評價Trk酶之選擇性。在384-孔白色聚丙烯板(Nunc目錄編號267462)中於環境溫度下將酶(Invitrogen公司之TrkA或TrkB)與測試化合物(各濃度)培養10分鐘。隨後向該板添加4號(TrkA)或5號(TrkB)Omnia Tyr肽以及ATP。最終濃度如下：20 nM酶，500 μM TrkA分析用ATP或1 mM TrkB分析用ATP，10 μM肽受質。分析緩衝液由25 mM MOPS pH 7.5, 0.005% (v/v) Triton X-100與5 mM MgCl₂組成。使用Molecular Devices FlexStation II³⁸⁴微量板讀數器(激發=360 nm；發射=485 nm)對磷酸化肽之產生實施70分鐘連續監測。自進度曲線計算初始速率。隨後使用4或5-參數邏輯斯蒂曲線擬合自該等速率計算IC₅₀值。

在該分析中，本發明化合物具有低於1000 nM之平均IC₅₀。某些化合物具有低於100 nM之平均IC₅₀。



(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉之製備

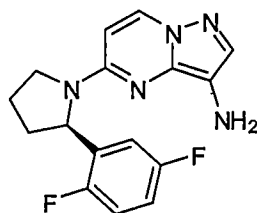
步驟A：(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備：
將吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(20 g, 116.8 mmol)與(-)金雀花鹼(32.9, 140 mmol)存於MTBE(360 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且經由套管逐滴引入第二丁基鋰(100 mL, 140 mmol, 1.4 M, 存於環己烷中)，並使內部溫度保持在 -70℃以下。在-78℃下將所得溶液攪拌3小時，之後逐滴添加ZnCl₂(93.4 mL, 93.4 mmol, 1 M, 存於Et₂O中)溶液，同時快速攪拌，並使內部溫度保持在-65℃以下。在-78℃下將所得淺色懸浮液攪拌30分鐘並隨後升溫至環境溫度。將2-溴-1,4-二氟苯(14.5 mL, 128 mmol)加入所得混合物中，之後一次性添加Pd(OAc)₂(1.31 g, 5.8 mmol)及*t*-Bu₃P-HBF₄ (2.03 g, 7.0 mmol)。在環境溫度下攪拌過夜後，添加10.5 mL NH₄OH溶液並將反應物再攪拌1小時。經由矽藻土過濾所得漿液並用Et₂O(1 L)洗滌之。用HCl(0.5 L, 1 M水溶液)及鹽水洗滌濾液。過濾並濃縮有機層，且藉由氧化矽管柱層析用5-10% EtOAc/己烷實施洗脫來純化粗製產物以得到呈黃色油之產物(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(23.9 g, 72%產率)。

步驟B：(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉之製備：向(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(23.9 g, 84.4 mmol)中添加56.2 mL 4 N HCl(二噁烷)。在環境溫度下攪拌2小時後，添加200 mL醚並將混合物攪拌10分鐘。過濾所得漿液，生成呈白色固體之產物鹽酸鹽(17.2 g)。為了獲得游離鹼，使HCl鹽產物分散於EtOAc(200 mL)與NaOH溶液(100 mL, 2 N水溶液)之混合物中。分離各層且用EtOAc萃取水層。過濾合併的有機萃取物並將其濃縮以得到呈液體之期望產物(13.2 g, 85%產率)。

步驟C：(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉之對映異構體過量(ee%)之測定：向(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉之乙醇溶液中添加過量N-(2,4-二

硝基-5-氟苯基)-L-丙胺酸鹽胺(FDAA, Marfey試劑)。將混合物加熱至回流並保持約2分鐘。在冷卻至環境溫度後，用乙腈稀釋反應混合物並將其注射至HPLC(YMC ODS-AQ 4.6×50 mm 3 μm 120Å管柱；流動相：存於A中之5-95%溶劑B；溶劑A：H₂O/1% IPA/10 mM乙酸銨，及溶劑B：ACN/1% IPA/10 mM乙酸銨；流速：2 mL/min)上以藉由計算所形成兩種非對映異構體衍生物之峰面積來測定產物之對映異構體過量。根據本文所述之相同程序用(外消旋)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉替換(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉製備1:1外消旋試樣。測定上文所述所獲得產物之ee%為>93%。

製備B



(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備

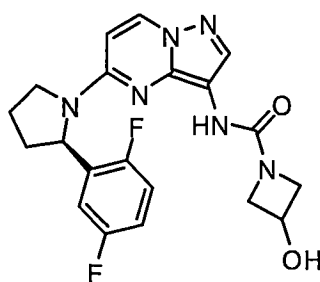
步驟A：(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶之製備：在壓力反應管中添加5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(4.2 g, 27 mmol)、(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉(製備A；5.3 g, 29 mmol)、無水正丁醇(5 ml, 55 mmol)及DIEA(9.5 ml, 55 mmol)。將淺黃色懸浮液密封並在油浴(160℃)中加熱過夜。將反應物冷卻至環境溫度，用EtOAc(250 mL)稀釋，並過濾，用EtOAc沖洗固體。用水(2×150 mL)、鹽水(100 mL)洗滌濾液(330 mL)，濃縮，並藉由氧化矽層析，用2:1 EtOAc/己烷洗脫純化，得到呈亮黃色固體之產物(5.6 g, 68%產率)。

步驟B：(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-硝基吡唑并[1,5-

a) 嘧啶之製備：於環境溫度下將(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(3.3 g, 10.99 mmol)溶解於25 mL TFA中，得到透明淺黃色溶液，然後向該溶液中逐滴添加硝酸(3.434 mL, 54.94 mmol)，同時快速攪拌。在添加後，於環境溫度下將反應混合物再攪拌15分鐘，然後在快速攪拌下倒至冰上來中止反應。過濾所得淺黃色懸浮液，用水沖洗，然後用MeOH(50 mL，短暫超音波處理)研磨固體，並真空過濾，得到呈灰白色細粉末之純產物(2.2 g，58%產率)。

步驟C：(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：在攪拌下，向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-硝基吡啶并[1,5-a]嘧啶(2.3 g, 6.66 mmol)存於MeOH/DCM(30 mL/30 mL)之1:1混合物中之淺黃色溶液中添加Zn粉(4.36 g, 66.6 mmol)[<10微米，Aldrich]。在快速攪拌下，向該懸浮液中滴加飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)。在NH₄Cl添加完成後，使反應混合物冷卻至環境溫度，並再攪拌15分鐘。用DCM(50 mL)稀釋反應物並通過GF/F紙過濾，用DCM沖洗濕濾餅。分離濾液有機層，並用DCM(2×50 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以提供呈淺褐色泡沫狀固體之基本上純的產物(2.08 g，99%產率)，其未經進一步純化即使用。

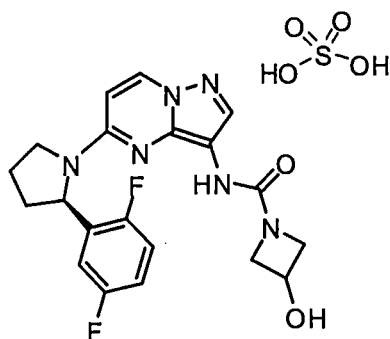
實例1



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 50 mg, 0.16 mmol)之DCM(1.0 mL)溶液中一次性添加CDI(39 mg, 0.24 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(35 mg, 0.32 mmol)[購自Oakwood]，之後添加DIEA(0.083 mL, 0.48 mmol)。在攪拌5分鐘後，濃縮反應物並藉由逆相管柱層析用5-48%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(66 mg, 100%產率)。MS (apci) m/z =415.2 (M+H)。

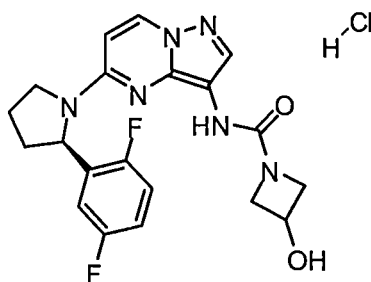
實例1A



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽

在環境溫度下向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(44 mg, 0.11 mmol)存於甲醇(3 mL)中之溶液中添加存於甲醇中之硫酸(531 μ L, 0.11 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘，隨後濃縮以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽(38 mg, 0.074 mmol, 70%產率)。

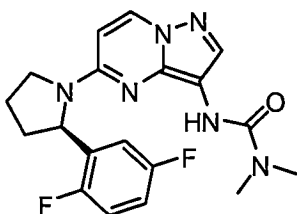
實例1B



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺鹽酸鹽

向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(5.2 mg, 0.013 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺鹽酸鹽(5.7 mg, 0.013 mmol, 101%產率)。

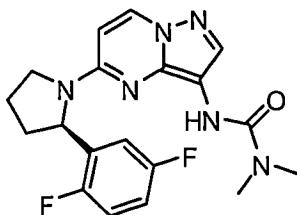
實例2



(R)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,1-二甲基脛

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加二甲胺(0.095 mL $\times$ 2 N THF, 0.19 mmol)。將反應物攪拌5分鐘後，隨後濃縮，並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化殘餘物以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(33 mg, 90%產率)。MS (apci) m/z =387.2 (M+H)。

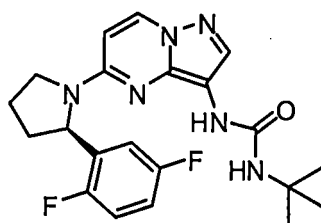
實例2A



(R)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,1-二甲基脲鹽酸鹽

向(R)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,1-二甲基脲(8.5 mg, 0.022 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,1-二甲基脲鹽酸鹽(6.7 mg, 0.016 mmol, 72%產率)。

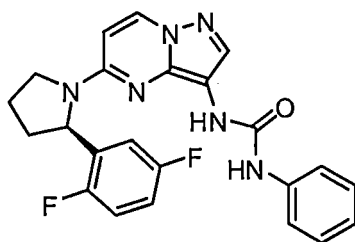
實例3



(R)-1-第三丁基-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；25 mg, 0.079 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中逐滴添加2-異氰酸基-2-甲基丙烷(9.4 mg, 0.095 mmol)，之後添加DIEA(0.028 mL, 0.16 mmol)。將反應物攪拌4小時，然後濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-65%乙腈/水實施洗脫來直接純化殘餘物以生成呈淡黃色固體之終產物(27 mg, 82%產率)。MS (apci) m/z =415.1 (M+H)。

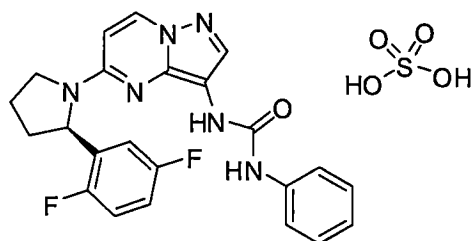
實例4



(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-苯基脲

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 25 mg, 0.079 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中逐滴添加異氰酸基苯(19 mg, 0.16 mmol)。將反應物攪拌5分鐘後，然後濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化殘餘物以生成呈淡黃色固體之終產物(30 mg, 87%產率)。MS (apci) $m/z=435.2$ (M+H)。

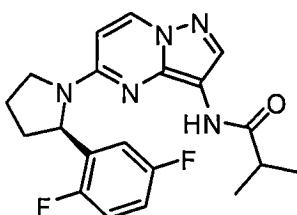
實例4A



(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-苯基脲硫酸鹽

在環境溫度下向(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-苯基脲(10.1 mg, 0.0232 mmol)存於甲醇(0.5 mL)中之溶液中添加存於甲醇中之硫酸(232 μ L, 0.0232 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘，然後濃縮以提供呈黃色固體之(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-苯基脲硫酸鹽(12 mg, 0.0225 mmol, 96.9%產率)。

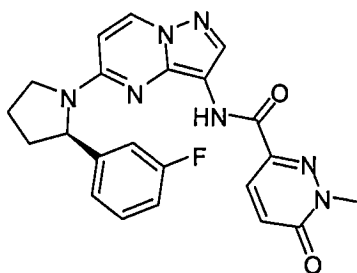
實例5



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)異丁醯胺

在冰浴中冷卻(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 20 mg, 0.063 mmol)之DCM(0.5 mL)溶液，之後逐滴添加異丁酸酐(11.0 mg, 0.070 mmol)及吡啶(10 mg, 0.12 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌1小時。藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化反應混合物以生成呈淺黃色泡沫狀固體之終產物(17 mg, 71%產率)。MS (apci) m/z =386.2 (M+H)。

實例6



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-甲醯胺

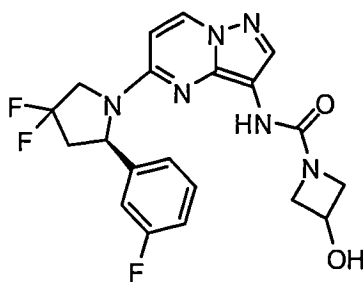
步驟A：(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(3-氟苯基)吡咯啶取代步驟A中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

步驟B：(R)-2-(3-氟苯基)吡咯啶之製備：根據製備A之方法用步驟A中之1-溴-3-氟苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-甲醯胺之製備：向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(30 mg, 0.10 mmol)、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-3-甲酸(34 mg, 0.22 mmol)與HATU(84 mg, 0.22 mmol)之混合物中添加0.8 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10

分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.053 mL, 0.30 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。過濾所得反應混合物之精細淺黃色懸浮液，首先用DMF隨後用醚沖洗以提供呈淺黃色固體之終產物(14.4 mg, 33%產率)。MS (apci) $m/z=434.2$ (M+H)。

實例7



(R)-N-(5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

步驟A1-A6：(R)-4,4-二氟-2-(3-氟苯基)-吡咯啶之製備

步驟A1. (R)-3-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)-5-(3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯之製備：向(R)-3-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)-4-氯丁腈(9.5 g, 40.6 mmol)存於120 mL MTBE中之溶液中緩慢添加(經由注射器)(3-氟苯基)溴化鎂(203.2 mL×0.5 M醚，102 mmol)。將反應物攪拌2小時並隨後經15分鐘緩慢添加DME (35 ml)，之後添加EtOH (23 mL)。在攪拌過夜後，向反應物中添加鹽水及1 M NaOH (各50 mL)。在攪拌1小時後，藉助矽藻土將反應混合物過濾，用EtOAc洗滌固體。用1 N NaOH及鹽水洗滌濾液，藉助相分離器濾紙過濾，並濃縮，生成粗製產物(12.8 g，107%產率)，將其不經進一步純化即轉至下一步驟。

步驟A2. (3R,5R)-5-(3-氟苯基)吡咯啶-3-醇之製備：將(R)-3-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)-5-(3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯(5.0 g, 17.0 mmol)溶解於50 mL甲醇及10 mL AcOH中並將其冷卻至-40℃。

分若干小份緩慢添加 NaBH_4 (1.6 g, 43 mmol)。將反應物升溫至環境溫度。藉由旋轉蒸發去除大部分溶劑。使反應物吸收於200 mL EtOAc中，用1 N NaOH洗滌，並藉助相分離器濾紙過濾，並濃縮。使粗製產物吸收於存於二噁烷中之20 mL 2 N HCl中。濃縮反應物，使其吸收於200 mL EtOAc中，用1 N NaOH洗滌，過濾，並濃縮，生成粗製產物(2.93g, 95%產率)，將其不經進一步純化即轉至下一步驟。

步驟A3. **(2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備**：向(3R,5R)-5-(3-氟苯基)吡咯啉-3-醇(3.4 g, 18.8 mmol)、二碳酸二-第三丁基酯(4.91 g, 22.5 mmol)及PS-DMAP (2.29 g, 18.8 mmol)之混合物中添加100 mL DCM及50 mL THF，並將反應物靜置1週，同時實施週期性超音波處理。將混合物過濾，濃縮，並藉由氧化矽管柱層析用2-10% MeOH/DCM實施洗脫來純化以生成純產物(4 g, 76%產率)。

步驟A4. **(R)-2-(3-氟苯基)-4-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備**：將(2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1.4 g, 4.98 mmol)與戴斯-馬丁過碘烷(*Dess-Martin*)(2.53 g, 5.97 mmol)混合於50 mL DCM中並在環境溫度下攪拌過夜。為了實施處理，向反應物中添加20 mL 1N NaOH，並將其攪拌30分鐘，之後添加20 mL 鹽水。用若干份DCM萃取反應混合物。將合併的有機萃取物藉助相分離器濾紙過濾，濃縮，並藉由逆相層析用20-70%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈黃色油之產物(600 mg, 43%產率)。

步驟A5. **(R)-4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備**：將(R)-2-(3-氟苯基)-4-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.72 mmol)與雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(238 mg, 1.07 mmol)混合於25 mL DCM中並在環境溫度下攪拌過夜。為了實施處理，添加5 mL 1N NaOH並將反應物攪拌30分鐘。藉助矽藻土過濾反應物，用

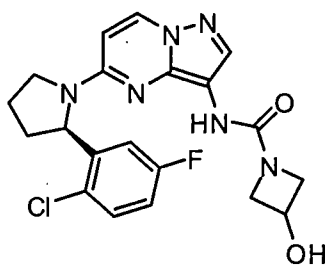
DCM沖洗。向濾液中添加鹽水(2 mL)並藉助Biotage相分離器濾片過濾混合物，用若干份DCM洗滌。將合併的有機萃取物濃縮並藉由逆相層析用20-90%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈透明油之產物(180 mg, 83%)。

步驟A6. (R)-4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉之製備：向存於壓力反應管中之(R)-4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(180 mg, 0.6 mmol)中添加HCl溶液(2 mL, 4 N二噁烷, 8 mmol)，然後將反應物密封並在60°C下加熱4小時。為了實施處理，將反應物傾倒至冰與1 M NaOH之混合物中，並用若干份EtOAc萃取。將合併的有機萃取物藉助相分離器濾紙過濾並濃縮，生成呈透明油之終產物，將其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟B：(R)-5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B之方法用(R)-4,4-二氟-2-(3-氟苯基)-吡咯啉取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟C：(R)-N-(5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(25 mg, 0.074 mmol)之DCM(0.7 mL)溶液中一次性添加CDI(18 mg, 0.11 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(16 mg, 0.15 mmol)，之後添加DIEA(0.039 mL, 0.22 mmol)。將反應物攪拌過夜，然後濃縮，並藉由逆相管柱層析用0-45%乙腈/水實施洗脫來直接純化殘餘物以生成呈淺黃色油之終產物(15 mg, 48%產率)。MS (apci) $m/z=433.1$ (M+H)。

實例8



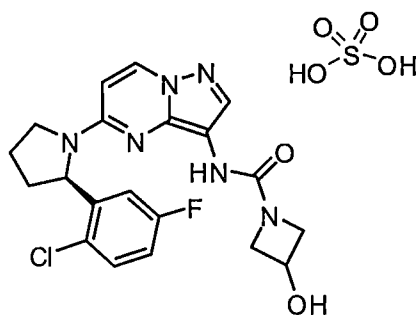
(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

步驟A：**(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺**之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟B：**(R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉**之製備：藉由製備A之方法用步驟A中之2-溴-1-氯-4-氟苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：**(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺**之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(30 mg, 0.090 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(29 mg, 0.18 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(20 mg, 0.18 mmol)，之後添加DIEA(0.047 mL, 0.27 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(33 mg, 85%產率)。MS (apci) $m/z=431.1$ (M+H)。

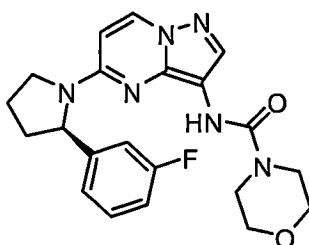
實例8A



(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(11.1 mg, 0.0258 mmol)存於甲醇(1 mL)中之溶液中添加存於甲醇中之硫酸(258 μ L, 0.0258 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘，然後濃縮以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽(10 mg, 0.0189 mmol, 73.4%產率)。

實例9

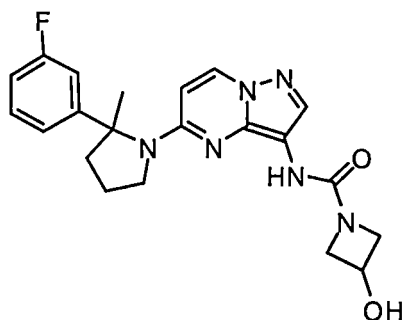


(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺

步驟A：**(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺**之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(3-氟苯基)吡咯啶取代步驟A中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

步驟B：**(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺**之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(50 mg, 0.17 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(41 mg, 0.25 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加嗎啉(22 mg, 0.25 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-54%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(69 mg, 100%產率)。MS (apci) m/z =411.2 (M+H)。

實例10



**N-(5-(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺**

步驟A：4-(3-氟苯基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁基酯之製備：向圓底燒瓶中加入2-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2.2 g, 11.9 mmol)及THF (25 mL)。首先將混合物冷卻至-78℃，之後經15分鐘緩慢添加(3-氟苯基)溴化鎂(17.8 mL, 17.8 mmol, 1.0 M溶液，存於THF中)。將混合物攪拌3小時，在此期間浴液溫度自-78℃升至-10℃。藉由逐滴添加1N HCl (2 mL)使反應物中止並將其升溫至環境溫度，之後添加EtOAc及水。在分離有機層後，用EtOAc萃取水層3次。經Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮以生成呈透明油之產物。

步驟B：5-(3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯之製備：首先將粗製4-(3-氟苯基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁基酯溶解於10 mL CH₂Cl₂中，之後添加10 mL 4N HCl(二噁烷)。在環境溫度下將反應物攪拌4小時並過濾，得到呈白色固體之期望的HCl鹽(約2 g)。為了獲得游離鹼產物，向產物之HCl鹽中添加EtOAc及飽和NaHCO₃(水)溶液。在分離有機層後，用EtOAc萃取水層3次。經Na₂SO₄乾燥合併的有機萃取物並濃縮以生成5-(3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯(1.46 g, 75%)。

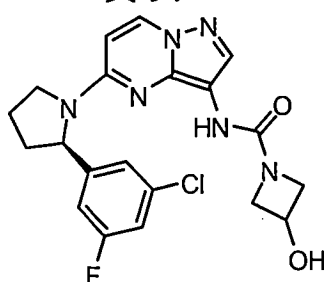
步驟C：2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉之製備：將5-(3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯(6.1 g, 37.4 mmol)存於100 mL THF中之溶液冷卻至-78

℃，並經5分鐘逐滴添加三氟化硼乙醚(9.47 mL, 74.8 mmol)。在-78℃下將所得渾濁反應混合物攪拌40分鐘。經10分鐘逐滴添加MeLi(1.6 M, 存於乙醚中, 46.7 mL, 74.8 mmol)。在-78℃下將混合物再攪拌2小時，隨後將其升溫至環境溫度過夜。為了實施處理，向反應混合物中添加水及EtOAc，並用HCl溶液酸化水層。在分離並丟棄有機層後，用NaOH(6 N, 水溶液)將水層鹼化至pH=12並用EtOAc萃取2次。經Na₂SO₄乾燥合併的有機萃取物並濃縮以得到期望產物(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉)與起始材料之混合物(4.3 g, 期望產物：起始材料為1.3:1, 37%產率)。將粗製產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：5-(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B之方法用2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟E：N-(5-(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向5-(2-(3-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(25 mg, 0.08 mmol)之DCM(0.7 mL)溶液中一次性添加CDI(20 mg, 0.12 mmol)。在攪拌1小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(20 mg, 0.12 mmol)，之後添加DIEA(0.028 mL, 0.16 mmol)。將反應物攪拌30分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色油之終產物(18 mg, 55%產率)。MS (apci) m/z=411.2 (M+H)。

實例11



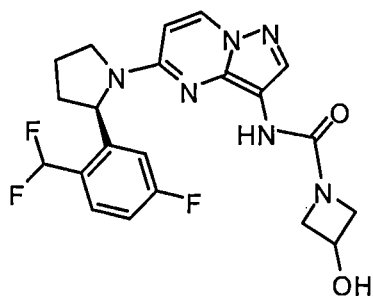
(R)-N-(5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

步驟A：**(R)-5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺**之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶取代步驟A中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

步驟B：**(R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶**之製備：藉由製備A之方法用步驟A中之1-溴-3-氯-5-氟苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：**(R)-N-(5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺**之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(20 mg, 0.06 mmol, 如以下段落中所述製備)之DCM(0.7 mL)溶液中一次性添加CDI(20 mg, 0.12 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(20 mg, 0.18 mmol)，之後添加DIEA(0.032 mL, 0.18 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物(29 mg, 74%產率)。MS (apci) $m/z=431.2$ (M+H)。

實例12



(R)-N-(5-(2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

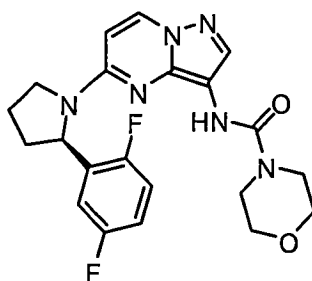
步驟A：**(R)-5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺**之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(2-(二氟甲基)-5-

氟苯基)吡咯啉取代步驟A中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟B：(R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啉之製備：藉由製備A之方法用步驟A中之2-溴-1-(二氟甲基)-4-氟苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：(R)-N-(5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(10 mg, 0.028 mmol, 如以下段落中所述製備)之DCM(0.6 mL)溶液中一次性添加CDI(9 mg, 0.056 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(6 mg, 0.056 mmol)，之後添加DIEA(0.015 mL, 0.084 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物。MS (apci) $m/z=447.2$ (M+H)。

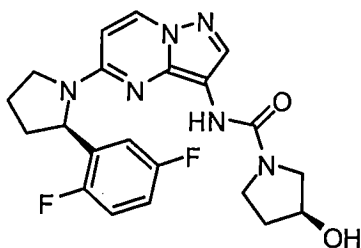
實例13



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加嗎啉(17 mg, 0.19 mmol)。在環境溫度下將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(37 mg, 91%產率)。MS (apci) $m/z=429.2$ (M+H)。

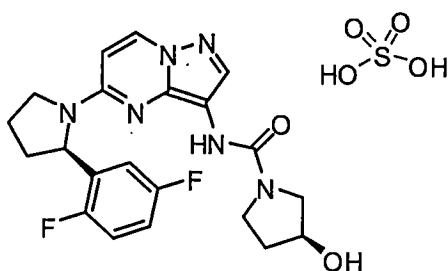
實例14



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啉-3-醇(17 mg, 0.19 mmol)[購自 Suven Life Sciences]。將反應物攪拌5分鐘後，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫粉末之終產物(30 mg, 74%產率)。MS (apci) m/z =429.2 (M+H)。

實例14A

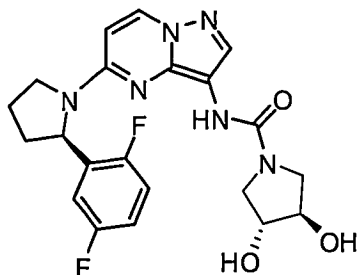


(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺硫酸鹽

在環境溫度下向(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺(4.5 mg, 0.011 mmol)存於甲醇(1 mL)中之溶液中添加存於MeOH中之硫酸(105 μ L, 0.011 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘，隨後將其濃縮以提供呈黃色固體之

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺硫酸鹽(5.2 mg, 0.0099 mmol, 94%產率)。

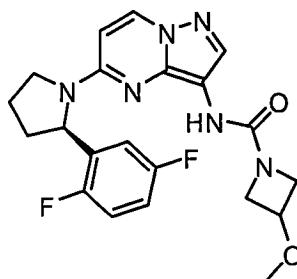
實例15



(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3,4-二羥基吡咯啉-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 26 mg, 0.08 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(27 mg, 0.16 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(3R,4R)-吡咯啉-3,4-二醇(17.3 mg, 0.16 mmol)[自市售(3R,4R)-1-苄基吡咯啉-3,4-二醇之苄基去保護獲得]。添加數滴DMSO以獲得透明反應溶液。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-45%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫粉末之終產物(27 mg, 74%產率)。MS (apci) m/z = 445.2 (M+H)。

實例16

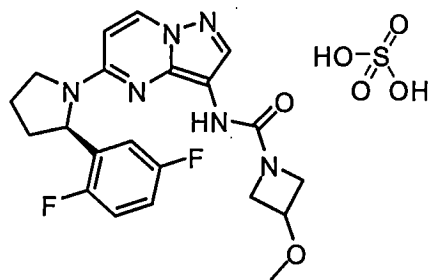


(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-

a]嘧啶-3-胺(製備B；30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加3-甲氧基氮雜環丁烷2,2,2-三氟乙酸酯(38 mg, 0.19 mmol)[自使用存於DCM中之TFA對市售3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯實施N-去保護而獲得]，之後添加DIEA(0.050 mL, 0.29 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-55%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(34 mg, 83%產率)。MS (apci) $m/z=429.2$ (M+H)。

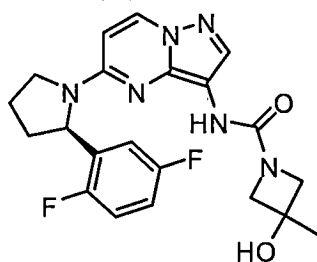
實例16A



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽

在環境溫度下向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(6.2 mg, 0.014 mmol)存於甲醇(1 mL)中之溶液中添加存於甲醇中之硫酸(145 μ L, 0.014 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘後，隨後將其濃縮以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽(7.2 mg, 0.014 mmol, 94%產率)。

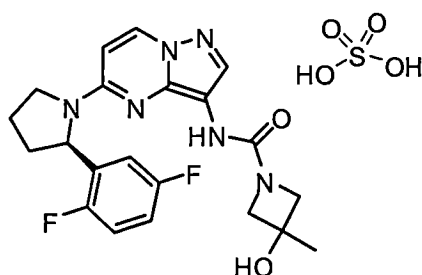
實例17



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加3-甲氧基氮雜環丁烷3-甲基氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(26 mg, 0.19 mmol)[在由存於EtOH中之Pd(OH)₂及1% TFA促進之氫化條件下對市售1-二苯甲基-3-甲基氮雜環丁-3-醇實施N-去保護而獲得]，之後添加DIEA(0.050 mL, 0.29 mmol)。將反應物攪拌5分鐘後，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(27 mg, 66%產率)。MS (apci) m/z=429.2 (M+H)。

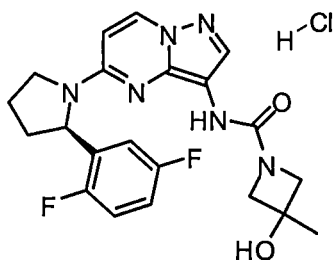
實例17A



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽

在環境溫度下向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(3.1 mg, 0.0072 mmol)存於甲醇(1 mL)之溶液中添加存於甲醇中之硫酸(145 μ L, 0.014 mmol)。將所得溶液攪拌30分鐘，隨後將其濃縮以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺硫酸鹽(3.3 mg, 0.0063 mmol, 87%產率)。

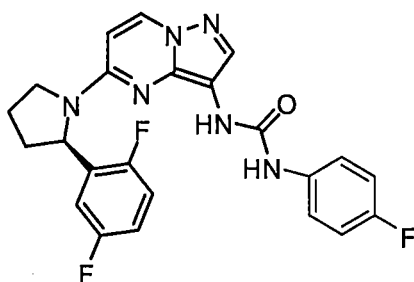
實例17B



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺鹽酸鹽

向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺(10.2 mg, 0.0238 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺鹽酸鹽(8.3 mg, 0.0179 mmol, 75.0%產率)。

實例18

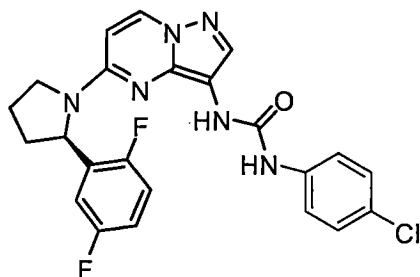


(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(4-氟苯基)脲

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；25 mg, 0.079 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中逐滴添加1-氟-4-異氰酸基苯(13 mg, 0.095 mmol)，之後添加DIEA(0.028 mL, 0.16 mmol)。將反應物攪拌90分鐘，隨後將其濃縮並藉由氧化矽管柱

層析用3:1 EtOAc/己烷實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物(30 mg, 84%產率)。MS (apci) $m/z=453.2$ (M+H)。

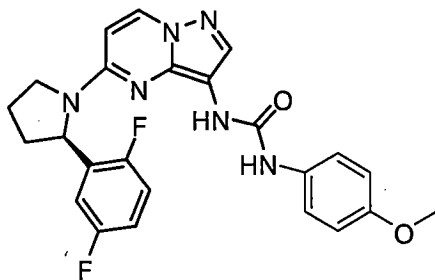
實例19



(R)-1-(4-氯苯基)-3-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)脲

藉由如實例18中所述之方法用1-氯-4-異氰酸基苯取代1-氟-4-異氰酸基苯來製備，得到呈精細白色固體之終產物(33 mg, 89%)。MS (apci) $m/z=469.1$ (M+H)。

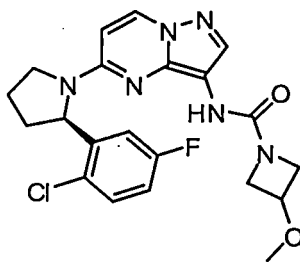
實例20



(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲

藉由如實例18中所述之方法用1-甲氧基-4-異氰酸基苯取代1-氟-4-異氰酸基苯並且在氧化矽管柱層析純化步驟期間首先用4:1 EtOAc/己烷且隨後用100% EtOAc實施洗脫來製備，得到呈精細白色固體之終產物(34 mg, 92%)。MS (apci) $m/z=465.2$ (M+H)。

實例21

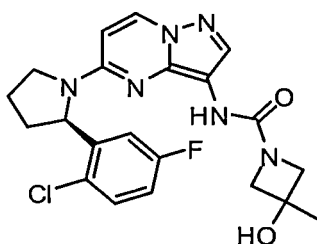


(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

步驟A：**(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺**之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶取代步驟A中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

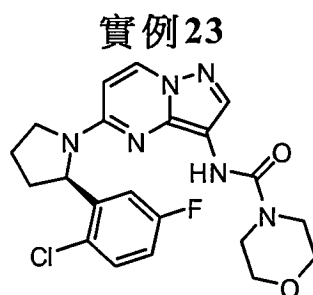
步驟B：**(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲醯胺**之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(30 mg, 0.090 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(29 mg, 0.18mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加3-甲氧基氮雜環丁烷2,2,2-三氟乙酸酯(36 mg, 0.18 mmol)[自使用存於DCM中之TFA對市售3-甲氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯實施N-去保護而獲得]，之後添加DIEA(0.047 mL, 0.27 mmol)。將反應物攪拌5分鐘後，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(36 mg, 89%產率)。MS (apci) $m/z=445.2$ (M+H)。

實例22



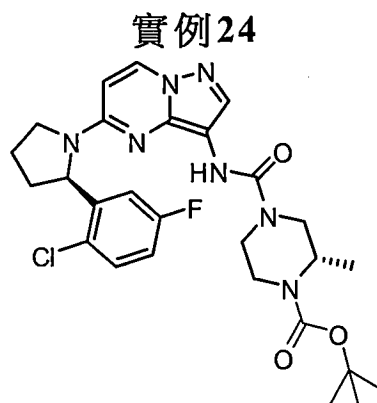
(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備8，步驟A；22 mg, 0.066 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(22 mg, 0.13 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加3-甲氧基氮雜環丁烷3-甲基氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(18 mg, 0.13 mmol)，之後添加DIEA(0.035 mL, 0.20 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(21 mg, 71%產率)。MS (apci) $m/z=445.2$ (M+H)。



(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺

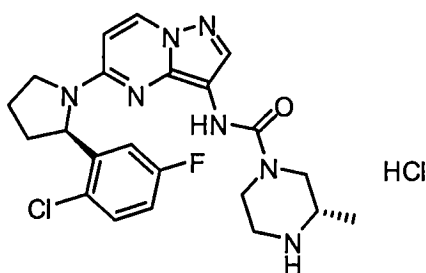
根據實例22之方法用嗎啉替換(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺來製備，生成淺黃色泡沫狀粉末之產物(26 mg, 76%產率)。MS (apci) $m/z=445.1$ (M+H)。



(S)-4-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基氨基甲酰基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯

根據實例22之方法用(S)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯替換(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺來製備，生成淺黃色泡沫狀粉末之產物(47 mg, 80%產率)。MS (apci) $m/z=558.1$ (M+H)。

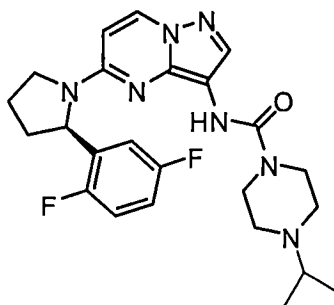
實例25



(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲酰胺鹽酸鹽

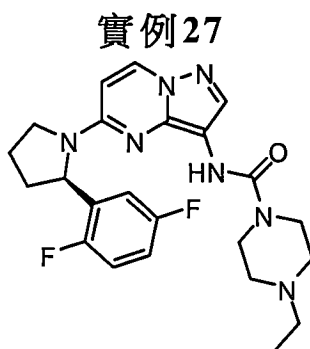
向(S)-4-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基氨基甲酰基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(實例24；47 mg, 0.084 mmol)中添加1 mL 4 N HCl(二噁烷)溶液並在環境溫度下將其攪拌10分鐘。濃縮反應物，用醚處理，並過濾，得到呈精細淺褐色粉末之終產物HCl鹽。MS (apci) $m/z=458.1$ (M+H)。

實例26



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-異丙基六氫吡嗪-1-甲酰胺

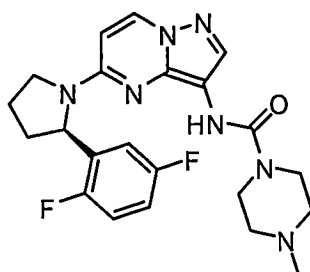
在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 30 mg, 0.095 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(31 mg, 0.19 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加1-異丙基六氫吡嗪(24 mg, 0.19 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-45%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(40 mg, 90%產率)。MS (apci) $m/z=470.1$ (M+H)。



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-乙基六氫吡嗪-1-甲醯胺

藉由如實例26中所述之方法用1-乙基六氫吡嗪取代1-異丙基六氫吡嗪來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(40 mg, 92%)。MS (apci) $m/z=456.1$ (M+H)。

實例28

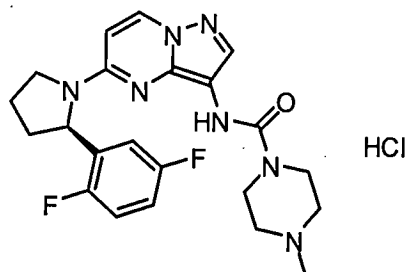


(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺

藉由如實例26中所述之方法用1-甲基六氫吡嗪取代1-異丙基六氫

吡嗪來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(38 mg, 90%)。MS (apci) $m/z=442.2$ (M+H)。

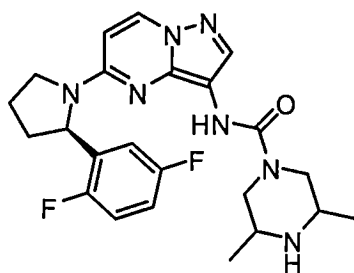
實例28A



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽

向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽。

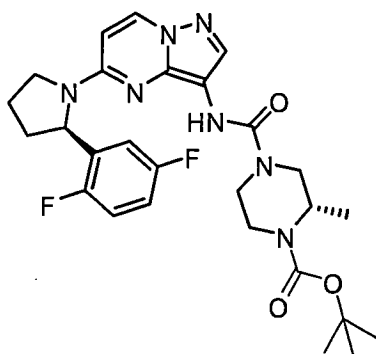
實例29



N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺

藉由如實例26中所述之方法用2,6-二甲基六氫吡嗪[主要為順式，Aldrich]取代1-異丙基六氫吡嗪來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(34 mg, 78%)。MS (apci) $m/z=456.2$ (M+H)。

實例30

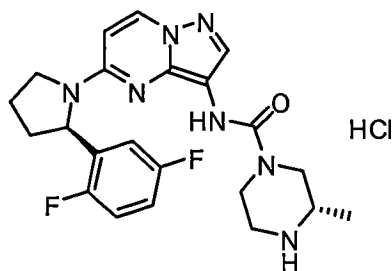


(S)-4-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸

第三丁基酯

藉由如實例26中所述之方法用(S)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯取代1-異丙基六氫吡嗪來製備，得到淺黃色固體之終產物(47 mg, 90%)。MS (apci) $m/z=542.2$ (M+H)。

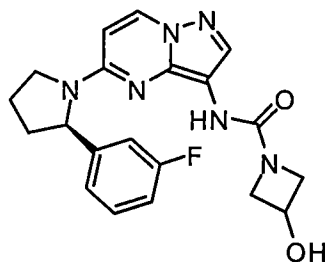
實例31



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽

向(S)-4-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(實例30；47 mg, 0.087 mmol)中添加1 mL 4 N HCl(二噁烷)溶液並在環境溫度下將其攪拌1小時。濃縮反應物，用醚處理，並過濾，得到呈精細淺黃色粉末之終產物HCl鹽。MS (apci) $m/z=442.2$ (M+H)。

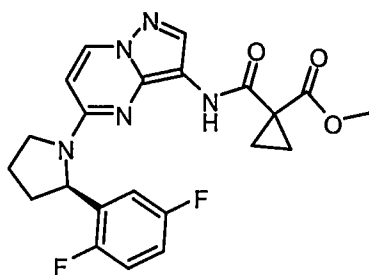
實例32



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備6，步驟A；50 mg, 0.17 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(41 mg, 0.25 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(28 mg, 0.25 mmol)，之後添加DIEA(0.059 mL, 0.34 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(64 mg, 96%產率)。MS (apci) m/z =397.2 (M+H)。

實例33

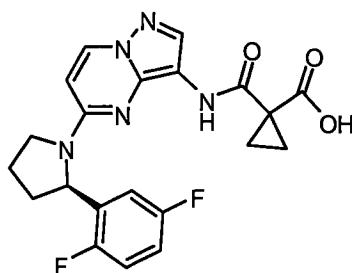


(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)胺基甲醯基)環丙烷甲酸甲基酯

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；43 mg, 0.14 mmol)、1-(甲氧基羰基)環丙烷甲酸(24 mg, 0.16 mmol)與及HATU(62 mg, 0.16 mmol)之混合物中添加0.7 mL DMF以製

成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.053 mL, 0.30 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌10分鐘。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水、鹽水(各5 mL)洗滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-72%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(36 mg, 60%產率)。MS (apci) $m/z=442.2$ (M+H)。

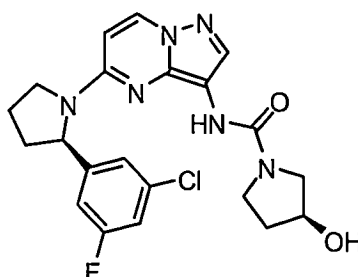
實例34



(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)環丙烷甲酸

將(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲醯基)環丙烷甲酸甲基酯(實例33；24 mg, 0.054 mmol)溶解於THF/MeOH/水(0.3/0.3/0.2 mL)之混合物溶劑中，之後添加氫氧化鋰單水合物(6 mg, 0.14 mmol)。在環境溫度下攪拌5小時後，用水(15 mL)稀釋反應混合物，用1 N HCl(水溶液)將其酸化至pH值為約3，並過濾，得到精細白色固體之終產物(19 mg, 82%產率)。MS (apci) $m/z=428.2$ (M+H)。

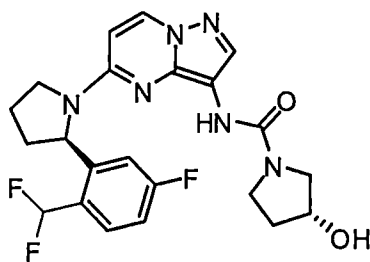
實例35



(S)-N-(5-((R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例11，步驟A；20 mg, 0.06 mmol)之DCM(0.6 mL)溶液中一次性添加CDI(20 mg, 0.12 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啶-3-醇(16 mg, 0.18 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物(50 mg, 83%產率)。MS (apci) $m/z=445.2$ (M+H)。

實例36



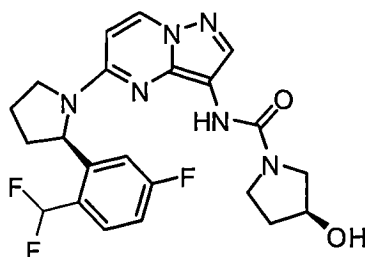
(R)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺

步驟A：(R)-5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B之方法用(R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

步驟B：(R)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(10 mg, 0.028 mmol, 如以下段落中所述製備)之DCM(0.6 mL)溶液中一次性添加CDI(9 mg, 0.056 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啶-3-醇(8 mg, 0.084 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈

固體之終產物(9 mg, 69%)。MS (apci) $m/z=461.2$ (M+H)。

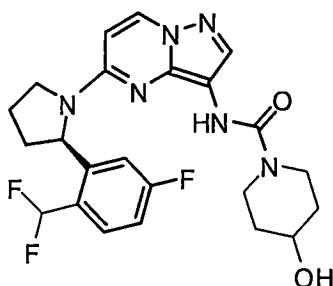
實例37



(S)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺

藉由實例36中所述之方法用(R)-吡咯啉-3-醇取代(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈固體之終產物(12 mg, 89%)。MS (apci) $m/z=461.2$ (M+H)。

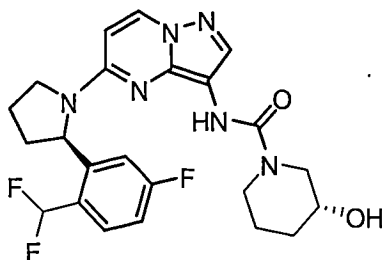
實例38



(R)-N-(5-(2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

藉由實例36中所述之方法用六氫吡啶-4-醇取代(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈固體之終產物(11 mg, 80%)。MS (apci) $m/z=475.2$ (M+H)。

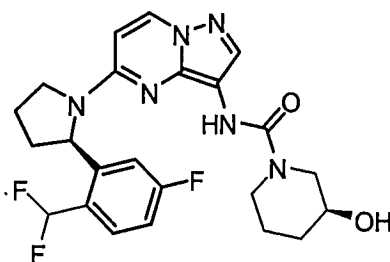
實例39



**(R)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并
[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺**

藉由實例36中所述之方法用(R)-六氫吡啶-3-醇鹽酸鹽取代(S)-吡咯啶-3-醇(之後添加3當量DIEA)來製備，得到呈固體之終產物(10 mg, 74%)。MS (apci) $m/z=475.2$ (M+H)。

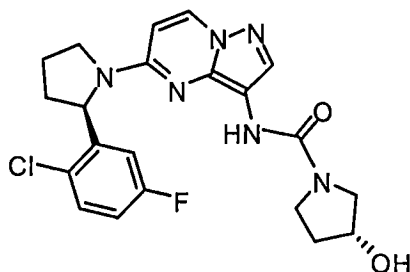
實例40



**(S)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-
a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺**

藉由如實例36中所述之方法用(S)-六氫吡啶-3-醇鹽酸鹽取代(S)-吡咯啶-3-醇(之後添加3當量DIEA)來製備，得到呈固體之終產物(11 mg, 80%)。MS (apci) $m/z=475.2$ (M+H)。

實例41

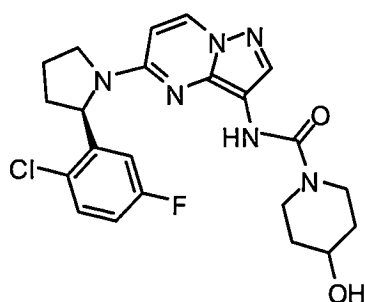


**(R)-N-(5-((R)-2-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-
3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺**

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-胺(10 mg, 0.030 mmol, 如實例8中所述製備)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(10 mg, 0.06 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啶-3-醇(5 mg, 0.06 mmol)。在環境溫度下將反應物攪拌20小時，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-50%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物(9 mg, 67%產率)。MS (apci) $m/z=445.2$ (M+H)。

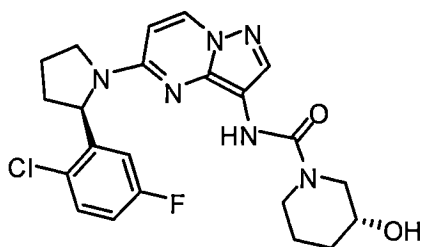
實例42



(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

藉由如實例41中所述之方法用六氫吡啶-4-醇取代(S)-吡咯啶-3-醇來製備，得到呈固體之終產物(8 mg, 60%)。MS (apci) $m/z=459.2$ (M+H)。

實例43

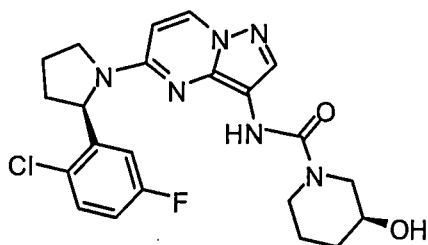


(R)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

藉由如實例41中所述之方法用(R)-六氫吡啶-3-醇鹽酸鹽取代(S)-

吡咯啉-3-醇(之後添加3當量DIEA)來製備，得到呈固體之終產物(9.4 mg, 69%)。MS (apci) $m/z=459.1$ (M+H)。

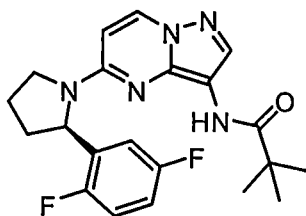
實例44



(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

藉由如實例41中所述之方法用(S)-六氫吡啶-3-醇鹽酸鹽取代(S)-吡咯啉-3-醇(之後添加3當量DIEA)來製備，得到呈固體之終產物(9.3 mg, 68%)。MS (apci) $m/z=459.2$ (M+H)。

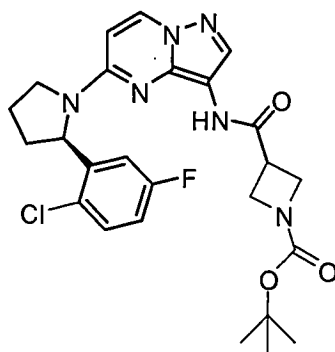
實例45



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)新戊醯胺

在冰浴中冷卻(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；20 mg, 0.063 mmol)之DCM(0.5 mL)溶液，之後逐滴添加新戊酸酐(26 mg, 0.14 mmol)及吡啶(12 mg, 0.14 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌1小時。藉由逆相管柱層析用5-65%乙腈/水實施洗脫來直接純化反應混合物以生成呈淺黃色泡沫狀固體之終產物(19 mg, 75%產率)。MS (apci) $m/z=400.2$ (M+H)。

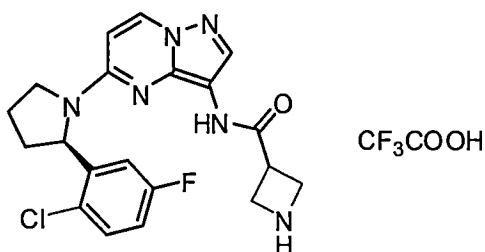
實例46



**(R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基
胺基甲酯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯**

向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例8, 步驟A; 20 mg, 0.06 mmol)、1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸(15 mg, 0.072 mmol)與HATU(28 mg, 0.072 mmol)之混合物中添加0.6 mL乙腈以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後, 向該反應物中逐滴添加DIEA(0.032 mL, 0.18 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。藉由逆相管柱層析用5-70%乙腈/水實施洗脫來直接純化反應混合物以生成呈灰白色固體之終產物(19 mg, 61%產率)。MS (apci) $m/z=515.0$ (M+H)。

實例47

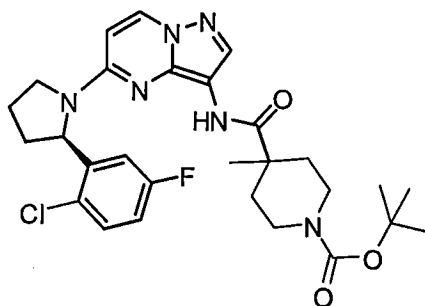


**(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)
氮雜環丁烷-3-甲酯胺三氟乙酸酯**

向(R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基甲酯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(實例46; 17 mg, 0.033 mmol)中添加存於DCM中之0.5 mL 50% TFA溶液並在環境溫度下將其攪拌10分鐘。濃縮反應物, 用醚處理, 並過濾, 得到呈精細淺褐色粉

末之終產物(TFA鹽)(12 mg, 88%產率)。MS (apci) $m/z=415.2$ (M+H)。

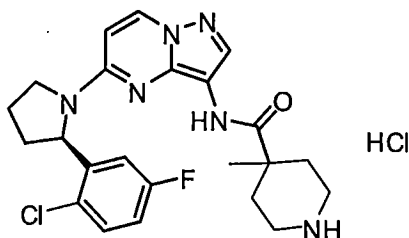
實例48



(R)-4-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲酰基)-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例8, 步驟A; 25 mg, 0.075 mmol)、1-(第三丁氧基羰基)-4-甲基六氫吡啶-4-甲酸(22 mg, 0.090 mmol)與HATU(34 mg, 0.090 mmol)之混合物中添加0.6 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後, 向該反應物中逐滴添加DIEA(0.039 mL, 0.23 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。藉由逆相管柱層析用5-80%乙腈/水實施洗脫來直接純化反應混合物以生成呈淺黃色粉末之終產物(28 mg, 67%產率)。MS (apci) $m/z=557.1$ (M+H)。

實例49

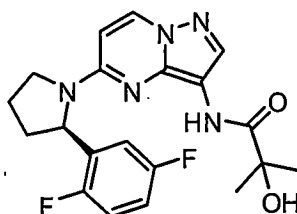


(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡啶-4-甲酰胺鹽酸鹽

向(R)-4-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲酰基)-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(實例48; 28 mg,

0.05 mmol)中添加存於噶烷中之1 mL 4 N HCl溶液並在環境溫度下將其攪拌10分鐘。濃縮反應物，用醚處理，並過濾，得到呈精細淺褐色粉末之終產物(HCl鹽)。MS (apci) $m/z=457.1$ (M+H)。

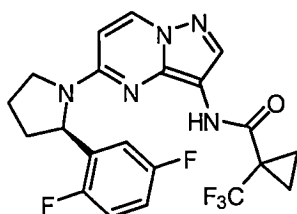
實例50



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 25 mg, 0.079 mmol)、2-羥基-2-甲基丙酸(10 mg, 0.095 mmol)與HATU(36 mg, 0.095 mmol)之混合物中添加0.6 mL乙腈以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.041 mL, 0.24 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。將反應混合物濃縮、再溶解於甲醇中，並藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈灰白色固體之終產物(21 mg, 66%產率)。MS (apci) $m/z=402.2$ (M+H)。

實例51

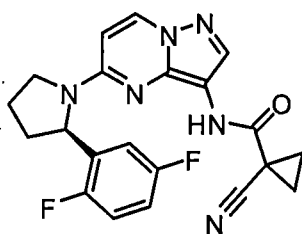


(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺

(製備B；25 mg, 0.079 mmol)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(15 mg, 0.095 mmol)與HATU(36 mg, 0.095 mmol)之混合物中添加0.6 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.041 mL, 0.24 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水(各5 mL)洗滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-72%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺褐色固體之終產物(23 mg, 63%產率)。MS (apci) m/z = 452.2 (M+H)。

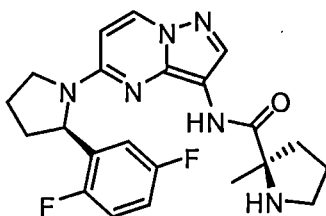
實例52



(R)-1-氟基-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)環丙烷甲醯胺

如實例51中所述之方法用1-氟基環丙烷甲酸取代1-(三氟甲基)環丙烷甲酸來製備，以提供呈白色固體之終產物(18 mg, 56%產率)。MS (apci) m/z = 409.2 (M+H)。

實例53

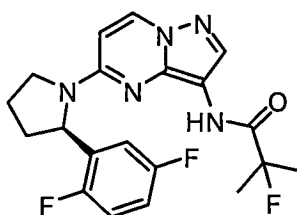


(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基吡咯啶-2-甲醯胺

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；25 mg, 0.079 mmol)、(R)-1-(第三丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶

-2-甲酸(22 mg, 0.095 mmol)與HATU(36 mg, 0.095 mmol)之混合物中
 添加0.6 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物
 中逐滴添加DIEA(0.041 mL, 0.24 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並
 攪拌過夜。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水(各5 mL)洗
 滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-68%乙腈/水實施洗脫來純化以生
 成呈淺褐色固體之N-Boc-保護之產物，即(R)-2-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯
 基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯啶-1-
 甲酸第三丁基酯(32 mg, 73%產率)。藉由向上述保護產物中添加存於
 二噁烷中之1 mL 4 N HCl溶液來實施去保護。在環境溫度下保持1小
 時後，濃縮反應混合物，用醚(1 mL)處理並過濾，得到呈灰白色固體
 之終產物。MS (apci) m/z = 427.2 (M+H)。

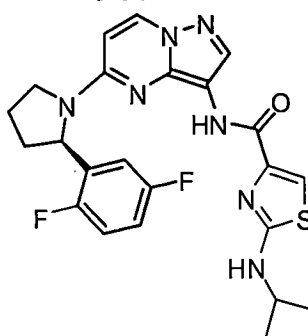
實例54



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)- 2-氟-2-甲基丙醯胺

藉由如實例51中所述之方法用2-氟-2-甲基丙酸取代1-(三氟甲基)-
 環丙烷-甲酸來製備，以提供呈淡黃色固體之終產物(25 mg, 77%產
 率)。MS (apci) m/z = 404.2 (M+H)。

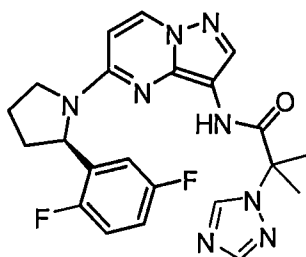
實例55



**(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
2-(異丙基胺基)噻唑-4-甲醯胺**

藉由如實例51中所述之方法用2-(異丙基胺基)噻唑-4-甲酸氫溴酸鹽取代1-(三氟甲基)-環丙烷-甲酸來製備，以提供呈淺褐色固體終產物(34 mg, 89%產率)。MS (apci) $m/z=484.2$ (M+H)。

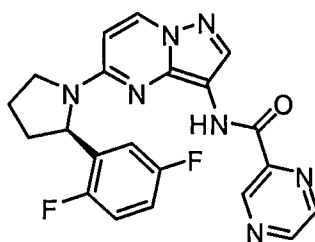
實例56



**(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-
2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙醯胺**

藉由如實例51中所述之方法用2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸取代1-(三氟甲基)-環丙烷-甲酸來製備，以提供呈淡黃色固體之終產物(26 mg, 72%產率)。MS (apci) $m/z=453.1$ (M+H)。

實例57

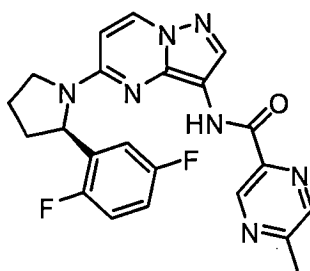


**(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)
吡嗪-2-甲醯胺**

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；25 mg, 0.079 mmol)、吡嗪-2-甲酸(12 mg, 0.095 mmol)與HATU(36 mg, 0.095 mmol)之混合物中添加0.6 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.041 mL, 0.24

mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌10分鐘。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水(各5 mL)洗滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-65%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色固體之終產物(31 mg, 93%產率)。MS (apci) $m/z=422.2$ (M+H)。

實例58

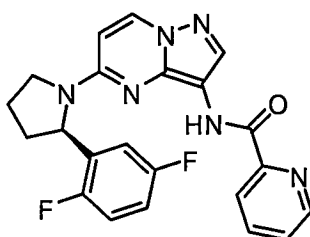


(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺

藉由如實例57中所述之方法用5-甲基吡嗪-2-甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(9 mg, 26%產率)。MS (apci) $m/z=436.2$ (M+H)。

實例59

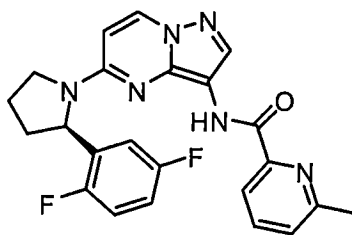


(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)

吡啶甲醯胺

藉由如實例57中所述之方法用吡啶甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(31 mg, 93%產率)。MS (apci) $m/z=421.2$ (M+H)。

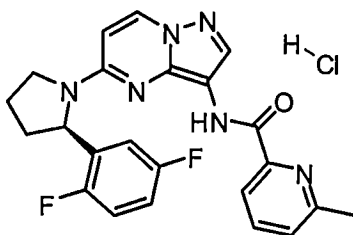
實例60



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲基吡啶甲醯胺

藉由如實例57中所述之方法用6-甲基吡啶甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(30 mg, 87%產率)。MS (apci) $m/z=435.2$ (M+H)。

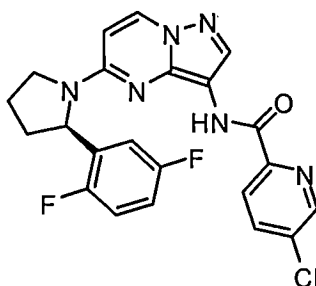
實例60A



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲基吡啶甲醯胺鹽酸鹽

向(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲基吡啶甲醯胺(10.3 mg, 0.0237 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲基吡啶甲醯胺鹽酸鹽。

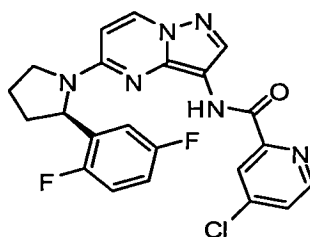
實例61



(R)-5-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺

藉由如實例 57 中所述之方法用 5-氯吡啶甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物 (24 mg, 67% 產率)。MS (apci) $m/z=455.2$ (M+H)。

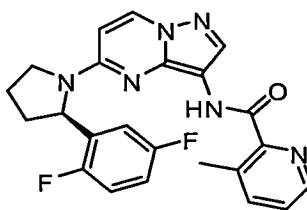
實例 62



(R)-4-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺

藉由如實例 57 中所述之方法用 4-氯吡啶甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺褐色固體之終產物 (30 mg, 83% 產率)。MS (apci) $m/z=455.2$ (M+H)。

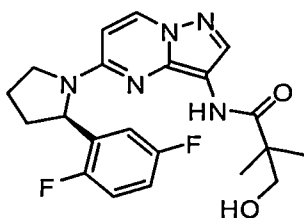
實例 63



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基吡啶甲醯胺

藉由如實例 57 中所述之方法用 3-甲基吡啶甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺褐色固體之終產物 (33 mg, 96% 產率)。MS (apci) $m/z=435.2$ (M+H)。

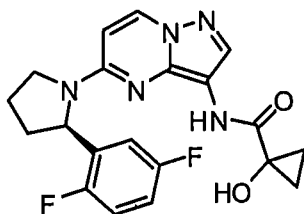
實例 64



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺

藉由如實例57中所述之方法用3-羥基-2,2-二甲基丙酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淡黃色固體之終產物(22 mg, 66%產率)。MS (apci) $m/z=416.2$ (M+H)。

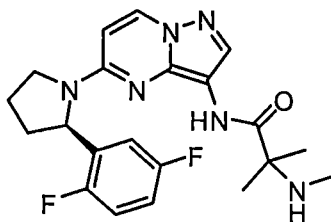
實例65



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-羥基環丙烷甲醯胺

藉由如實例57中所述之方法用1-羥基環丙烷甲酸取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈淺褐色固體之終產物(6 mg, 16%產率)。MS (apci) $m/z=400.2$ (M+H)。

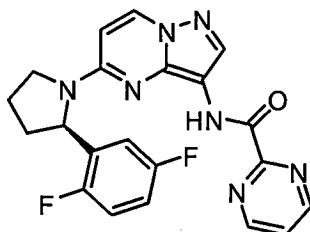
實例66



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基-2-(甲基胺基)丙醯胺

藉由如實例57中所述之方法用2-甲基-2-(甲基氨基)丙酸鹽酸鹽取代吡嗪-2-甲酸來製備，以提供呈固體之終產物(2 mg, 6%產率)。MS (apci) $m/z=415.1$ ($M+H$)。

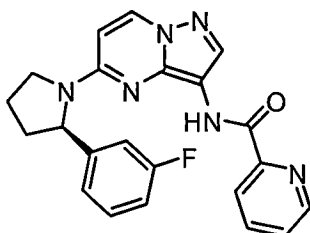
實例67



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)嘧啶-2-甲醯胺

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 25 mg, 0.079 mmol)、嘧啶-2-甲酸(12 mg, 0.095 mmol)與HATU(36 mg, 0.095 mmol)之混合物中添加0.6 mL DMF。添加數滴DMSO以獲得溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.041 mL, 0.24 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌1小時，隨後在80°C下攪拌16小時。在完成反應後實施處理。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水(各5 mL)洗滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色固體之終產物(3 mg, 9%產率)。MS (apci) $m/z=422.2$ ($M+H$)。

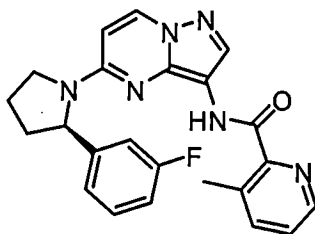
實例68



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺

向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例6, 步驟A; 30 mg, 0.1 mmol)、吡啶甲酸(15 mg, 0.12 mmol)與HATU(46 mg, 0.12 mmol)之混合物中添加0.7 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後, 向該反應物中逐滴添加DIEA(0.053 mL, 0.3 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌10分鐘。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物, 用水及鹽水(各5 mL)洗滌, 濃縮, 並藉由逆相管柱層析用5-70%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色固體之終產物(35 mg, 86%產率)。MS (apci) $m/z=403.2$ (M+H)。

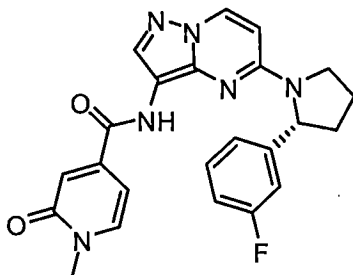
實例69



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基吡啶甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用3-甲基吡啶甲酸取代吡啶甲酸來製備, 以提供呈固體之終產物(35 mg, 83%產率)。MS (apci) $m/z=417.2$ (M+H)。

實例70

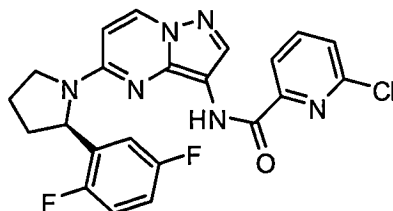


(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-

甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(18 mg, 41%產率)。MS (apci) $m/z=433.2$ (M+H)。

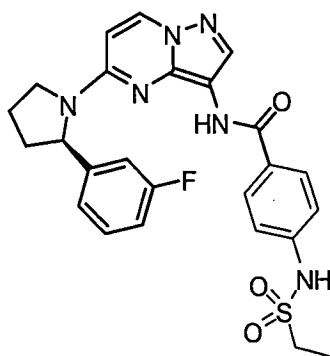
實例71



(R)-6-氯-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)吡啶甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B)取代(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺並用6-氯吡啶甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(9.1 mg, 31%產率)。MS (apci) $m/z=455.2$ (M+H)。

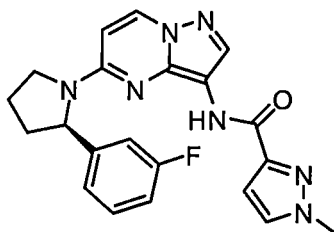
實例72



(R)-4-(乙基磺醯胺基)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用4-(乙基磺醯胺基)苯甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(32 mg, 62%產率)。MS (apci) $m/z=509.2$ (M+H)。

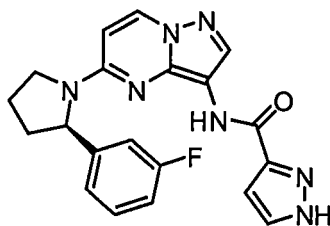
實例73



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(32 mg, 78%產率)。MS (apci) $m/z=406.3$ (M+H)。

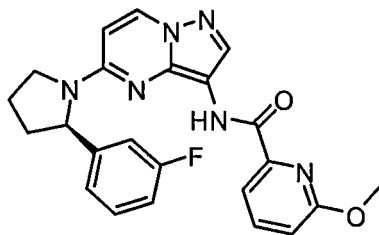
實例74



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用1H-吡唑-3-甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(14 mg, 35%產率)。MS (apci) $m/z=392.2$ (M+H)。

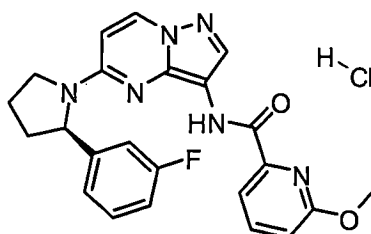
實例75



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺

藉由如實例68中所述之方法用6-甲氧基吡啶甲酸取代吡啶甲酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(28 mg, 64%產率)。MS (apci) $m/z=433.2$ (M+H)。

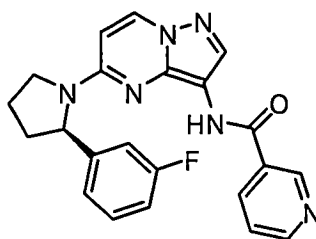
實例75A



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺鹽酸鹽

向(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺(10.1 mg, 0.0234 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中添加HCl的二噁烷溶液(30 μ L)。在30分鐘後，濃縮反應物以提供呈黃色固體之(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲氧基吡啶甲醯胺鹽酸鹽。

實例76

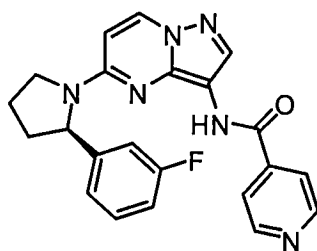


(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)煙醯胺

向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例6，步驟A；30 mg, 0.1 mmol)、煙酸(25 mg, 0.2 mmol)與HATU(77 mg, 0.2 mmol)之混合物中添加0.7 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10

分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA(0.053 mL, 0.3 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌3小時。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水(各5 mL)洗滌，濃縮，並藉由逆相管柱層析用5-57%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色固體之終產物(30 mg, 74%產率)。MS (apci) $m/z=403.2$ (M+H)。

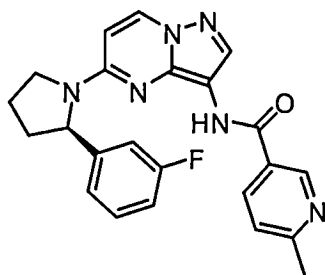
實例77



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)異煙
醯胺

藉由如實例76中所述之方法用異煙酸取代煙酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(20 mg, 49%產率)。MS (apci) $m/z=403.2$ (M+H)。

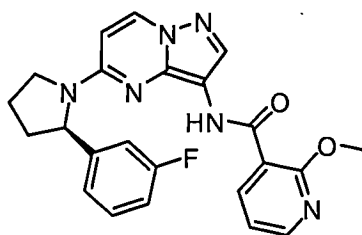
實例78



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-甲
基煙醯胺

藉由如實例76中所述之方法用6-甲基煙酸取代煙酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(27 mg, 64%產率)。MS (apci) $m/z=417.2$ (M+H)。

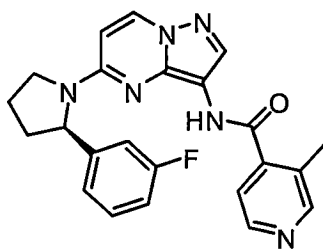
實例79



**(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲
氧基煙醯胺**

藉由如實例76中所述之方法用2-甲氧基煙酸取代煙酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(32 mg, 73%產率)。MS (apci) $m/z=433.2$ (M+H)。

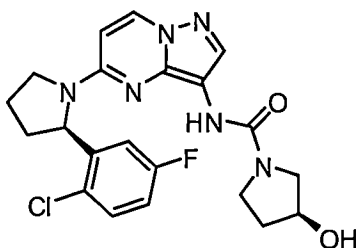
實例80



**(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲
基異煙醯胺**

藉由如實例76中所述之方法用3-甲基異煙酸取代煙酸來製備，以提供呈淺黃色固體之終產物(22 mg, 52%產率)。MS (apci) $m/z=417.2$ (M+H)。

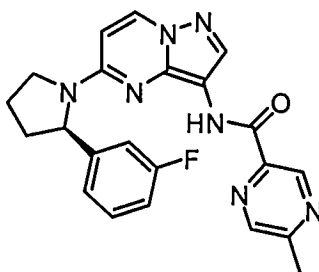
實例81



**(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-
3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺**

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備8，步驟A；30 mg, 0.09 mmol)之DCM(0.8 mL)溶液中一次性添加CDI(29 mg, 0.18 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啶-3-醇(15.8 mg, 0.181 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用5-53%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色泡沫狀粉末之終產物(33 mg, 81%產率)。MS (apci) $m/z=445.2$ (M+H)。

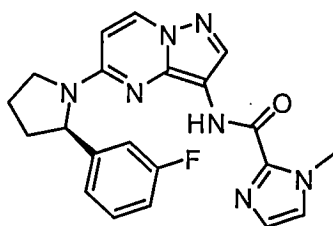
實例82



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺

向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例6，步驟A；50 mg, 0.17 mmol，如前一實例中所述製備)、5-甲基吡嗪-2-甲酸(46 mg, 0.34 mmol)與HATU(128 mg, 0.34 mmol)之混合物中添加0.7 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後，向該反應物中逐滴添加DIEA (0.088 mL, 0.5 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌2小時。將反應混合物直接過濾，並先後用乙腈及醚沖洗，以提供呈淺褐色固體之終產物(44 mg, 63%產率)。MS (apci) $m/z=418.2$ (M+H)。

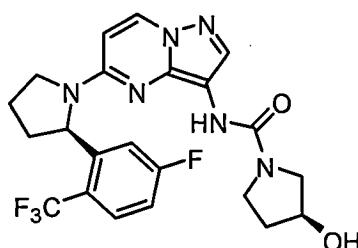
實例83



(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺

向(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(實例6, 步驟A; 40 mg, 0.13 mmol, 如前一實例中所述製備)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸(34 mg, 0.27 mmol)及HATU(102 mg, 0.27 mmol)之混合物中添加1.0 mL DMF以製成溶液。在冰浴中冷卻10分鐘後, 向該反應物中逐滴添加DIEA(0.07 mL, 0.4 mmol)。將反應物升溫至環境溫度並攪拌10分鐘。用EtOAc(15 mL)稀釋反應混合物, 用水及鹽水(各5 mL)洗滌, 濃縮, 並藉由逆相管柱層析用5-65%乙腈/水實施洗脫來純化以生成呈淺黃色固體之終產物(37 mg, 68%產率)。MS (apci) m/z =406.2 (M+H)。

實例84



(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺

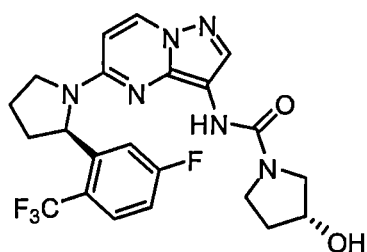
步驟A: (R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備: 根據製備B用(R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啶取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶來製備。

步驟B: (R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啶之製備: 藉由製備A之方法用步驟A中之2-溴-4-氟-1-(三氟甲基)苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C: (S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-1-基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(25 mg, 0.068 mmol)之DCM(1 mL)溶液中一次性添加CDI(22 mg, 0.14 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啉-3-醇(18 mg, 0.21 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色固體之終產物(28 mg, 86%產率)。MS (apci) $m/z=479.2$ (M+H)。

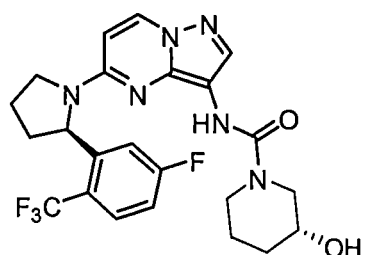
實例85



(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺

藉由如實例84中所述之方法用(R)-吡咯啉-3-醇取代步驟C中之(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(26 mg, 79%).MS (apci) $m/z=479.2$ (M+H)。

實例86



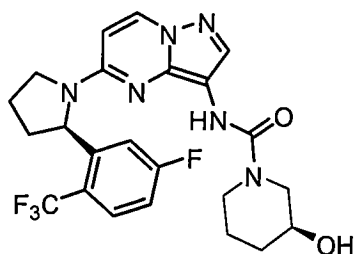
(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基六氢吡啶-1-甲酰胺

藉由如實例84中所述之方法用(R)-六氢吡啶-3-醇取代步驟C中之

(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(37 mg, 91%)。

MS (apci) $m/z=493.2$ (M+H)。

實例87

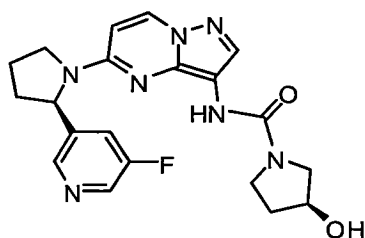


(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

藉由如實例84中所述之方法用(S)-六氫吡啶-3-醇取代步驟C中之(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈淺黃色固體之終產物(39 mg, 97%)。

MS (apci) $m/z=493.2$ (M+H)。

實例88



(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺

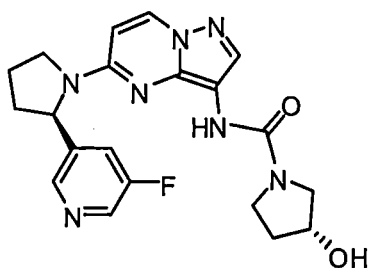
步驟A：(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B用(R)-3-氟-5-(吡咯啉-2-基)吡啶取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟B：(R)-3-氟-5-(吡咯啉-2-基)吡啶之製備：藉由製備A之方法用步驟A中之3-溴-5-氟吡啶取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-

a] 嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(25 mg, 0.084 mmol)之DCM(1 mL)溶液中一次性添加CDI(27 mg, 0.17 mmol)。在攪拌2小時後，一次性添加(S)-吡咯啉-3-醇(15 mg, 0.17 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-40%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈固體之終產物(27 mg, 78%產率)。MS (apci) $m/z=412.2$ (M+H)。

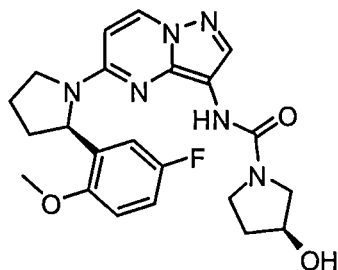
實例89



(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺

藉由如實例88中所述之方法用(R)-吡咯啉-3-醇取代步驟C中之(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈固體之終產物(28 mg, 81%)。MS (apci) $m/z=412.2$ (M+H)。

實例90



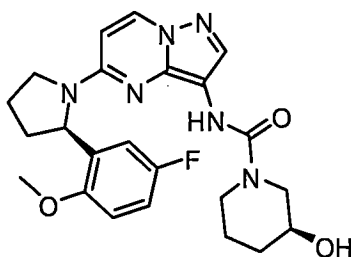
(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺

步驟A：(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺之製備：根據製備B用(R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉取代步驟1中之(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉來製備。

步驟B：(R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉之製備：藉由製備A之方法用步驟A中之2-溴-4-氟-1-甲氧基苯取代2-溴-1,4-二氟苯來製備。

步驟C：(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺之製備：在環境溫度下向(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(25 mg, 0.076 mmol)與DIEA(0.04 mL, 0.23 mmol)之DCM(5 mL)溶液中一次性添加CDI(25 mg, 0.15 mmol)。在攪拌1小時後，一次性添加(S)-吡咯啉-3-醇(20 mg, 0.23 mmol)。將反應物攪拌過夜，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淺黃色固體之終產物(28 mg, 83%產率)。MS (apci) $m/z=441.2$ (M+H)。

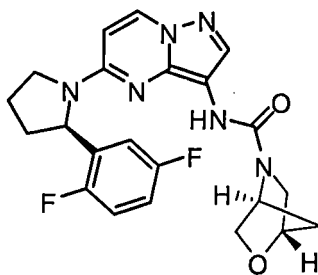
實例91



(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺

根據如實例90中所述之方法用(S)-六氫吡啶-3-醇取代步驟C中之(S)-吡咯啉-3-醇來製備，得到呈淺黃色固體之終產物。MS (apci) $m/z=455.2$ (M+H)。

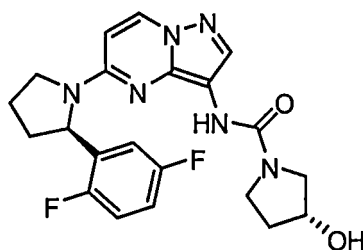
實例92



(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-甲醯胺

在環境溫度下向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B; 50 mg, 0.16 mmol)之DCM(1.0 mL)溶液中一次性添加CDI(51 mg, 0.32 mmol)。在攪拌90分鐘後，一次性添加(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(43 mg, 0.32 mmol)，之後添加DIEA(0.083 mL, 0.48 mmol)。將反應物攪拌5分鐘，隨後將其濃縮並藉由逆相管柱層析用0-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淡黃色粉末之終產物(60 mg, 86%產率)。MS (apci) $m/z=441.2$ (M+H)。

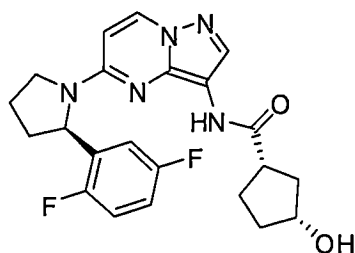
實例93



(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺

藉由如實例92中所述之方法用(R)-吡咯啶-3-醇取代(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽來製備。藉由逆相管柱層析用5-50%乙腈/水實施洗脫來純化粗製材料，得到呈固體之終產物(89 mg, 66%產率)。MS (apci) $m/z=429.2$ (M+H)。

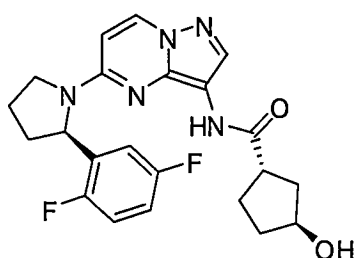
實例94



(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環戊烷甲醯胺

首先在冰水浴中冷卻(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；50 mg, 0.16 mmol)、(1S,3R)-3-羥基環戊烷甲酸(23 mg, 0.17 mmol)[購自AFID Therapeutics公司]及四氟硼酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗(TBTU) (56 mg, 0.17 mmol)之DMA (1 mL)溶液，隨後向該反應物中逐滴添加DIEA(0.083 mL, 0.48 mmol)。然後移除冰浴並在環境溫度下將反應物攪拌1小時以完成反應。用水(10 mL)稀釋反應混合物並將其真空過濾，生成呈淺褐色固體之粗製產物。藉由逆相管柱層析用5-57%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈固體之終產物(20 mg, 30%產率)。MS (apci) $m/z=428.2$ (M+H)。

實例95

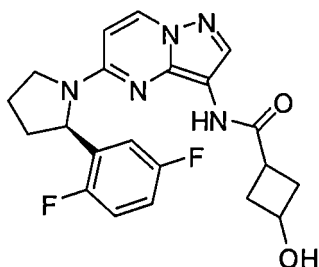


(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環戊烷甲醯胺

藉由與實例94中所述相同之方法用(1S,3S)-3-羥基環戊烷甲酸(23 mg, 0.17 mmol)[購自AFID Therapeutics公司]取代(1S,3R)-3-羥基環戊烷甲酸來製備。藉由逆相管柱層析用5-53%乙腈/水實施洗脫來純化粗

製產物以生成呈固體之終產物 (35 mg, 52% 產率)。MS (apci) $m/z=428.2$ (M+H)。

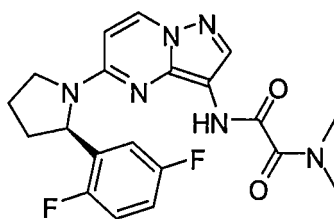
實例96



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基環丁烷甲醯胺

藉由與實例94中所述相同之方法用3-羥基環丁烷甲酸 (20 mg, 0.17 mmol) [購自Parkway Scientific] 取代(1S,3R)-3-羥基環丁烷甲酸來製備。藉由逆相管柱層析用5-53%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈固體之終產物 (8 mg, 12% 產率)。MS (apci) $m/z=414.2$ (M+H)。

實例97

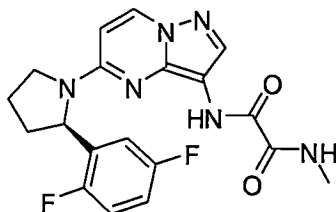


(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N²,N²-二甲基草醯胺

向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺 (製備B；50 mg, 0.16 mmol) 之DCM (1 mL) 溶液中逐滴添加2-氯-2-側氧基乙酸甲酯 (19.4 mg, 0.159 mmol)，之後添加DIEA (0.0829 mL, 0.476 mmol)。在緩慢放熱停止且反應物冷卻回環境溫度後，添加二甲胺 (0.8 mL, 1.6 mmol) [2 M, THF]。將反應物加熱至輕度回流數分鐘，將

其冷卻恢復至環境溫度並攪拌1小時以完成反應。濃縮反應物並藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來直接純化以生成呈淡黃色固體之終產物(48 mg, 73%產率)。MS (apci) $m/z=415.1$ (M+H)。

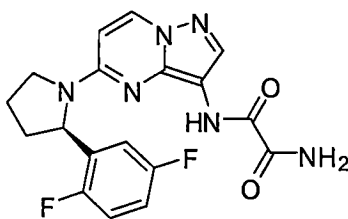
實例98



(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N²-甲基草醯胺

藉由與實例97所述相同之方法用甲胺(2 M, THF)取代二甲胺來製備，且在室溫而非回流下實施該反應。藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈白色固體之終產物(50 mg, 79%產率)。MS (apci) $m/z=401.1$ (M+H)。

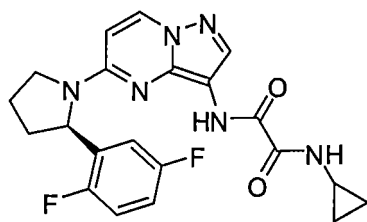
實例99



(R)-N¹-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)草醯胺

藉由與實例97中所述相同之方法用氨取代二甲胺(7 M, 甲醇)來製備，且在50°C下實施該反應過夜。藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈白色固體之終產物(50 mg, 82%產率)。MS (apci) $m/z=387.1$ (M+H)。

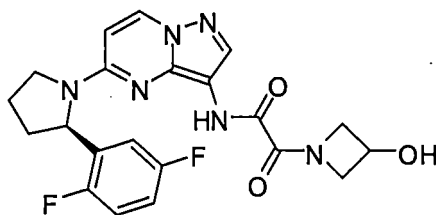
實例100



(R)-N¹-環丙基-N²-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)草醯胺

藉由與實例97中所述相同之方法用環丙胺取代二甲胺來製備，且在環境溫度而非回流下實施該反應。藉由逆相管柱層析用5-65%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈白色固體之終產物(50 mg, 74%產率)。MS (apci) m/z =427.2 (M+H)。

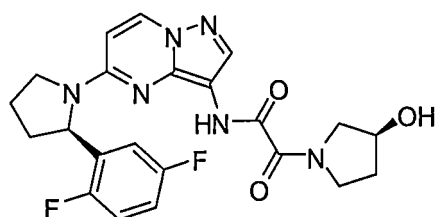
實例101



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙醯胺

藉由與實例97中所述相同之方法用氮雜環丁-3-醇取代二甲胺來製備，且在50℃下實施該反應過夜。藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈淡黃色固體之終產物(53 mg, 75%產率)。MS (apci) m/z =443.1 (M+H)。

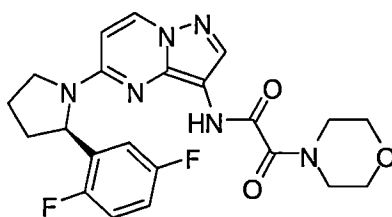
實例102



N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙醯胺

藉由與實例97中所述相同之方法用(S)-吡咯啉-3-醇取代二甲胺來製備，且在環境溫度而非回流下將該反應實施1小時。藉由逆相管柱層析用5-55%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈淡黃色固體之終產物(54 mg, 75%產率)。MS (apci) $m/z=457.2$ (M+H)。

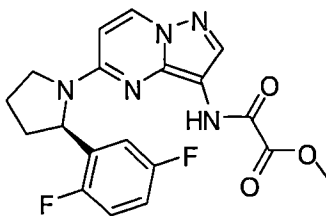
實例103



(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-嗎啉基-2-側氧基乙醯胺

藉由與實例97中所述相同之方法用嗎啉取代二甲胺來製備，且在50℃下將該反應實施1小時。藉由逆相管柱層析用5-60%乙腈/水實施洗脫來純化粗製產物以生成呈淡黃色固體之終產物(52 mg, 72%產率)。MS (apci) $m/z=457.1$ (M+H)。

實例104

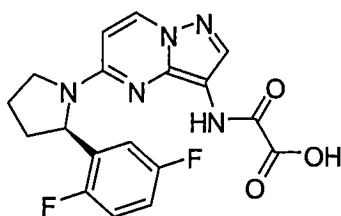


(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-側氧基乙酸甲酯

首先在冰水浴中冷卻(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(製備B；250 mg, 0.7928 mmol)及DIEA(0.2071 mL,

1.189 mmol)之DCM(5 mL, 0.7928 mmol)溶液，隨後向該反應物中逐滴添加2-氯-2-側氧基乙酸甲酯(0.07657 mL, 0.8325 mmol)。移除冰浴並在環境溫度下將反應物攪拌約10分鐘以完成反應。用10%檸檬酸(水溶液)洗滌反應物。用DCM反洗水層。用1:1水/鹽水洗滌合併的有機層，將其乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由氧化矽層析用EtOAc/己烷(1:1至2:1)實施洗脫來直接純化粗製油殘餘物，生成呈淡黃色泡沫狀粉末之終產物(270 mg, 85%產率)。MS (apci) $m/z=402.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。

實例105



(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基)-2-側氧基乙酸

將(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基胺基)-2-側氧基乙酸甲酯(實例104；100 mg, 0.249 mmol)溶解於THF：MeOH：水(2:2:1, 1 mL)之混合物溶劑中，之後添加LiOH-H₂O(31.4 mg, 0.747 mmol)。在環境溫度下將反應物攪拌10分鐘以完成反應。將反應物濃縮、再溶解於水(20 mL)中並用6 N HCl酸化。將沈積物經真空過濾，用水、庚烷沖洗，並在高真空下乾燥，得到呈精細淡黃色粉末之終產物(50 mg, 52%產率)。MS(負離子apci) $m/z=386.1$ ($\text{M}-\text{H}$)。

【符號說明】

無

I639605

發明摘要

※ 申請案號：105143120(由103132675分割)

※ 申請日：098/10/21

 ※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01)

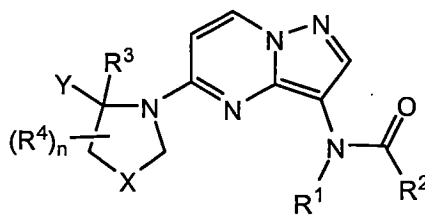
【發明名稱】

作為TRK激酶抑制劑之經取代吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

 SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUNDS
 AS TRK KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於一種式I化合物：

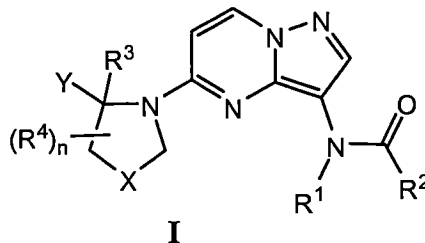


I

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y及n具有說明書中所給出之含義，該化合物係Trk激酶之抑制劑且可用於治療可用Trk激酶抑制劑治療之疾病。

【英文】

Compounds of Formula I:



I

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y and n have the meanings given in the specification, are inhibitors of Trk kinases and are useful in the treatment of diseases which can be treated with a Trk kinase inhibitor.

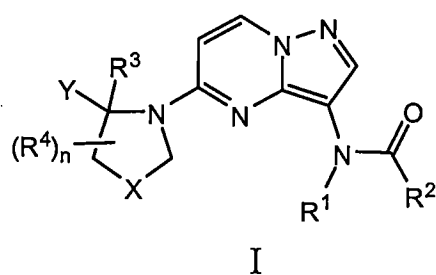
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

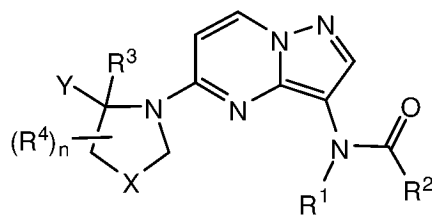
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式I之化合物，



I，

其中該式I之化合物係三氟乙酸鹽、硫酸鹽或鹽酸鹽，其中：

R^1 係H或(1-6C烷基)；

R^2 係 NR^bR^c ；

NR^bR^c 形成5至6員雜環，其具有氮作為環雜原子且視情況具有選自N、O及 SO_2 之第二環雜原子或基團，其中該由 NR^bR^c 形成之雜環視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基取代：OH、F、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2Et 、 $NHCO_2C(CH_3)_3$ 、 CF_3 、甲基、乙基、異丙基、 $CO_2C(CH_3)_2$ 及側氧基；

Y係視情況經一或多個獨立選自鹵素、(1-4C)烷氧基、 CF_3 及 CHF_2 之取代基取代的苯基；

X係 $-CH_2-$ ；

R^3 係H或(1-4C烷基)；

各 R^4 係獨立選自鹵素、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、 NH_2 、 $NH(1-4C)$ 烷基及 CH_2OH ；且

n係0、1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中Y係視情況經一或兩個鹵素原子取代之苯基。
3. 如請求項2之化合物，其中Y係視情況經一或兩個氟原子取代之苯基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中n係0或1。
5. 如請求項1或2之化合物，其中R³係氫。
6. 如請求項1或2之化合物，其中R¹係氫。
7. 如請求項1或2之化合物，其中該式I之化合物係選自由以下化合物所組成之群之三氟乙酸鹽、硫酸鹽或鹽酸鹽：

(R)-N-(5-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3,4-二羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(S)-4-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-異丙基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-乙基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

基)-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺；

(S)-4-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨基甲醯基)-2-甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-甲醯胺鹽酸鹽；

(S)-N-(5-((R)-2-(3-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-二氟甲基)-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(R)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；

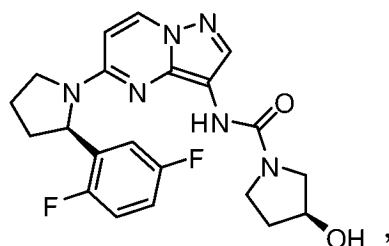
(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺；

(S)-N-(5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基六氫吡啶-1-甲醯胺；及

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺。

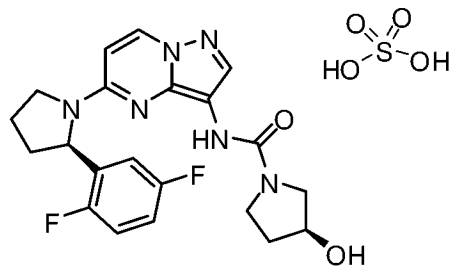
8. 如請求項1-3中任一項之化合物，其為硫酸鹽。

9. 一種(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺化合物：



其係三氟乙酸鹽、硫酸鹽或鹽酸鹽。

10. 如請求項9之化合物，其中該化合物係：



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基吡咯啶-1-甲酰胺硫酸鹽。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。