I618703

(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 I618703 B

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：101146036 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D403/12 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D498/08 (2006.01)*
A61K31/416 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/438 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/46 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/5386 (2006.01)*
A61K31/551 (2006.01) *A61K31/553 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/09 歐洲專利局 11192871.9
2012/10/10 歐洲專利局 12187931.6

(71)申請人：吉斯藥品公司 (義大利) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
義大利

(72)發明人：范 尼爾 莫尼克 巴迪 VAN NIEL, MONIQUE BODIL (NL)；雷 尼古拉斯 查爾斯 RAY, NICHOLAS CHARLES (GB)；歐卡拉茲 莉蓮 ALCARAZ, LILIAN (FR)；潘秋 特禮 艾倫 PANCHAL, TERRY AARON (GB)；詹寧斯 安德魯 史帝芬 羅伯特 JENNINGS, ANDREW STEPHEN ROBERT (GB)；亞曼尼 艾莉莎貝塔 ARMANI, ELISABETTA (IT)；克里蘭 安德魯 彼得 CRIDLAND, ANDREW PETER (GB)；赫爾利 克里斯托弗 HURLEY, CHRISTOPHER (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：
TW 101146029

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 612 頁

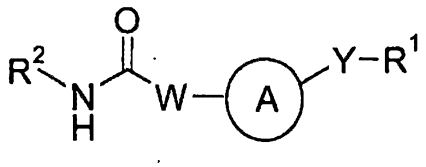
(54)名稱

激酶抑制劑

KINASE INHIBITORS

(57)摘要

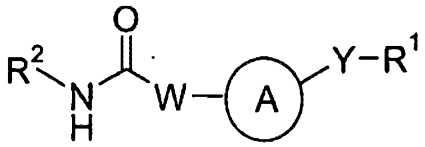
式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中 R^2、W、A、Y 及 R^1 係如說明書中定義，其乃 p38 MAPK 抑制劑，可用作為治療尤其是呼吸道疾病之抗發炎劑。

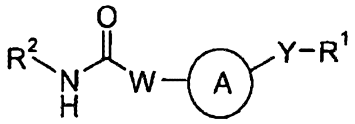
Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof :



(I)

wherein R^2, W, A, Y and R^1 are as defined in the specification, are p38 MAPK inhibitors, useful as anti-inflammatory agents in the treatment of, inter alia, diseases of the respiratory tract.

特徵化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於p38 MAPK抑制劑，可用於治療呼吸道疾病等作為抗發炎劑的化合物及組成物。

【先前技術】

有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)係組成一個藉雙重磷酸化而活化其基質的一個脯胺酸導向絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。共有四種已知的人類p38 MAP激酶異構物，亦即p38α、p38β、p38γ及p38δ。p38激酶，也稱做細胞激素抑制抗發炎藥結合蛋白質(CSBP)、壓力活化蛋白質激酶(SAPK)及RK，係負責磷酸化(Stein等人, Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298)及活化轉錄因子(諸如ATF-2、MAX、CHOP及C/ERPb)以及其他激酶(諸如MAPKAP-K2/3或MK2/3)，且本身係藉物理壓力及化學壓力(例如紫外線、滲透壓壓力)、發炎前細胞激素及細菌性脂多醣(LPS)(Herlaar E. & Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447)而活化。已經顯示P38磷酸化產物媒介發炎性細胞激素的製造，包括腫瘤壞死因子α(TNFα)及介白素-(IL)-1及環氧合酶-2(COX-2)。也已知IL-1及TNFα刺激其他發炎前細胞激素諸如IL-6及IL-8的製造。

IL-1及TNFα為由多種細胞諸如單核細胞及巨噬細胞製造的生物物質。已經證實IL-1媒介多種被認為對免疫調節及其

他生理狀況，諸如發炎之相當重要的生物活性(例如Dinarello等人, Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51)。TNF(特別為TNFα)的製造過量或未經調節係與媒介或惡化多種疾病有關連，TNF一般被認為可引發或促成發炎效應。IL-8為由數種類型的系統包括單核細胞、纖維母細胞、內皮細胞、及角質細胞所製造的趨化因子。IL-8從內皮細胞的製造係受IL-1、TNF、或脂多醣(LPS)誘導。IL-8刺激活體外的多項功能。已經顯示具有針對嗜中性細胞、T淋巴細胞及嗜鹼性細胞的化學引誘性質。IL-8產量的增高也是活體內嗜中性細胞被化學引誘至發炎部位的原因。

透過p38的信號轉導的抑制作用，除了前述IL-1、TNF及IL-8外，也要求數種額外發炎前蛋白質(例如IL-6、GM-CSF、COX-2、膠原蛋白酶及層分解素(stromelysin))的合成及/或活化，預期為免疫系統過度活化及破壞性活化調節上的高度有效機轉。此項預期係受針對p38激酶抑制劑描述的強力且多樣化抗發炎活性證實(Badger等人, J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453-1461；Griswold 等人, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-229)。更明確言之，已經描述p38激酶抑制劑為類風濕性關節炎治療上的強力作用劑。除了p38活性與慢性發炎及關節炎間的關聯之外，也有資料指示p38於呼吸道疾病特別為慢性阻塞性肺病(COPD)及氣喘的病因上扮演某種角色。壓力刺激(包括菸草的煙、感染

或氧化產物)可能造成肺臟環境內部發炎。p38抑制劑已經顯示抑制LPS及卵白蛋白誘生呼吸道TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-4、IL-5及IL-13(Haddad等人, Br. J. Pharmacol., 2001, 132(8), 1715-1724；Underwood等人, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902；Duan等人, 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578；Escott等人 Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176；Underwood等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293 281-288)。此外，於LPS、臭氧或香菸煙霧動物模型中顯示顯著抑制嗜中性血球的增多及MMP-9的釋放。也有顯著臨床前期資料強調p38激酶的抑制的潛在效果可能與肺臟有關(Lee等人, Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200)。如此，p38活化之治療性抑制對呼吸道發炎的調節上相當重要。

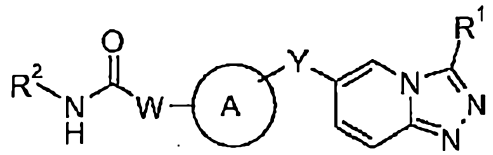
p38MAPK途徑在多種疾病中的關連性已經由P. Chopra等人綜論(Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425)。本發明化合物被認為可用於治療p38媒介的疾病諸如：慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘、慢性或急性支氣管縮窄、支氣管炎、急性肺損傷及支氣管擴張、肺動脈高壓、結核病、肺癌、一般性發炎(例如發炎性腸病)、關節炎、神經發炎、疼痛、發燒、纖維變性病、肺病症及疾病(例如高氧肺泡損傷)、心血管病、缺血後再灌流傷害及充血性心臟衰竭、心肌病、中風、缺血、再灌流傷害、腎再灌流

傷害、腦水腫、神經瘤及腦瘤、神經退化病症、中樞神經系統病症、肝病及腎炎、胃腸病況、潰瘍病、克隆氏症、眼病、眼科病況、青光眼、眼組織的急性傷害及眼球外傷、糖尿病、糖尿病性腎病變、皮膚相關病況、因發炎所引起的肌痛、流行性感冒、內毒性休克、毒性休克症候群、自體免疫病、植體排斥、骨質再吸收病、多發性硬化、乾癬、濕疹、女性生殖系統病症、病理(但非惡性)病況，諸如血管瘤、鼻咽之神經纖維瘤、及骨質之無血管壞死、良性及惡性腫瘤/贅生物包括癌症、白血病、淋巴瘤、系統性紅斑性狼瘡(SLE)、血管新生包括贅生物、出血、凝血、輻射傷害、及/或腫瘤轉移。活性TNF的慢性釋放可能引發惡病質及厭食，TNF可能致命。TNF也暗示涉及傳染病。此等傳染病例如包括瘧疾、分枝桿菌感染及腦膜炎。此等疾病也包括病毒性感染諸如HIV、流行性感冒病毒、及疱疹病毒，包括單純疱疹病毒-1型(HSV-1)、單純疱疹病毒2型(HSV-2)、細胞巨病毒(CMV)、帶狀疱疹病毒(VZV)、伊斯坦-巴爾病毒(EB病毒)、人類疱疹病毒-6(HHV-6)、人類疱疹病毒-7(HHV-7)、人類疱疹病毒-8(HHV-8)、假性狂犬病及鼻氣管炎等。

已知之P38激酶抑制劑已經由G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes等人(Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez等人(Expert Opinions on Therapeutics Patents,

2005, 15, 801-816) and L. H. Pettus & R. P. Wurtz(Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467)所綜論。含有三唑并吡啶部分的P38激酶抑制劑為技藝界所已知，例如參考WO 07/091152、WO 04/072072、WO 06/018727。

國際專利申請案WO 2010/094956揭示式(I)三唑并吡啶衍生物作為p38 MAP激酶抑制劑：



(I)

於此種化合物中，A表示選擇性地經取代之二價伸芳基、伸雜芳基、含5或6個環原子之(C_3-C_6)二價伸環芳基或伸哌啶基。

該等化合物據稱可用作為治療呼吸道疾病的抗發炎劑。

本發明之目的係識別新穎強力p38有絲分裂原活化蛋白質激酶抑制劑，可用於呼吸道發炎及阻塞疾病的治療。

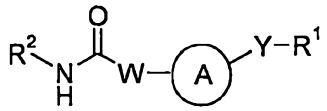
本發明之另一目的係識別強力p38有絲分裂原活化蛋白質激酶抑制劑，其顯示對吸入性投予而有效治療呼吸道阻塞性或發炎性疾病的適當發展輪廓。須瞭解此種輪廓藉由調節特定性質而可以多種不同方式達成；舉例言之，藉由投予低有效劑量的藥物，如此限制其副作用，或透過在肺臟的長期作用時間可減低投予頻率而達成此項輪廓。

【發明內容】

本發明化合物為p38有絲分裂原活化蛋白質激酶抑制劑治療應用，用於發炎性疾病，特別為過敏性及非過敏性呼吸道疾病，更特別為阻塞性或發炎性呼吸道疾病諸如慢性阻塞性肺病(「COPD」)及氣喘的治療。因此特別適合用於經鼻或經口吸入之肺臟藥物遞送。

【實施方式】

依據本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中：

W為選自N或O之雜原子，其中N係經以氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_5環烷基取代；

Y係選自於由下列所組成之組群：基團-$S(O)_p$-其中p為0、1或2；基團-$O(CR^3R^4)_n$-；基團-$(CR^5R^6)_n$-；基團-NR^7-；基團-OC(O)-；基團-OC(O)NH-；及基團-OC(O)O-；。

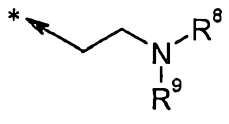
R^3、R^4、R^5及R^6各自獨立地為氫、氟或C_1-C_6烷基；或R^3及R^4、或R^5及R^6分別地可與其附接的碳原子一起形成選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、羥基或鹵原子取代之3員至6員飽和碳環系單環；

n為0、1、2或3；

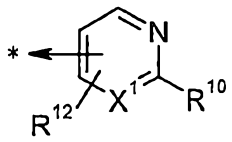
R^7為氫、C_1-C_6烷基、或C_3-C_7環烷基，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷

基、羥基、氰基或鹵原子取代；

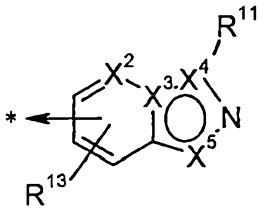
R^1為選自(IIa)至(IIc)之基團；



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8及R^9各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，或R^8及R^9可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或稠和或螺雙環系選擇性地含有一額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基取代；其中此等C_1-C_6烷基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基或鹵原子取代；

X^1、X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地為碳原子、氮原子、基團-(CH)-或基團-NH-；使得其各項組合形成芳香環系；

R^{10}係選自於包含下列之一組群：氫、-CN、-NR^AR^B、-N(R^C)(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)C(O)NR^AR^B、-C(O)NR^AR^B、

-$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6 伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$S(O)_2N(R^AR^B)$、-$N(R^C)S(O)_2R^D$、-$N(R^C)C(O)R^C$、-OR^C、-SR^C、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)-、及C_3-C_7雜環烷基甲醯基；其中於前文列舉的基團中之此等C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、-(C_3-C_7伸環烷基)-、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基部分中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基或鹵原子取代；

R^{11}係鍵接至X^4且係選自於包含下列之一組群：

氫；-CN；C_1-C_6烷基其係經以選自-CN、-OR^C、-SR^C、鹵原子中之一基團取代；C_3-C_6環烷基其係經以選自C_1-C_4烷基、-CN、-OR^C、-SR^D、鹵原子中之一基團取代；-NR^AR^B、

-N(R^C)(C_2-C_6 伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)(C_3-C_7 伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_1-C_6 伸烷基)-NR^AR^B、-(C_3-C_7 伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6 伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7 伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)、-C(O)N(R^AR^B)、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6 伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-O-(C_3-C_7 伸環烷基)-OR^D、-S-(C_2-C_6 伸烷基)-OR^D、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)$S(O)_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)$S(O)_2$-(C_3-C_7 伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6 伸烷基)-OR^D、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)$S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-N(R^C)$S(O)_2$-(C_3-C_7 伸環烷基)-OR^D、-$S(O)_2$N(R^AR^B)、-N(R^C)$S(O)_2R^D$、-N(R^C)C(O)R^C、-OR^C、-SR^C、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)(C_3-C_6環烷基)、及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基；其中於前文列舉的基團中之此等C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷

基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、-(C_3-C_7伸環烷基)-、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基部分中之任一者可選擇性地經以一、二或三個獨立自選自於由下列所組成的該組群中之基團R^{25}取代：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；或

R^{11}係鍵接至X^4且為苯基或5員或6員單環雜芳基，其中此等苯基或5員或6員單環雜芳基係經以選自於由下列所組成的該組群中之一基團取代：C_1-C_6烷基其係經以基團-CN取代；C_3-C_6環烷基其係經以選自下列中之一基團取代：-CN、-OR^C、-SR^C或鹵原子；-N(R^C)(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、

-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2R^D$、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)(C_3-C_6環烷基)、及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基；其中於前文列舉的基團中之此等C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、-(C_3-C_7伸環烷基)-、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基部分中之任一者可選擇性地經以一、二或三個獨立自選自於由下列所組成的該組群中之基團R^{25}取代：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；

R^A及R^B於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；或者，R^A及R^B可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和雜環單環系或雙環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^D、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和雜環單環或雙環係選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮

原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；及/或R^A及R^B可鏈接至其所連結的該氮所鏈接的基團之-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-或-(C_3-C_7伸環烷基)-部分的一個碳原子而形成至多含6個環原子的一飽和環；

R^C於各次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；

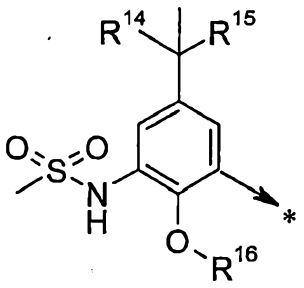
R^D於各次出現時獨立地為氫、-CH_3或-C_2H_5；

R^{12}及R^{13}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、或鹵原子；

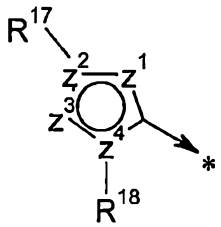
A為含5、6或7個環原子之二價伸環烷基；該伸環烷基環係附接至W及Y，且係稠合至苯基環或含5或6個環原子的單環雜芳基，此等苯基環或雜芳基環係選擇性地經以基團R^{24}取代；

R^{24}於各次出現時獨立地選自於由下列所組成之組群：C_1-C_6烷基、鹵原子及氰基；

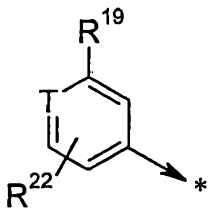
R^2為式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、或(IIId)之基團：



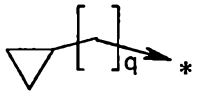
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

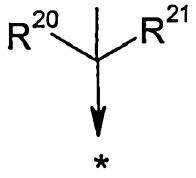
其中

R^{14}係選自於由下列所組成之組群：-F、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-CH_2OH$、$-CH_2OMe$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SCH_3$及$-SC_2H_5$；

R^{15}及R^{16}係獨立地為$-CH_3$或$-C_2H_5$；

R^{17}係選自於由下列所組成之組群：孤電子對、氫、$-CF_3$、$-NR^ER^F$、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基或雜芳基，其中此等-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基或雜芳基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、或鹵原子取代；或

R^{17}為式(IV)基團



(IV)

其中

R^{20}係選自於由下列所組成之組群：-F、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-CH_2OH$、$-CH_2OMe$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SCH_3$及$-SC_2H_5$；

R^{21}為$-CH_3$或$-C_2H_5$；

或

如上定義的R^{20}及R^{21}可與其附接的碳原子一起形成一個飽和3員至7員單環系環；

R^E及R^F各自獨立地為選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、$-OR^G$、-CN或鹵原子取代之C_1-C_6烷基；或者，R^E及R^F也可

與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環雜環系或雙環雜環系，其係選擇性地經以一或多個-OR^G、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^G、-CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和單環雜環系或雙環雜環系環選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代；

R^G為氫、-CH_3或-C_2H_5；

R^{18}係選自於由下列所組成之組群：孤電子對、氫、芳基、雜芳基、-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、-(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)；其中此等芳基、雜芳基、-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以下列基團取代：-CN、-OH、鹵原子、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_3-C_6環烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_3-C_6環烷基)、-NR^HR^J、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)$(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-S-(C_2-C_6伸烷

基)-NR^HR^J、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)C(O)$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)C(O)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)C(O)N(R^HR^J)$、-$C(O)N(R^HR^J)$、-$N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)C(O)N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$S(O)_2N(R^HR^J)$、-$N(R^L)S(O)_2R^L$、-$N(R^L)C(O)R^L$、OR^L、SR^L、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)；其中於上列基團中之此等C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、-(C_3-C_7伸環烷基)-、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)部分中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^L或鹵原子取代；

R^H及R^J於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；

或者，R^H及R^J也可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環雜環系或雙環雜環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^M、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；及其中該5員至11員飽和單環雜環系或雙環雜環系選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；

及/或R^H及R^J可鏈接至其連結的該氮所鏈接的基團之-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-或-(C_3-C_7伸環烷基)-部分的一個碳原子而形成至多6個環原子的一個飽和環；

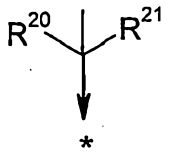
R^L於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；

R^M為於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團羥基、-CN或鹵原子取代；

z^1、z^2、z^3、及z^4係獨立地選自於由下列所組成之組群：C、N、S、O、基團-CH-、及基團-NH-，於此種組合中結果所形成的環為芳香系；

R^{19}係選自於由下列所組成之組群：氫、$-CF_3$、$-NR^ER^F$、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基及雜芳基，其中此等-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基及雜芳基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基或鹵原子取代；或

R^{19}為通式(V)之基團



(V)

其中R^{20}、R^{21}、R^E及R^F係如前文定義；

T為-N=或-CR^{23}=；

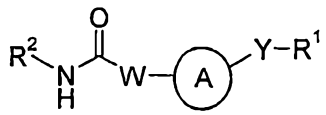
R^{23}為H、鹵原子、$-CH_3$、或-CN；

R^{22}為H、鹵原子、$-CH_3$、或-CN；

q為0、1、2或3；

但限制條件為當Y為基團-$O(CR^3R^4)_n$-，n為1及R^{10}為-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$、-$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、或-$N(R^C)C(O)R^C$時，則X^1為氮。

於一個具體例中，提供一種式(IP)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(IP)

其中：

W為選自N或O之雜原子，其中N係經以氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_5環烷基取代；

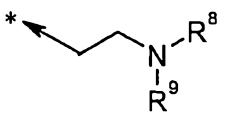
Y係選自於由下列所組成之組群：基團-$S(O)_p$-其中p為0、1或2；基團-$O(CR^3R^4)_n$-；基團-$(CR^5R^6)_n$-；基團-NR^7-；基團-OC(O)-；基團-OC(O)NH-；及基團-OC(O)O-；

R^3、R^4、R^5及R^6各自獨立地為氫、氟或C_1-C_6烷基；或R^3及R^4、或R^5及R^6分別地可與其附接的碳原子一起形成選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、羥基或鹵原子取代之3員至6員飽和碳環系單環；

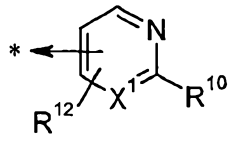
n為0、1、2或3；

R^7為氫、C_1-C_6烷基、或C_3-C_7環烷基，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、氰基或鹵原子取代；

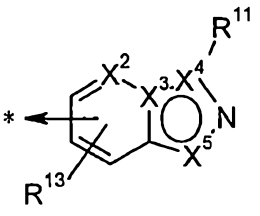
R^1為選自(IIa)至(IIc)之基團；



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8及R^9各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，或R^8及R^9可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或稠和或螺雙環系選擇性地含有一額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基取代；其中此等C_1-C_6烷基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基或鹵原子取代；

X^1、X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地為碳原子、氮原子、基團-(CH)-或基團-NH-；使得其各項組合形成芳香環系；

R^{10}係選自於包含下列之一組群：氫、-CN、-NR^AR^B、-$N(R^C)(C_2$-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)(C_3$-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)$C(O)NR^AR^B、-C(O)NR^AR^B、-$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、

-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-$S(O)_2N(R^AR^B)$、-$N(R^C)S(O)_2R^D$、-$N(R^C)C(O)R^C$、-OR^C、-SR^C、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)(C_3-C_6環烷基)-、及C_3-C_7雜環烷基甲醯基；其中此等伸烷基、伸環烷基、雜環烷基、雜環烷基-(C_1-C_6烷基)、雜環烷基-(C_3-C_6環烷基)及雜環烷基甲醯基中之任一者可選擇性地經以一個基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基或鹵原子取代；

R^{11}係鍵接至X^4且係選自於包含下列之一組群：

氫；-CN；C_1-C_6烷基其係經以選自-CN、-OR^C、-SR^C、鹵原子中之一基團取代；C_3-C_6環烷基其係經以選自C_1-C_4烷基、-CN、-OR^C、-SR^D、鹵原子中之一基團取代；-NR^AR^B、-$N(R^C)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)$(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、

-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)、-C(O)N(R^AR^B)、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-S(O)$_2$N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-S(O)$_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-N(R^C)S(O)$_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-S(O)$_2$N(R^AR^B)、-N(R^C)S(O)$_2R^D$、-N(R^C)C(O)R^C、-OR^C、-SR^C、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)(C_3-C_6環烷基)、及(C_3-C_7雜環烷基)甲醯基；其中此等伸烷基、伸環烷基、雜環烷基、雜環烷基-(C_1-C_6烷基)、雜環烷基-(C_3-C_6環烷基)及雜環烷基甲醯基中之任一者可選擇性地經以一個基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；或

R^{11}係鍵接至X^4且為苯基或5員或6員單環雜芳基，其中此等苯基或5員或6員單環雜芳基係經以選自於由下列所組成的該組群中之一基團取代：C_1-C_6烷基其係經以基團-CN取代；C_3-C_6環烷基其係經以選自下列中之一基團取代：-CN、

$-OR^C$、$-SR^C$或鹵原子；$-N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-O-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-S-(C_2-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-S-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-OR^D$、$-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-OR^D$、$-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-O-(C_3-C_7$伸環烷基$)-OR^D$、$-S-(C_3-C_7$伸環烷基$)-OR^D$、$-N(R^C)S(O)_2-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)S(O)_2-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-S(O)_2N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷基$)-OR^D$、$-S(O)_2N(R^C)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-OR^D$、$-N(R^C)S(O)_2-(C_2-C_6$伸烷基$)-OR^D$、$-N(R^C)S(O)_2-(C_3-C_7$伸環烷基$)-OR^D$、$-N(R^C)S(O)_2R^D$、$-(C_3-C_7$雜環烷基$)$、$(C_5-C_7$雜環烷基$)-(C_1-C_6$烷基$)$、$(C_5-C_7$雜環烷基$)(C_3-C_6$環烷基$)$、及$(C_3-C_7$雜環烷基$)$甲醯基；其中此等伸烷基、伸環烷基、雜環烷基、雜環烷基$-(C_1-C_6$烷基$)$、雜環烷基$-(C_3-C_6$環烷基$)$及雜環烷基甲醯基中之任一者可選擇性地經以一個基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；

R^A及R^B於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；或者，R^A及R^B可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或雙環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^D、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和單環或雙環係選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等烷基或環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；及/或R^A及R^B可鏈接至其所連結的該氮所鏈接的基團之伸烷基或伸環烷基部分的一個碳原子而形成至多含6個環原子的一飽和環；

R^C於各次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；

R^D於各次出現時獨立地為氫、-CH_3或-C_2H_5；

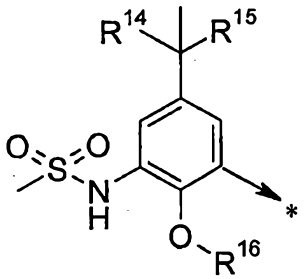
R^{12}及R^{13}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、或鹵原子；

A為含5、6或7個環原子之二價伸環烷基；該伸環烷基環係附接至W及Y，且係稠合至苯基環或含5或6個環原子的單環雜芳基，此等苯基環或雜芳基環係選擇性地經以基團R^{24}

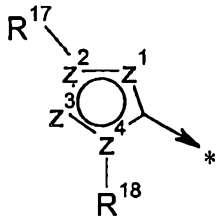
取代；

R^{24}於各次出現時獨立地選自於由下列所組成之組群：C_1-C_6烷基、鹵原子及氰基；

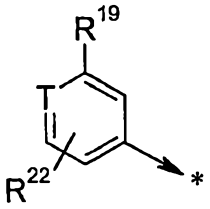
R^2為式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、或(IIId)之基團：



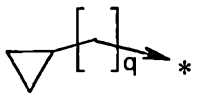
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

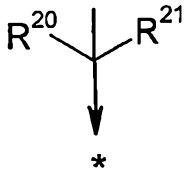
其中

R^{14}係選自於由下列所組成之組群：-F、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-CH_2OH$、$-CH_2OMe$、及$-CF_2CF_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SCH_3$及$-SC_2H_5$；

R^{15}及R^{16}係獨立地為$-CH_3$或$-C_2H_5$；

R^{17}係選自於由下列所組成之組群：孤電子對、氫、$-CF_3$、$-NR^ER^F$、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基或雜芳基，其中此等環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、或鹵原子取代；或

R^{17}為式(IV)基團



(IV)

其中

R^{20}係選自於由下列所組成之組群：-F、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-CH_2OH$、$-CH_2OMe$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SCH_3$及$-SC_2H_5$；

R^{21}為$-CH_3$或$-C_2H_5$；

或

如上定義的R^{20}及R^{21}可與其附接的碳原子一起形成一個飽和3員至7員單環系環；

R^E及R^F各自獨立地為選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、$-OR^G$、-CN或鹵原子取代之C_1-C_6烷基；另外，R^E及R^F也可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或雙環系，其係選擇性地經以一或多個$-OR^G$、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、$-OR^G$、-CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和單環系或雙環系環選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等烷基或環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代；

R^G為氫、$-CH_3$或$-C_2H_5$；

R^{18}係選自於由下列所組成之組群：孤電子對、氫、芳基、雜芳基、-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)；其中此等芳基、雜芳基、烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烷基-(C_1-C_6烷基)及雜環烷基-(C_3-C_6環烷基)中之任一

者可選擇性地經以下列基團取代：-CN、-OH、鹵原子、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_3-C_6環烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_3-C_6環烷基)、-NR^HR^J、-N(R^L)(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-N(R^L)(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-N(R^L)C(O)-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-N(R^L)C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-N(R^L)C(O)N(R^HR^J)、-C(O)N(R^HR^J)、-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-N(R^L)$S(O)_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-N(R^L)$S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2$N(R^L)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2$N(R^L)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2$N(R^L)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$S(O)_2$N(R^L)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-N(R^L)$S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-N(R^L)$S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$S(O)_2$N(R^HR^J)、-N(R^L)$S(O)_2R^L$、-N(R^L)C(O)R^L、OR^L、SR^L、

-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)；其中此等烷基、環烷基、伸烷基、伸環烷基、雜環烷基、雜環烷基-(C_1-C_6烷基)、及(雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代；

R^H及R^J於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；或者，R^H及R^J也可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或雙環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^M、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；及其中該5員至11員飽和單環系或雙環系選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等烷基或環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；及/或R^H及R^J可鏈接至其連結的該氮所鏈接的基團之伸烷基或伸環烷基部分的一個碳原子而形成至多6個原子的一個飽和環；

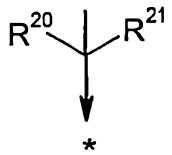
R^L於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、-OR^M、-CN或鹵原子取代；

R^M為於各次出現時係獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基係選擇性地經以基團羥基、-CN或鹵原子取代；

z^1、z^2、z^3、及z^4係獨立地選自於由下列所組成之組群：C、N、S、O、基團-CH-、及基團-NH-，於此種組合中結果所形成的環為芳香系；

R^{19}係選自於由下列所組成之組群：氫、$-CF_3$、$-NR^ER^F$、-(C_3-C_7環烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)、芳基及雜芳基，其中此等環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基或鹵原子取代；或

R^{19}為通式(V)之基團



(V)

其中R^{20}、R^{21}、R^E及R^F係如前文定義；

T為-N=或$-CR^{23}$=；

R^{23}為H、鹵原子、$-CH_3$、或-CN；

R^{22}為H、鹵原子、$-CH_3$、或-CN；

q為0、1、2或3；

但限制條件為當Y為基團$-O(CR^3R^4)_n-$，n為1及R^{10}為$-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)-(C_3-C_7$伸環烷基$)-NR^AR^B$、$-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$、$-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6$伸烷

基)-NR^AR^B、-$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、或-$N(R^C)C(O)R^C$時，則X^1為氮。

於另一態樣中，本發明包括包含本發明化合物連同一或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑之醫藥組成物。特佳為適用於吸入用於肺臟投藥的組成物。

於另一態樣中，本發明包括本發明化合物用於治療可從p38 MAP激酶活性的抑制獲益之疾病或病況。阻塞性或發炎性呼吸道疾病的治療為較佳用途。全部形式的阻塞性或發炎性呼吸道疾病潛在皆可使用本發明化合物治療，特別是阻塞性或發炎性呼吸道疾病，係選自於由下列所組成之組群中之成員：慢性嗜伊紅性肺炎、氣喘、COPD、包括慢性支氣管炎的COPD、肺氣腫或與COPD有關或無關的呼吸困難、以不可逆性進行性呼吸道阻塞為特徵的COPD、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、其他藥物治療後呼吸道過度反應性惡化及與肺動脈高壓相關聯的呼吸道疾病、慢性發炎病包括囊性纖維化、支氣管擴張及肺纖維變性(特發性)。當p38激酶抑制劑局部投予肺臟(例如藉吸入或鼻內遞送)或透過系統性途徑(例如口服、靜脈、及皮下遞送)投藥時預期產生功效。

[術語]

如此處使用，「鹵素」或「鹵原子」等詞包括氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

如此使用，「C_x-C_y烷基」一詞其中x及y為整數，表示含有

x至y個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。如此，例如，當x為1及y為6時，該術語包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基及正己基。

如此使用，「C_x-C_y鹵烷基」一詞係其如上「C_x-C_y烷基」其中一或多個氫原子係經以一或多個鹵原子置換。

如此使用，「C_x-C_y羥基烷基」一詞係其如上「C_x-C_y烷基」其中一個氫原子係經以一個羥基置換。

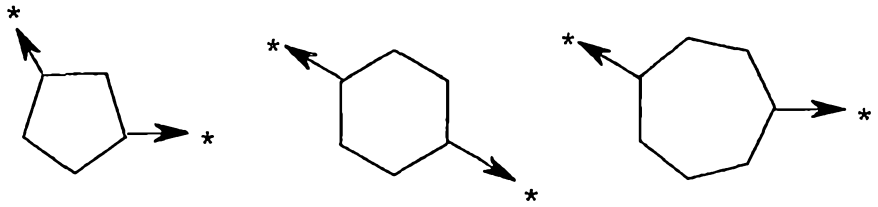
如此處使用，「C_x-C_y伸烷基」一詞其中x及y為整數表示共有兩個不飽和價之C_x-C_y烷基，諸如二價亞甲基。

如此處使用「碳環系」一詞係指含至多16個環原子之一環、二環或三環基團，全部環原子皆為碳且包括芳基及環烷基。

如此處使用「C_z-C_k環烷基」一詞其中z及k為整數，係指含z至k個碳原子之單環飽和碳環基且包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。包含於「C_z-C_k環烷基」一詞範圍內者為同一個碳原子上具有兩個不飽和價鍵的基團，該兩個不飽和價鍵將藉由置換位在同一個碳上的兩個氫原子而鍵接至任何C_x-C_y烷基、C_x-C_y伸烷基、C_z-C_k環烷基、C_z-C_k伸環烷基、C_z-C_k雜環烷基、C_z-C_k雜環烷基C_x-C_y烷基、C_z-C_k雜環烷基C_z-C_k環烷基或(C_z-C_k)雜環烷基甲醯基。於此等情況下，此種基團連同其鍵接的C_x-C_y烷基、C_x-C_y伸烷基、C_z-C_k環烷基、C_z-C_k伸環烷基、C_z-C_k雜環烷基、

C_z-C_k雜環烷基C_x-C_y烷基、C_z-C_k雜環烷基C_z-C_k環烷基或(C_z-C_k)雜環烷基甲醯基一起形成偕-二取代系統或螺系統。

「C_z-C_k伸環烷基」一詞係指不同的環碳原子上具有兩個不飽和價之C_z-C_k環烷基如下：



如此處使用，非限制性術語「芳基」係指一環或二環碳環系芳香族基團，且包括具有兩個單環碳環系芳香環藉共價鍵而直接鏈接的基團。此等基團例如為苯基、聯苯基及萘基。

如此處使用，非限制性術語「雜芳基」係指含有一或多個選自S、N及O之雜原子的一環或二環芳香族基團，且包括具有兩個此種一環系環之基團，或包括一個此種一環系環及一個一環系芳香環透過共用鍵結而稠合的基團。5,6-員雜芳基之說明性實例有：噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、及三吩基。8,10-員雜芳基之說明性實例為：苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并三唑基、吲哚基及吲唑基。

如此處使用，非限制性術語「雜環基」或「雜環系」係有

關於含有一或多個選自於S、N及O之雜原子的飽和一環、二環或三環非芳香族基團。於雙環雜環系之情況下，含括於該術語範圍內者為稠和-、螺-、及橋接-雙環系。更明確言之，「C_z-C_k雜環烷基」一詞係指單環(C_z-C_k)環烷基，其中至少一個環碳原子係由雜原子(例如N、NH、S或O)所置換。(C_z-C_k)雜環烷基之實例包括吡咯啶基、噻唑啶基、哌啡基、哌啶基、味啉基、硫味啉基。

類似地，術語「C_z-C_k伸雜環烷基」係指二價C_z-C_k雜環烷基，其中C_z-C_k雜環烷基係如前文定義。

「C_z-C_k雜環烷基C_x-C_y烷基」一詞係指如上「C_x-C_y烷基」其中一或多個氫係由一或多個「C_z-C_k雜環烷基」所置換。於如上術語「C_z-C_k雜環烷基C_x-C_y烷基」之範圍內包含下述系統，此處鏈接至「C_x-C_y烷基」中的相同碳原子的兩個氫原子係由一個「C_z-C_k雜環烷基」所置換。如此此等基團形成偕-二取代型「C_z-C_k雜環烷基C_x-C_y烷基」系，諸如1,2-二甲基-吡咯啶-2-基基團。

「C_z-C_k雜環烷基C_z-C_k環烷基」一詞係指如上「C_z-C_k環烷基」，其中一或多個氫原子係由一或多個「C_z-C_k雜環烷基」所置換。

表示法「(C_z-C_k)環烷基甲醯基」係指(C_z-C_k)環烷基-CO-基，其中基團「(C_z-C_k)環烷基」具有如上定義。

表示法「(C_z-C_k)雜環烷基甲醯基」係指(C_z-C_k)雜環烷基

-CO-基，其中基團「(C_z-C_k)雜環烷基」具有如上定義。

本發明化合物可以一或多種幾何、光學、對映異構、非對映異構及互變異構形式存在，包括但非限於順-及反-形式、E-及Z-形式、R-、S-及中間-形式、酮-形式及烯醇-形式。除非另行陳述，否則述及一種特定化合物係包括全部此等異構形式，包括外消旋混合物及其他混合物。當適合時，此等異構物可藉施用已知方法或已知方法之調整(例如層析技術及再結晶技術)而與其混合物分離。當適合時，此等異構物可藉施用已知方法(例如非對稱性合成法)之調整而製備。

全文說明書中，於結構式的定義中使用「*」指示自由基基團附接至分子其餘部分的附接點。

如此處使用，「鹽」一詞指示鹼加成鹽、酸加成鹽及銨鹽。如前文簡述，酸性之本發明化合物可形成鹽，包括醫藥上可接受之鹽，該等鹽係與下列鹼形成，諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉及氫氧化鉀；鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鈣、氫氧化鋇、及氫氧化鎂；有機鹼諸如N-甲基-D-葡萄糖胺、膽鹼參(羥甲基)胺基-甲烷、L-精胺酸、L-離胺酸、N-乙基哌啶、二苯甲基胺等。鹼性的該等本發明化合物可形成鹽包括與無機酸所形成之醫藥上可接受之鹽，例如與氫鹵酸諸如氫氯酸或氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等；及與有機酸所形成之鹽例如與乙酸、甲酸、三氟乙酸、酒石酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷

磺酸、對甲苯磺酸、苯甲酸、苯磺酸、麩胺酸、乳酸、及扁桃酸等。具有鹼性氮之該等化合物(I)也可與醫藥上可接受之抗衡離子諸如銨、氯陰離子、溴陰離子、乙酸根、甲酸根、對甲苯磺酸根、丁二酸根、半丁二酸根、萘-貳磺酸根、甲烷磺酸根、三氟乙酸根、羥基萘甲酸根等形成第四銨鹽。有關鹽類的綜論請參考Stahl 及 Wermuth之Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

預期本發明化合物可呈水合物及溶劑合物形式製造。此處包括申請專利範圍述及「本發明有關之化合物」或「本發明化合物」或「本化合物」等包括述及此等化合物之鹽、水合物及溶劑合物。「溶劑合物」一詞用於此處描述包含本發明化合物及化學計算量之一或多種醫藥上可接受之溶劑分子例如乙醇的分子錯合物。「水合物」一詞係用在當該溶劑為水時。

個別本發明化合物可呈數種多晶型形式存在且可以不同的晶體習性或共晶習性獲得，其意圖含括於「本發明化合物」一詞之定義。

化合物也可呈前藥形式投予。如此本身為活性或本身具有極少或無藥理活性之化合物衍生物當投予體內或身體上時例如可藉水解裂解而轉變成為具有期望活性之本發明化合物。此等衍生物稱作為「前藥」。有關前藥使用之額外資訊

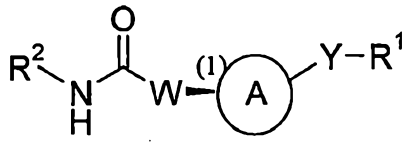
可參考Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi 及V.J. Stella)及Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987(ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association；C.S. Larsen及J. Østergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 3rd Edition, 2002, Taylor and Francis).

依據本發明之前藥，例如可使用某些熟諳技藝人士已知為「前部分」之該等部分置換存在於式(I)化合物的適當官能基而製造，例如說明於H. Bundgaard之Design of Prodrugs (Elsevier, 1985)。此等實例可為羧基(諸如-CO-O-CH_2-O-CO-tBu用於安比西林(ampicillin)之皮安比西林(pivampicillin)前藥)、醯胺(-CO-NH-CH_2-$NAlk_2$)或胺(-C(=N-O-CH_3)-NH_2)之前藥。

[本發明之具體例]

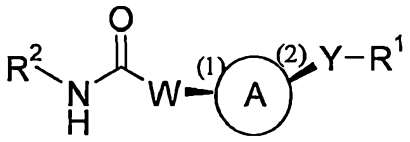
須瞭解後文對式(I)化合物描述之全部較佳基團或具體例可彼此組合也於做必要的修改後應用至如後文定義之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)或(IF)化合物。

於一個具體例中，提供式(Ia)化合物，其為如上定義之式(I)化合物，其中於環A之伸環烷基部分上的碳立體產生中心係鍵接至基團W且以號碼(1)識別如下，具有下示絕對組態：



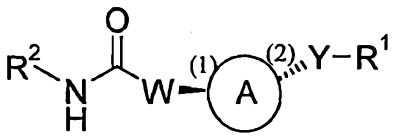
(Ia)

於另一個具體例中，提供式(Ib)化合物，其為如上定義之式(I)化合物，其中於環A之伸環烷基部分上的碳立體產生中心係鏈接至基團W及Y且分別以號碼(1)及(2)識別如下，具有下示絕對組態：



(Ib)

於又一個具體例中，提供式(Ic)化合物，其為如上定義之式(I)化合物，其中於環A之伸環烷基部分上的碳立體產生中心係鏈接至基團W及Y且分別以號碼(1)及(2)識別如下，具有下示絕對組態：



(Ic)

於一個具體例中，W為NH或O。於又一個具體例，W為NH。

於一個具體例中，Y為基團-$S(O)_p$-、基團-$O(CR^3R^4)_n$-、基團-$(CR^5R^6)_n$-、或基團-NR^7-；p為零及n為0、1或2。於另一個具體例中，Y為基團-$S(O)_p$-或基團-$O(CR^3R^4)_n$或；p為零及

n為0或1。

於又一個具體例中，Y為基團-O(CR^3R^4)$_n$-及n為0。

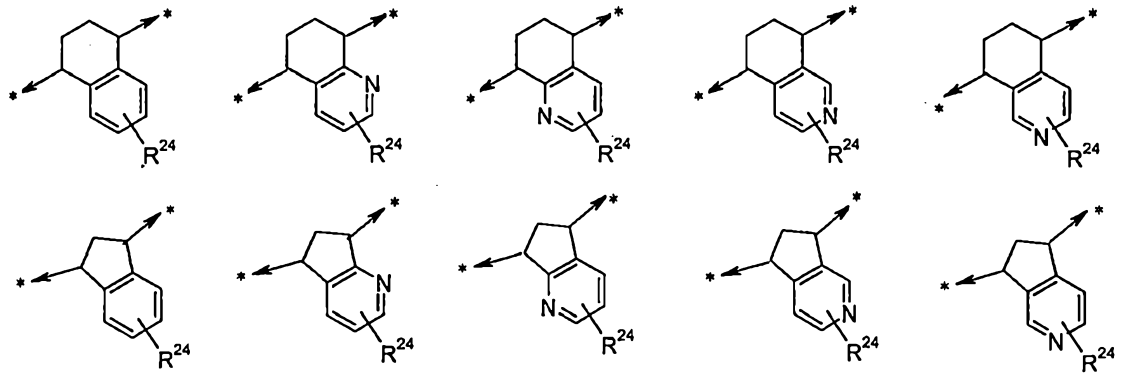
於一個具體例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自獨立地為氫、氟或C_1-C_6烷基。於另一個具體例中，R^3、R^4、R^5及R^6為氫。

於一個具體例中，R^7為氫，C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基。

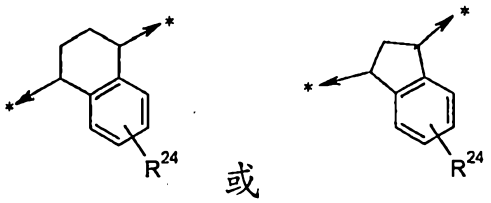
於一個具體例，R^7為氫。

於一個具體例，A為具有5或6個環原子之二價伸環烷基；該伸環烷基環係附接至W及Y，且稠合至苯基環或含5或6個環原子之單環雜芳基，及此等苯基環或雜芳基環係選擇性地經以一或二個R^{24}基取代。

於又一個具體例中，A為選自於由下列所組成之組群中之一個基團：

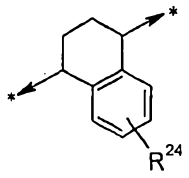


於又另一個具體例中，A為基團：



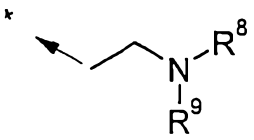
或

於一額外具體例中，A為基團：



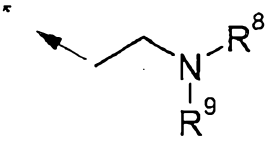
於一個具體例中，R^{24}為不存在，或若存在時，於各次出現時係獨立地選自於由下列所組成之組群：C_1-C_2烷基、-F、-Cl及氰基；於又一個具體例中，R^{24}為不存在，或若存在時，於各次出現時，獨立地為甲基或-F。於又一個具體例中，R^{24}為不存在。

於一個具體例中，R^1為式(IIa)之基團：



(IIa)

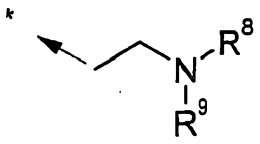
於又一個具體例中，R^1為式(IIa)之基團：



(IIa)

及R^8及R^9也可與其附接的氮原子一起形成5員至11員飽和單環系或稠合或螺雙環系，其係選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基取代，其中此等C_1-C_6烷基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基或鹵原子取代。

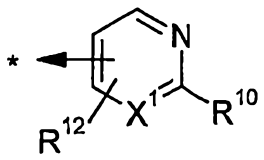
於一額外具體例中，R^1為式(IIa)之基團：



(IIa)

及R^8及R^9可與其附接的氮原子一起形成5員至7員飽和單環系選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以C_1-C_6烷基取代。於又另一個具體例中，此等飽和單環系為味啉環。

於另一個具體例中，R^1為式(IIb)之基團：



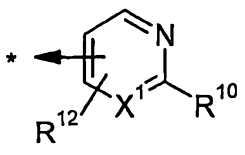
(IIb)

於一個具體例中，X^1為基團-(CH)-或氮原子。於另一個具體例中，X^1為基團-(CH)-。

於一個具體例中，R^{10}係選自於由下列所組成之組群：-CN、-C(O)N(R^AR^B)、及-N(R^C)C(O)R^C。

於一個具體例中，R^{12}為氫、C_1-C_6烷基、或鹵原子。

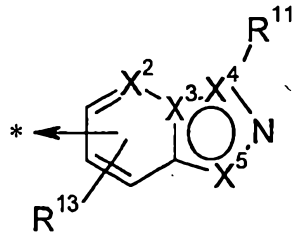
於另一個具體例中，R^1為式(IIb)之基團：



(IIb)

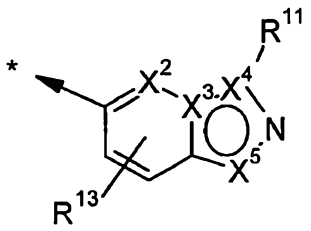
其中X^1為基團-(CH)-，R^{10}係選自於由下列所組成之組群：-CN、-C(O)N(R^AR^B)、及-N(R^C)C(O)R^C，及R^{12}為氫。

於又一個具體例中，R^1為式(IIc)之基團：

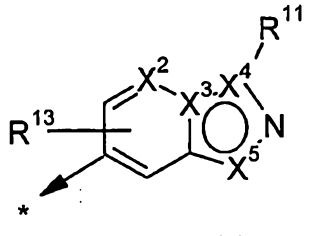


(IIc)

於一個具體例中，基團(IIc)為式(IIca)或(IIcb)之基團，其係透過如下指示的碳中之一者而連結至基團Y：

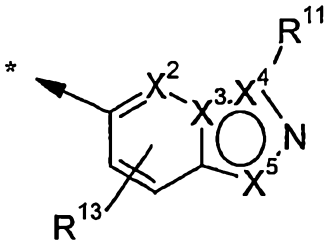


(IIca)



(IIcb)

於另一個具體例中，基團(IIc)為如前文定義之式(IIca)基團，其係透過相鄰於X_2而連結至基團Y



(IIca)

於一個具體例中，X^4為碳原子。

於一個具體例中，X^5為氮原子。

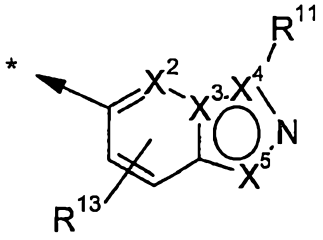
於另一個具體例中，X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子及X^2為氮。

於另一個具體例中，X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子及X^2為基團-CH-。

於另一個具體例中，X^4為碳原子，X^5為基團-CH-原子，X^3為氮原子及X^2為基團-CH-。

於一個具體例中，R^{13}為氫、C_1-C_6烷基、或鹵原子。

於又一個具體例中，基團(IIc)為如前文定義之式(IIca)基團，其係透過相鄰於X_2而連結至基團Y



(IIca)

及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫。

於一個具體例中，R^{11}係選自於包含下列之組群：$-NR^AR^B$、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)，其中此等(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)或-(C_3-C_7雜環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基或鹵原子取代。

於另一個具體例中，R^{11}係選自於包含下列之組群：$-NR^AR^B$、-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)，其中此等(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)或-(C_3-C_7雜環烷基)中之任一者可選擇性地經以一、二或三個基團R^{25}取代，該基團R^{25}係獨立地選自於包含下列之組群：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7

環烷基、羥基及鹵原子。

於另一個具體例中，R^{11}係為苯基或5員或6員單環雜芳基其係經以選自於下列之組群取代：(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)，其中此等(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)或-(C_3-C_7雜環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基或鹵原子取代。

於另一個具體例中，R^{11}係為苯基或5員或6員單環雜芳基其係經以 (C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)或-(C_3-C_7雜環烷基)取代，其中任一個(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_3-C_7雜環烷基)可選擇性地經以一、二或三個基團R^{25}取代，該基團R^{25}係獨立地選自於包含下列之組群：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子。

於一個具體例中，R^{25}為獨立地選自於由下列所組成之組群中之一、二或三個基團：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子。

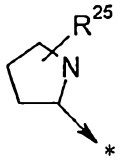
於一個具體例中，R^A及R^B於各次出現時獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代。

於另一個具體例中，R^A及R^B與其附接的氮原子可形成5員至11員飽和單環或雙環雜環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^D、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，

此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代。

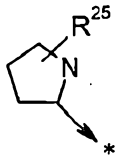
於又一個具體例中，R^A及R^B與其附接的氮原子可形成5員至11員飽和單環或雙環雜環系，其係選擇性地經以一或多個基團-OR^D、-CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和單環或雙環雜環系選擇性地含有一個額外雜原子其係為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以基團C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^D、-CN或鹵原子取代

於一個具體例中，R^{11}為基團：



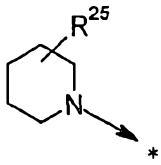
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之組群中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又一個具體例中，R^{11}為基團：



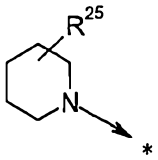
其中R^{25}表示一或二個C_1-C_6烷基取代基；及其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於一個具體例中，R^{11}為基團：



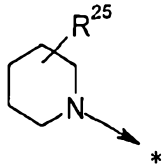
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之組群中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又一個具體例中，R^{11}為基團：



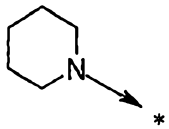
其中R^{25}表示獨立地選自於由下列所組成之組群中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又一個具體例中，R^{11}為基團：



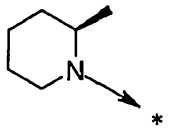
其中R^{25}表示一或二個C_1-C_6烷基取代基；及其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又一個具體例中，R^{11}為基團：



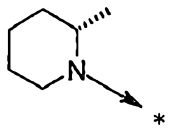
其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又一個具體例中，R^{11}為基團：



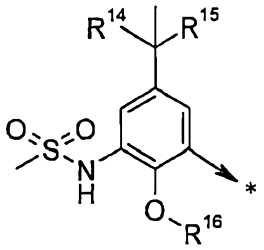
其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於又另一個具體例中，R^{11}為基團：



其中該星號係表示基團R^{11}透過X^4附接至分子其餘部分的附接點。

於一個具體例中，R^2為式(IIIa)基團：

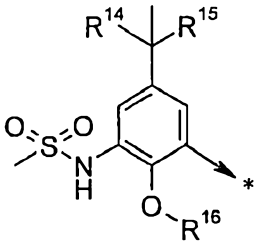


(IIIa)

於一個具體例中，R^{14}係選自於包含下列之組群：$-CH_3$、$-CH_2OH$、或$-CH_2SCH_3$；於另一個具體例中，R^{14}為$-CH_3$。

於一個具體例中，R^{15}及R^{16}獨立地為$-CH_3$或$-C_2H_5$；於另一個具體例中，R^{15}及R^{16}為$-CH_3$。

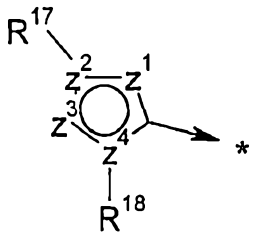
於另一個具體例中，R^2為式(IIIa)基團：



(IIIa)

R^{14}為$-CH_3$，及R^{15}及R^{16}為$-CH_3$。

於另一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



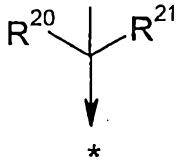
(IIIb)

；

於一個具體例中，R^{17}係選自於由下列所組成之組群：孤

電子對、氫、-CF_3、-NR^ER^F、-(C_3-C_6環烷基)、-(C_4-C_6雜環烷基)、芳基或雜芳基其中此等-(C_3-C_6環烷基)、-(C_4-C_6雜環烷基)、芳基或雜芳基中之任一者可選擇性地經以基團甲基、異丙基或鹵原子取代。於另一個具體例中，R^{17}係選自於由下列所組成之組群：孤電子對、氫、-CF_3、味啉、環己基、苯基或吡啶基。

於另一個具體例中，R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

於另一個具體例中，R^{20}係選自於由下列所組成之組群：F、-CH_3、-CH_2OH、-CH_2OMe及-CH_2SCH_3；於另一個具體例中，R^{20}係選自於由下列所組成之組群：-CH_3、-CH_2OH及-CH_2OMe。於另一個具體例中，R^{20}為-CH_3。

於一個具體例中，R^{21}為-CH_3。

於另一個具體例中，如前文定義之R^{20}及R^{21}可連同其附接之碳原子共同形成環己烷或環丙基環；於又一具體例中，如前文定義之R^{20}及R^{21}可連同其附接之碳原子一起形成環丙基環。

於一個具體例中，R^{18}為苯基或雜芳基其係選擇性地經以下列基團取代：-CN、-OH、鹵原子、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_3-C_6環烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_3-C_6環烷基)、-NR^HR^J、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷

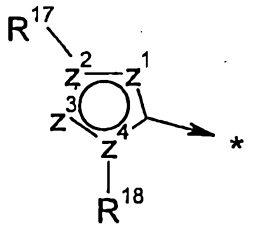
基)-NR^HR^J、-$N(R^L)$(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-S-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$、-C(O)$N(R^HR^J)$、-$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-O-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^HR^J、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^M、-$S(O)_2N(R^HR^J)$、-$N(R^L)S(O)_2R^L$、-$N(R^L)$C(O)R^L、OR^L、SR^L、-(C_3-C_7雜環烷基)、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)，其中於上列基團中之此等烷基、環烷基、伸烷基、伸環烷基、雜環烷基、雜環烷基-(C_1-C_6烷基)、雜環烷基-(C_3-C_6環烷基)及雜環烷基甲醯基部分中之

任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^L或鹵原子取代。於又一具體例中，R^{18}為經以-(C_1-C_6烷基)取代的苯基。

於一個具體例中，R^{18}為-(C_1-C_6烷基)或-(C_3-C_7環烷基)。

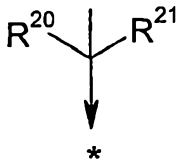
於一個具體例中，z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N；於另一個具體例中，z^1=O，z^2=C，z^3及z^4為N；於又一個具體例中，z^1=-CH-，z^2及z^3為N及z^4為-CH-；於一個額外具體例中，z^1=N，z^2為C，z^3為N及z^4為O；於又一個具體例中，z^1=N，z^2為C，z^3為O及z^4為N。

於一額外具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)　　;

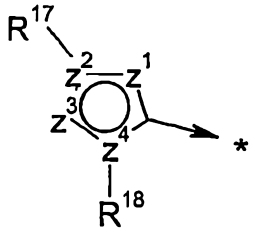
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3為氧，z^4為N，R^{18}為孤電子對，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3。

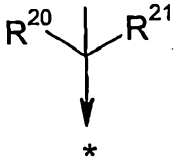
於又一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)

;

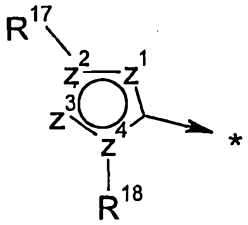
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3。

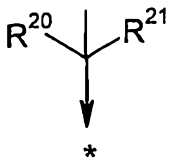
於另一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)

;

其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團

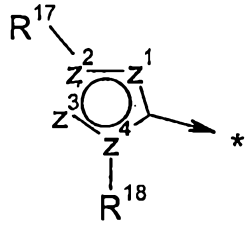


(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3，及其中R^{18}為苯基，其可選擇性地經以基團-CN、-OH、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6

伸烷基)-OR^M、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。

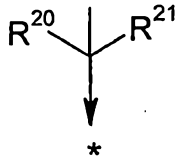
於又一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)

；

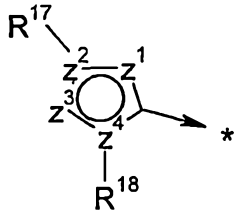
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為苯基其係在對位經以基團C_1-C_6烷基取代。

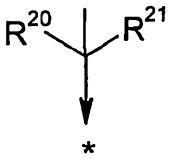
於額外一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)

；

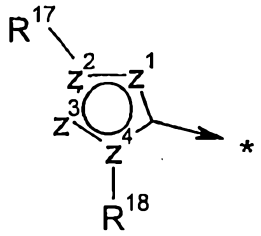
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

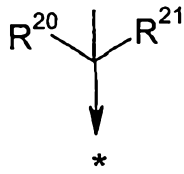
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為苯基其係在間位經以基團-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J或-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J取代。

於另一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)；

其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團

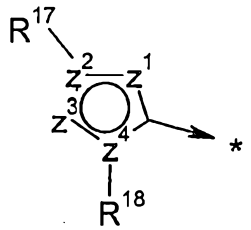


(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為5員或6員雜芳基其係選擇性地經以C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、或-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。於一個具體例中，針對此等化合物，R^{18}為咪

唑環其係選擇性地經以C_1-C_6烷基、-N(R^L)(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J取代。

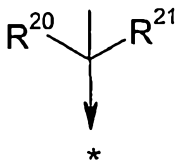
於另一個具體例中，R^2為式(IIIb)基團：



(IIIb)

；

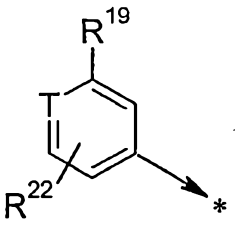
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為基團-(C_1-C_6烷基)選擇性地經以基團-OH或-NR^HR^J取代，或為基團(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)其係選擇性地經以基團C_1-C_6烷基取代。

於又一個具體例中，R^2為式(IIIc)基團：



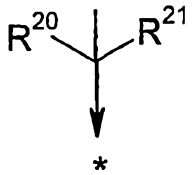
(IIIc)

；

於一個具體例中，R^{19}係選自於包含下列之組群：氫、-CF_3、-NR^ER^F、-(C_3-C_6環烷基)、-(C_3-C_6雜環烷基)、芳基或

雜芳基，其中此等環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_2烷基、C_3-C_5環烷基、或鹵原子取代。於另一個具體例中，R^{19}係選自於包含下列之組群：氫、-CF_3、味啉、環己基、苯基或吡啶基，其中此等味啉、環己基、苯基或吡啶基中之任一者可選擇性地經以基團甲基、-F或-Cl取代。

於另一個具體例中，R^{19}為通式(V)之基團



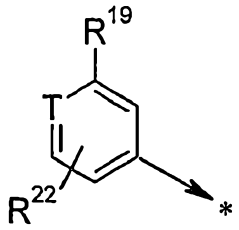
(V)

於一個具體例中，T為-N=。於另一個具體例中，T為-CR^{23}=。

於一個具體例中，R^{22}為H、F、-Cl、-CH_3、或-CN；於另一個具體例中，R^{22}為H或F。

於一個具體例中，R^{23}為H、F、-Cl、-CH_3、或-CN；於另一個具體例中，R^{23}為-Cl。

於另一個具體例中，R^2為式(IIIc)基團：



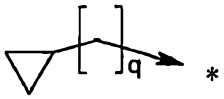
(IIIc)

；

其中R^{19}為-(C_3-C_6雜環烷基)，其係選擇性地經以基團

C_1-C_2烷基、C_3-C_5環烷基、或鹵原子取代；其中T為-CR^{23}=，R^{22}為H或F。

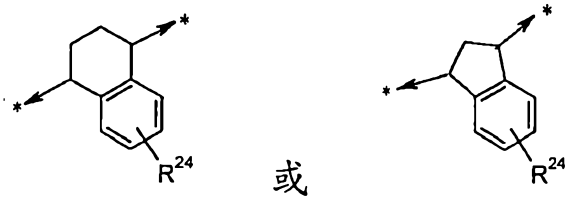
於又另一個具體例中，R^2為式(IIId)基團：



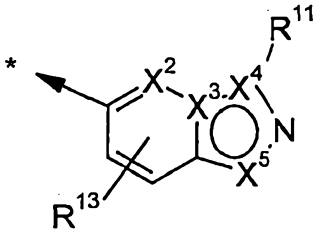
(IIId)

於一個具體例中，q為0、1或2；於另一個具體例中，q為0或1。於又一個具體例中，q為零。

於一個具體例中，提供式(IA)化合物其中W為NH，Y為基團-O(CR^3R^4)$_n$-及n為0，A為基團：



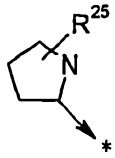
其中R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

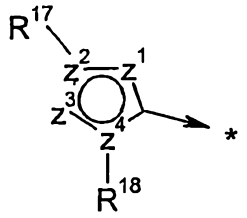
及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

其中R^{11}為基團：



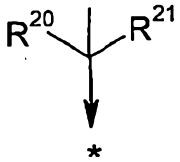
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之附接點；

其中R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)　　；

其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團

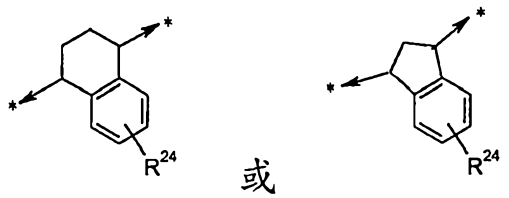


(IV)

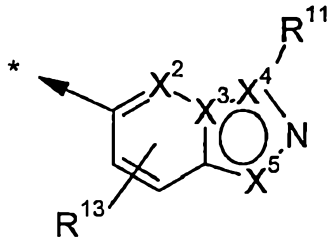
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為苯基，其可選擇性地經以基團-CN、-OH、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸

烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。

於一個具體例中，提供式(IB)化合物其中W為NH，Y為基團-O(CR^3R^4)$_n$-及n為0，A為基團：



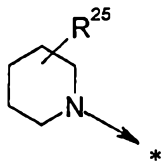
其中R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

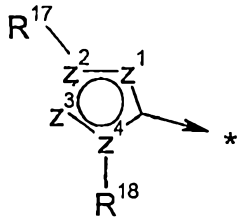
其中R^{11}為基團：



其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之

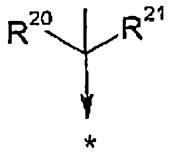
附接點；

其中R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)

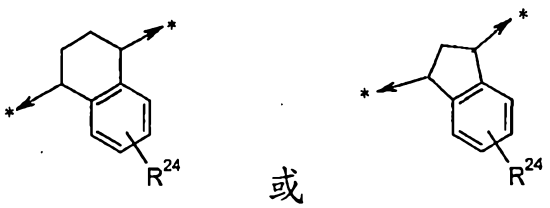
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

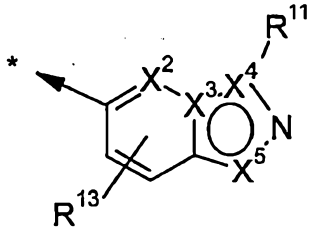
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為苯基，其可選擇性地經以基團-CN、-OH、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。

於一個具體例中，提供式(IC)化合物其中W為NH，Y為基團-O(CR^3R^4)$_n$-及n為0，A為基團：



或

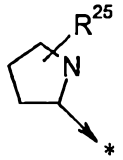
其中R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

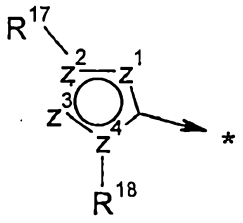
及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

R^{11}為基團：



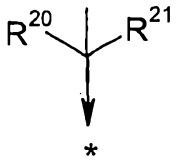
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之附接點；

R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)　　;

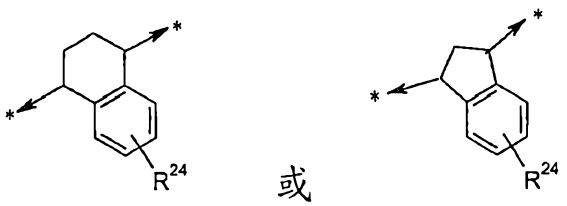
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

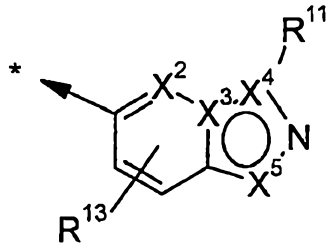
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為5員或6員雜芳基其係選擇性地經以C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、或-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。

於一個具體例中，提供式(ID)化合物其中W為NH，Y為基團-$O(CR^3R^4)_n$-及n為0，A為基團：



或

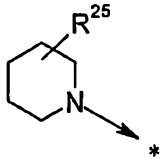
R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

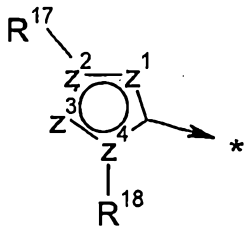
及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

其中R^{11}為基團：



其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之附接點；

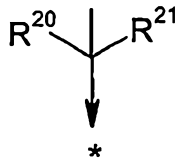
其中R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)

；

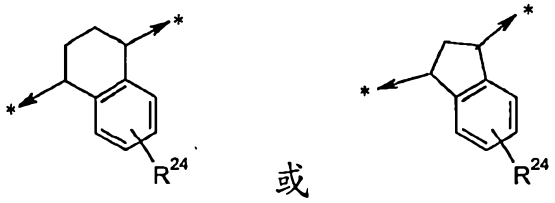
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

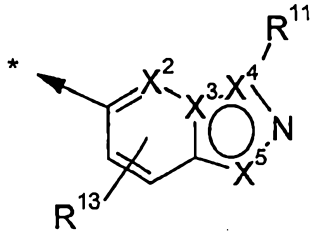
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為5員或6員雜芳基其係選擇性地經以C_1-C_6烷基、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J取代，其中此等C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-、-(C_2-C_6伸烷基)-、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)、及(C_5-C_7雜環烷基)-(C_3-C_6環烷基)中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^L或鹵原子取代。

於一個具體例中，提供式(IE)化合物其中W為NH，Y為基團-$O(CR^3R^4)_n$-及n為0，A為基團：



或

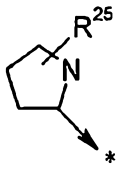
其中R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

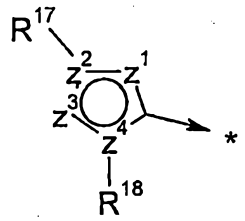
及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

其中R^{11}為基團：



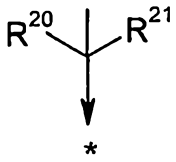
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之附接點；

其中R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)　　；

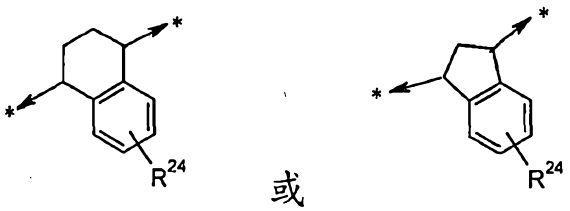
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

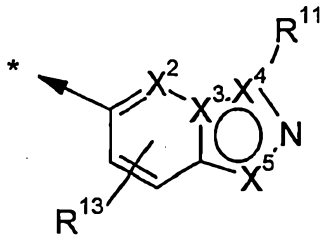
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為基團-(C_1-C_6烷基)其係選擇性地經以基團-OH或-NR^HR^J取代，或基團-(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)其可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基取代。

於一個具體例中，提供式(IF)化合物其中W為NH，Y為基團-$O(CR^3R^4)_n$-及n為0，A為基團：



或

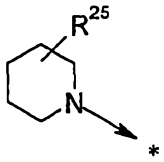
其中R^1為如上定義的式(IIca)基團，其係透過相鄰於X^2的碳而連結至基團Y



(IIca)

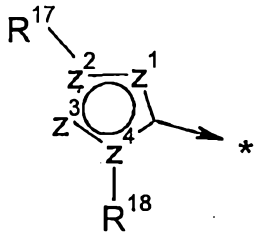
及其中X^4為碳原子，X^5為氮原子，X^3為氮原子，及X^2為基團-CH-，及R^{13}為氫原子；

其中R^{11}為基團：



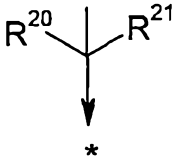
其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團透過X^4附接至該分子的其餘部分之附接點；

其中R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb) ;

其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3及R^{18}為基團-(C_1-C_6烷基)其係選擇性地經以基團-OH或-NR^HR^J取代，或基團-(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)其可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基取代。

於一個具體例中，式(I)化合物係選自於包含下列之組群：

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-

基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒咔-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(6-氰基-吡啶-3-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吲唑-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-味啉-4-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[6-(味啉-4-甲醯基)-吡啶-3-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(6-味啉-4-基甲基-吡啶-3-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-羥基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯；

1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(2-味啉-4-基乙氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-茚烷-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌吡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]噁吖啡-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(2-第三丁基-5-對-甲苯基-3H-咪唑-4-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-羥基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡

唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4S)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-羥基甲基-4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-[(1S,4R)-4-(3-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[(1S,4R)-4-(3-吖咔-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-[1,4]二吖咔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-羥基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌咁-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-環戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[(1S,4R)-4-(3-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-(5-第三丁基-2-甲氧基-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-苯基)甲烷磺醯胺；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(3-第三丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-[5-第三丁基-2-甲氧基-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-

吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-苯基]-甲烷磺醯胺；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(3-二甲基胺基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(3-味啉-4-基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-(3-氟-5-味啉-4-基-苯基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-環丙基-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-二甲基胺基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌呾-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噁吖呯-4-基-乙基)-苯基]-2H-

吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌咩-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌吩-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((R)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((S)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌咁-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-{3-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]-二吖咁-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噚吖咁-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(2-{3-[2-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-5-第三丁基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-(3-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙氧基}-苯基}-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(3-噚-8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二吖-二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌呯-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-[1,4]二吖呯-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

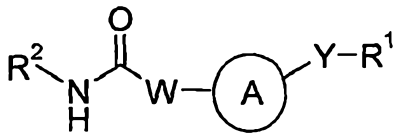
1-(5-第三丁基-2-{4-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}-脲；

及其醫藥上可接受之鹽。

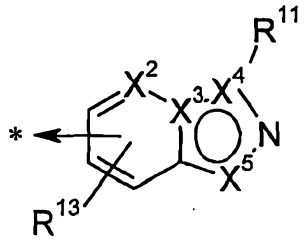
依據本發明之另一態樣，提出一種式(J)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(J)

其中R^2、W、A及Y係具有如上對式(I)化合物提供的相同定義；及其中

R^1為基團(IIc)其中R^{13}、X^2、X^3、X^4及X^5係具有如上對式(I)化合物提供的相同定義；



(IIc)

及其中R^{11}為苯基或5員或6員單環雜芳基，其中此等苯基或5員或6員單環雜芳基係經以基團-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^RR^S取代，其中此等C_2-C_6伸烷基可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、羥基或鹵原子取代；

R^R及R^S於各次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係經以一或多個基團OR^T、CN或鹵原子取代；或者，R^R及R^S與其附接的氮原子可形成5員至11員飽和單環系或雙環系，其係經以一或多個基團OR^T、CN、鹵原子、C_1-C_6烷基或C_3-C_7環烷基取代，此等C_1-C_6烷基及C_3-C_7環烷基係選擇性地經以基團C_1-C_3烷基、C_3-C_7環烷基、OR^D、CN或鹵原子取代；及該5員至11員飽和單環系或雙環系選擇性地含有一個額外雜原子其係

為氧或氮，該氮原子係選擇性地經以基團C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代，其中此等烷基或環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、OR^D、CN或鹵原子取代；及

R^T於各次出現時獨立地為氫、-CH_3或-C_2H_5；

當適用時，後文針對式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)化合物所述全部較佳基團或具體例可彼此組合及做必要的修正後也適用於如前文定義的式(J)化合物。

[用途]

如前述，本發明化合物為p38MAPK抑制劑，如此可用於治療從p38酶之抑制獲益的疾病或病況之用途。此等疾病及病況從參考文獻為已知且數者已經敘述如前。但化合物通常係用作為抗發炎劑，特別係用於呼吸道疾病的治療。更明確言之，化合物可用於下列疾病或病症之治療：慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎、肺纖維變性、肺炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、肺氣腫、或抽煙誘發的氣腫、內因性(非過敏性)氣喘及外因性(過敏性)氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、類固醇抗藥性氣喘、嗜中性血球性氣喘、支氣管性氣喘、運動誘發氣喘、職業性氣喘及細菌性感染後誘發氣喘、囊性纖維變性、肺纖維化及支氣管擴張。

本發明提供本發明化合物用於預防及/或治療從p38酶之抑制獲益的任何疾病或病症。

於又一態樣中，本發明提供本發明化合物用於製備預防及/或治療從p38酶之抑制獲益的任何疾病或病症之藥物。

此外，本發明提供一種預防及/或治療從p38酶之抑制獲益的任何疾病之方法，該方法包含對有需要此種治療之病人投予治療有效量之本發明化合物。

[組成物]

如前述，本發明相關之化合物為p38激酶抑制劑，可用於若干疾病諸如呼吸道發炎疾病之治療。此等疾病之實例可參考前文說明，及包括氣喘、鼻炎、過敏性呼吸道症候群、支氣管炎及慢性阻塞性肺病。

須瞭解任何特定病人之特定劑量濃度取決於多項因素，包括所採用的特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合及接受治療的特定疾病之嚴重程度。最佳劑量濃度及投藥頻率如製藥業界的要求將藉臨床試驗決定。一般而言，口服投藥用之每日劑量將於每人每千克體重於約0.001毫克至約100毫克之範圍，常見為每千克0.01毫克至約50毫克，例如每千克0.1毫克至10毫克，以單劑或平分多劑給藥。通常，吸入投藥用之每日劑量將係落入於每人每千克體重約0.1微克至約1毫克之範圍，較佳為每千克0.1微克至50微克，以單劑或平分多劑投藥。另一方面，於某些情況下可能需要使用在此極限以外的劑量。用於本發明之目的，以吸入投藥為佳。

本發明相關之化合物可藉符合藥物動力學性質之任何途徑投予。可經口投予組成物可呈錠劑、膠囊劑、散劑、粒劑、口含錠、液劑或膠漿劑劑型，諸如口服、局部用、或無菌注射用溶液劑或懸浮液劑。口服投藥用之錠劑及膠囊劑可呈單位劑型，且可含有習知賦形劑諸如黏結劑，例如糖漿、金合歡膠、明膠、山梨糖醇、西黃著膠、或聚乙烯基-吡咯啶酮；填充劑例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨糖醇或甘胺酸；打錠潤滑劑例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇或二氧化矽；崩散劑例如馬鈴薯澱粉，或可接受之濕潤劑諸如硫酸月桂酯鈉。錠劑可依據一般製藥規範眾所周知之方法包衣。口服液體製劑例如可呈水性或油性懸浮液劑、溶液劑、乳液劑、糖漿劑、或酏劑劑型，或可呈在使用前以水或其他適當載媒劑重新調製的乾燥產品。此等液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑，例如山梨糖醇、糖漿、甲基纖維素、葡萄糖糖漿、明膠、氫化食用油；乳化劑例如卵磷脂、一油酸山梨聚糖、或金合歡膠；非水性載媒劑(可含有食用油)例如杏仁油、分餾椰子油、油性酯類諸如甘油、丙二醇或乙醇；保藏劑，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸，及若有所需習知矯味劑或著色劑。

局部施用於皮膚，藥物可調製成為乳霜、洗劑或乳膏劑。可用於藥物的乳霜劑或乳膏劑配方為技藝界眾所周知之習知配方，例如描述於藥學教科書諸如英國藥典(British

Pharmacopoeia)。

活性成分也可於無菌介質中注射投予。取決於所使用的載媒劑及濃度，藥物可懸浮於或溶解於載媒劑。優異地，輔劑諸如局部麻醉劑、保藏劑及緩衝劑可溶解於載媒劑。

但為了用於呼吸道發炎病之治療，本發明化合物也可調配供吸入使用，例如呈鼻用噴霧劑或乾粉吸入器或氣溶膠吸入器。為了藉吸入遞送，活性化合物較佳係呈微粒劑型。可藉多項技術包括噴乾、凍乾及微粉化製備。氣溶膠之產生例如可使用加壓驅動噴射霧化器或超音波霧化器進行，較佳係使用推進劑驅動的定量噴霧劑或不含推進劑而從例如吸入膠囊劑或其他「乾粉」遞送系統投予微粉化活性化合物。

舉例言之，本發明組成物可製備成從霧化器遞送的懸浮液或呈於液體推進劑的噴霧劑，例如用於加壓定量劑量吸入器(PMDI)。適合用於PMDI之推進劑為熟諳技藝人士所已知，且包括CFC-12、HFA-134a、HFA-227、HCFC-22(CCl_2F_2)及HFA-152(CH_4F_2及異丁烷)。

於本發明之較佳具體例中，本發明組成物係呈乾粉形式，用於使用乾粉吸入器(DPI)遞送。許多類型的DPI為已知。

藉投藥遞送的微粉可使用輔助遞送及釋放的賦形劑調配。例如於乾粉配方中，微粉可使用大型載劑粒子調配，其輔助從DPI流入肺臟。適當載劑粒子為已知，且包括乳糖粒子；其具有大於90微米之質量中數氣體動力學直徑。

以氣溶膠為主的配方為例，一個實例為：

本發明化合物	24毫克/罐
卵磷脂，NF液體濃劑	1.2毫克/罐
三氯氟甲烷，NF	4.025克/罐
二氯二氟甲烷，NF	12.15克/罐

活性化合物可取決於所使用的吸入器系統投藥。除了活性化合物外，投藥劑量可額外含有賦形劑，諸如推進劑(以定量噴霧劑為例的芙瑞真(Frigen))、界面活性物質、乳化劑、安定劑、保藏劑、矯味劑、填充劑(例如例如以粉末吸入器為例的乳糖)或若屬適宜其他活性化合物。

用於吸入目的，有大量系統可供使用，使用適合病人的吸入技術可產生且投予最佳粒徑的噴霧劑。除了配接器(間隔器、膨脹器)及梨形容器(例如Nebulator®、Volumatic®)的使用，及發出噴霧的自動裝置(Autohaler®)外，用於定量氣溶膠，特別係於粉末吸入器之情況下有多種技術解決方案可資利用，(例如Diskhaler®、Rotadisk®、Turbohaler®或吸入器例如描述於EP-A-0505321)。此外，本發明化合物可於多艙裝置遞送如此許可遞送組合藥劑。

[組合]

其他化合物可與本發明相關化合物組合用於發炎病特別為呼吸道病的預防及治療。如此，本發明也係有關於包含治療有效量之本發明化合物及一或多種其他治療劑之醫藥組

成物。與本發明化合物組合治療之適當治療劑包括但非限於：(1)克提特羅諸如丙酸芙提卡松(fluticasone)、糠酸芙提卡松、糠酸摩梅塔松(mometasone)、二丙酸貝克美塔松(beclometasone)、賽克索奈(ciclesonide)、布迪索奈(budesonide)、GSK 685698、GSK 870086、QAE 397、QMF 149、TPI-1020；(2)β2-腎上腺素受體促效劑諸如沙布塔摩(salbutamol)、阿布特羅(albuterol)、特布塔林(terbutaline)、菲諾特羅(fenoterol)、及長效β2-腎上腺素受體促效劑諸如沙梅特羅(salmeterol)、英達特羅(indacaterol)、佛摩特羅(formoterol)(包括反丁烯二酸佛摩特羅)、亞佛摩特羅(arformoterol)、卡摩特羅(carmoterol)、GSK 642444、GSK 159797、GSK 159802、GSK 597501、GSK 678007、AZD3199；(3)皮質類固醇/長效β2促效劑組合產品諸如沙梅特羅/丙酸芙提卡松(Advair/Seretide)、佛摩特羅/布迪索奈(Symbicort)、佛摩特羅/丙酸芙提卡松(Flutiform)、佛摩特羅/賽克索奈、佛摩特羅/糠酸摩梅塔松、佛摩特羅/二丙酸貝克美塔松、英達特羅/糠酸摩梅塔松、英達特羅/QAE 397、GSK 159797/GSK 685698、GSK 159802/GSK 685698、GSK 642444/GSK 685698、GSK 159797/GSK 870086、GSK 159802/GSK 870086、GSK 642444/GSK 870086、亞佛摩特羅/賽克索奈；(4)抗膽鹼激性劑，例如蕈毒鹼-3(M3)受體拮抗劑諸如溴化艾帕卓平(ipratropium)、溴化提歐卓平

(tiotropium)、阿克迪寧(Aclidinium)(LAS-34273)、NVA-237、GSK 233705、達洛車平(Darotropium)、GSK 573719、GSK 961081、QAT 370、QAX 028、EP-101；(5)雙重藥理M3-抗膽鹼激性/β2-腎上腺素受體促效劑諸如GSK961081、AZD2115及LAS190792；(6)白三烯調節劑例如白三烯拮抗劑諸如蒙特盧卡(montelukast)、哲菲如拉(zafirulast)或潘盧卡(pranlukast)或白三烯生物合成抑制劑諸如吉留騰(Zileuton)或BAY-1005、或LTB4拮抗劑諸如亞梅盧邦(Amelubant)或FLAP抑制劑諸如GSK2190914、AM-103；(7)磷酸二酯酶-IV(PDE-IV)抑制劑(口服或吸入)，諸如洛夫米雷(roflumilast)、喜羅米雷(cilomilast)、歐樂米雷(Oglemilast)、ONO-6126、特托米雷(Tetomilast)、托非米雷(Tofimilast)、UK 500,001、GSK 256066；(8)抗組織胺劑，例如選擇性組織胺-1(H1)受體拮抗劑，諸如菲梭菲納定(fexofenadine)、希提里今(citirizine)、羅拉提定(loratidine)或阿特米作(astemizole)或雙重H1/H3受體拮抗劑諸如GSK 835726、GSK 1004723、或選擇性組織胺-4(H4)受體拮抗劑，諸如ZPL3893787；(9)止咳劑，諸如可待因(codeine)或德轍摩芳(dextramorphan)；(10)黏液溶解劑例如N-乙醯基半胱胺酸或夫朵史坦(fudostein)；(11)祛痰劑/黏液動力學調節劑，例如安波索(ambroxol)、高張溶液(例如食鹽水或甘露糖醇)或界面活性劑；(12)胜肽黏液溶解劑，例如重組人類去氧核糖核

酸酶I(多奈斯酶(dornase)-α及rhDNase)或黑里喜定(helicidin)；(13)抗生素類，例如阿吉索黴素(azithromycin)、妥布黴素(tobramycin)及阿崔歐南(aztreonam)；(14)非選擇性COX-1/COX-2抑制劑，諸如伊布波芬(ibuprofen)或凱托波芬(ketoprofen)；(15)COX-2抑制劑，諸如希雷可喜(celecoxib)及洛菲可喜(rofecoxib)；(16)VLA-4拮抗劑諸如述於WO97/03094及WO97/02289者；(17)TACE抑制劑及TNF-α抑制劑，例如抗TNF單株抗體，諸如瑞米卡德(Remicade)及CDP-870及TNF受體免疫球蛋白分子，諸如恩伯柔(Enbrel)；(18)基質金屬蛋白酶抑制劑，例如MMP-12；(19)人類嗜中性細胞彈性蛋白酶抑制劑，諸如ONO-6818或述於WO2005/026124、WO2003/053930及WO06/082412者；(20)A2b拮抗劑諸如述於WO2002/42298者；(21)化學激素受體功能調節劑，例如CCR3拮抗劑及CCR8拮抗劑；(22)調節其他前列腺素類受體作用之化合物，例如血栓烷A_2拮抗劑；DP1拮抗劑諸如MK-0524，CRTH2拮抗劑諸如ODC9101及OC000459及AZD1981及混合DP1/CRTH2拮抗劑諸如AMG009及AMG853；(23)PPAR促效劑包括PPARα促效劑(諸如菲諾斐瑞(fenofibrate))、PPARδ促效劑、PPARγ促效劑諸如皮葛塔宗(Pioglitazone)、羅希葛塔宗(Rosiglitazone)及巴拉葛塔宗(Balaglitazone)；(24)甲基黃嘌呤類諸如茶鹼或胺基菲林(aminophylline)及甲基黃嘌呤/皮質類固醇組合諸如茶鹼/布

迪索奈、茶鹼/丙酸芙提卡松、茶鹼/賽克索奈、茶鹼/糠酸摩梅塔松及茶鹼/二丙酸貝克美塔松；(25) A2a促效劑諸如述於EP1052264及EP1241176；(26)CXCR2或IL-8拮抗劑諸如SCH 527123或GSK 656933；(27)IL-R傳訊調節劑諸如凱納瑞(kineret)及ACZ 885；(28) MCP-1拮抗劑諸如ABN-912。

本發明也係針對一種套組包含單獨本發明化合物或與一或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑之組合或混合的醫藥組成物及一裝置，該裝置可為單劑或多劑乾粉吸入器、定量劑量吸入器或霧化器。

[合成方法]

於本發明之一個態樣中，依據本章節所述之一般合成途徑，提供製備本發明化合物之一種方法。於後文反應式中，除非另行指示，否則所述基團具有與式(I)化合物報告的相同定義。

熟諳技藝人士於適合時可對實驗中特別描述的條件導入適當變化來適應本發明之其他化合物之合成途徑。此等途徑可包括但非限於適當起始物料的使用以產生不同化合物、溶劑及反應溫度的改變、具有類似的化學角色之反應物的置換、對反應條件及反應劑敏感性官能基的保護/脫保護階段的導入或去除、以及化學骨架額外官能化取向之特定合成步驟的導入或去除。

實例及反應式中所使用且描述其報告之方法不應視為限

制可用於本發明化合物製備之合成方法之範圍。

所述方法為特別優異，原因在於其透過熟諳技藝人士已知之任一種適當變化，對適當修正敏感，因而獲得任何期望的本發明化合物。此等變化係包含於本發明之範圍。

由前文說明，熟諳技藝人士顯然易知所述基團中之任一者皆可就此存在或以任何適當的保護形式存在。

更明確言之，存在於中間產物及化合物，且將產生非期望的副反應及副產物之官能基在烷化、醯化、耦合或磺酸化進行前係經適當保護。同理於該等反應完成後，該等相同保護基隨後係經過脫去保護。

於本發明中，除非另行指示，否則「保護基」一詞表示適用於保有其所結合的官能基之保護基。典型地，保護基係用於保有胺基、羥基、或羧基官能基。如此，適當保護基可包括例如苯甲基、苯甲基氧基甲醯基、第三丁氧基甲醯基、烷基或苯甲基酯等，其為眾所周知[例如大致上參考T.W. Green；Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)]。

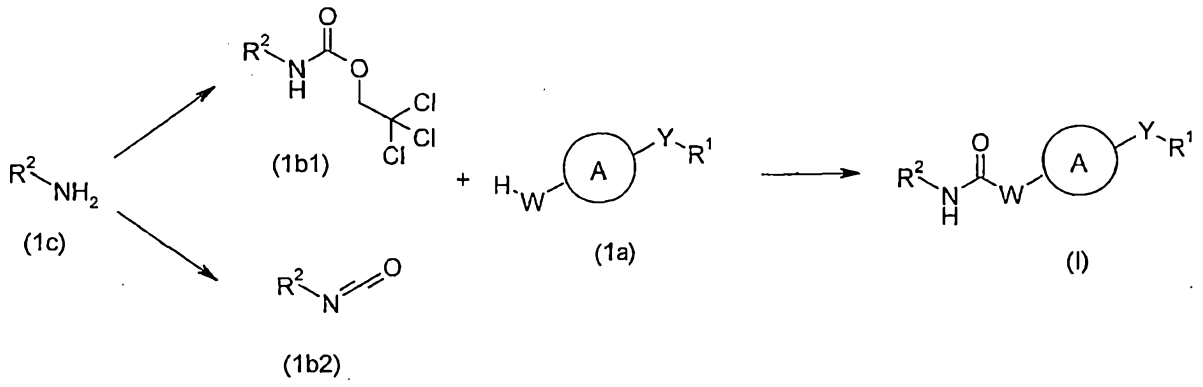
同理，任何該等基團例如包括甲醯基、羥基或胺基之選擇性保護及脫去保護可依據有機合成化學常用之極為眾所周知之方法完成。

於式(I)化合物或於其吡啶環上N-氧化物之選擇性鹽化可藉將自由態酸基或胺基中之任一者轉換成相對應的醫藥上

可接受之鹽。此種情況下，採用於本發明化合物之選擇性鹽化的操作條件全部皆係落入於熟諳技藝人士之一般知識範圍。

由前文說明，顯然易知，前述方法包括用於製備適當本發明化合物之任何變化方法皆可方便地經修改使得反應條件適應特定需要，例如視情況而定經由選擇適當縮合劑、溶劑及保護基。

例如本發明之式(I)化合物可依據反應式1說明之途徑製備：



反應式1

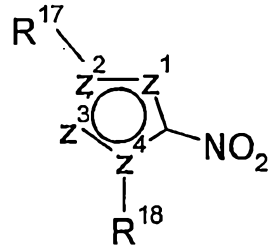
通式(I)化合物可由通式(1a)化合物製備，係經由與通式(1b1)或(1b2)化合物，其中R^2係如通式(I)之定義，於適當溶劑諸如二甲亞碸、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺或乙腈於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於溫度較佳為室溫至100℃範圍之溫度反應製備。

通式(1b1)及(1b2)化合物為參考文獻所已知或可由通式(1c)之胺依據參考文獻之已知程序(例如參考

WO2006009741、EP1609789)製備。

另外，通式(1c)化合物為參考文獻已知或可由熟諳技藝人士經由調整適當參考文獻方法製備(例如WO2010077836，WO2006009741，WO2008125014，J.Med Chem., 2007, 50, 4016, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1987, 96, 675-709, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, 4, 4158-4164)。

通式(1ca)化合物亦即式(1c)化合物其中R^2為式(IIIb)基團及R^{17}、R^{18}、z^1、z^2、z^3及z^4係如前文定義可從式(1e)化合物製備，



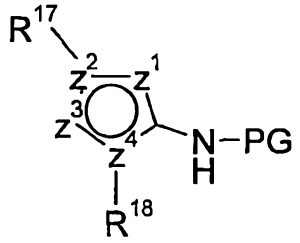
(1e)

使用適當還原劑諸如氯化錫(II)、鐵或氫氣與適當催化劑諸如鈀/碳，於適當溶劑諸如甲醇、乙醇或乙酸內，於較佳室溫至100℃之溫度範圍反應製備。

式(1e)化合物為參考文獻所已知或可由熟諳技藝人士使用參考文獻之方法(例如WO 2008034008、WO 20110189167、WO 2010068258)製備。

另外，如前文定義之通式(1ca)化合物可從式(1f)化合物製備，其中R^{17}、R^{18}、z^1、z^2、z^3及z^4係如前文定義及其中PG

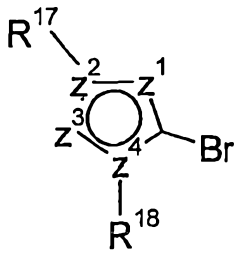
為熟諳技藝人士已知之適當可相容性保護基，諸如苯甲基、胺基甲酸苯甲酯或胺基甲酸第三丁酯，



(1f)

使用適當脫保護條件諸如鹽酸、三氟乙酸、或例如藉鈀/碳加氫催化，於適當溶劑諸如二氯甲烷、甲醇、乙醇或乙酸，於較佳為0℃至100℃之溫度範圍製備。

通式(1f)化合物可經由如下報告之式(1g)化合物，其中R^{17}、R^{18}、z^1、z^2、z^3及z^4係如前文定義



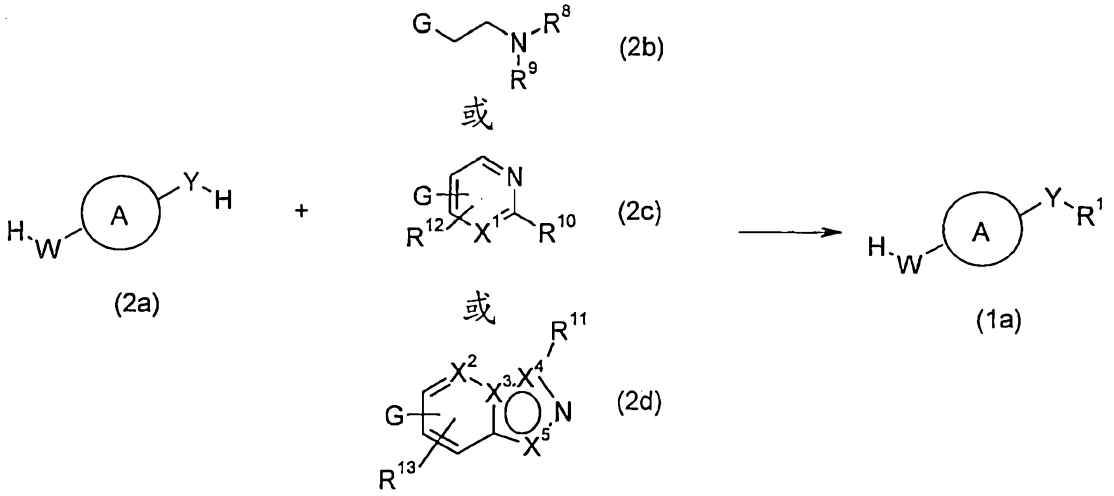
(1 g) H_2N-PG (1h)

與如上報告之式(1h)化合物其中PG為熟諳技藝人士已知之適當保護基諸如苯甲基、胺基甲酸苯甲酯或胺基甲酸第三丁酯，使用適當條件諸如於鹼存在下諸如碳酸鉀或二異丙基乙基胺或於巴克沃(Buchwald)條件(使用催化劑諸如$Pd(OAc)_2$，配體諸如2,2'-貳(二苯基膦基)-1,1'-聯萘及鹼諸如第三丁氧化鈉)下，於適當溶劑諸如甲苯或四氫呋喃，於室溫至150℃範圍之溫度反應製備。

通式(1g)及(1h)化合物為參考文獻所已知或可由熟諳技藝

人士藉調整適應適當參考文獻之方法製備(例如WO2011042389，Chemistry-A European Journal，2011，17，6606-6609，S6606/1-S6606/38)。

通式(1a)化合物可依據反應式2說明之途徑製備。



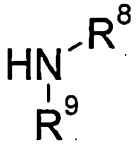
反應式2

通式(1a)化合物可從通式(2a)化合物經由與通式(2b)、(2c)或(2d)化合物反應製備，其中G為熟諳技藝人士已知之適當化學基團，G係經選擇使其可輔助適當偶合反應諸如親核置換或金屬催化交叉偶合反應：例如當Y為-O-、-S-或-NR^7-時，G之實例可包括鹵素或適當離去基諸如直接鍵接或透過基團-$(CR^3R^4)_n$-鍵接的適當離去基諸如甲磺酸基或三氟甲烷磺酸基。所使用之偶合條件之實例包括使用鹼諸如氫化鈉或第三丁氧化鉀及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮於適當溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、1,4-二噁烷或乙腈內，於較佳為室溫至150℃範圍之溫度進行。例如當Y為-O-

及G為-OH或-SH之情況下，進行此種偶合之方法可涉及光延(Mitsunobu)條件(偶氮二羧酸二乙酯/三苯基膦)於適當溶劑諸如四氫呋喃或1,4-二噁烷，於較佳為-10℃至100℃範圍之溫度進行。舉例言之，當Y為-O-、-S-或-NR^7-及G為諸如鹵素、三氟甲烷磺酸根或二羥基硼酸/酯之情況下，執行此種偶合之方法可於金屬(例如鈀或銅)催化之偶合條件下，於適當配體諸如贊佛斯(Xantphos)或1,10-菲繞啉存在下，於鹼諸如碳酸銫存在下，於適當溶劑諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺，較佳於-10℃至150℃範圍之溫度進行。例如當Y為-O-及G為諸如-COOMe、-COOH、異氰酸根、-OCOCl或-$NHCOOCH_2CCl_3$之基團之情況下，進行此種偶合反應之條件之實例可涉及使用鹼諸如氫化鈉或三乙基胺或偶合劑諸如HATU於適當溶劑諸如二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度。

式(2b)化合物為商業上可得，為參考文獻所已知或可從式(2e)化合物合成，其中R^8及R^9係如式(I)化合物之定義，藉調整適當參考文獻方法(例如WO 2006133006)合成，或使用熟諳技藝人士已知方法合成，諸如經由(2e)與合宜烷化劑諸如二溴乙烷或溴乙醇，於適當鹼諸如氫化鈉或碳酸鉀存在下，於合宜溶劑諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺內，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度反應；或經由(2e)與

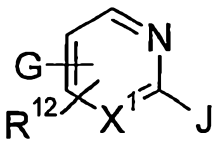
合宜醛於還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉存在下，於合宜溶劑諸如二氯乙烷或四氫呋喃內，於較佳為-10℃至100℃範圍之溫度反應。



(2e)

式(2e)化合物為商業上可得，為參考文獻所已知或可藉熟諳技藝人士已知方法合成。

式(2c)化合物可從式(2f)化合物合成。

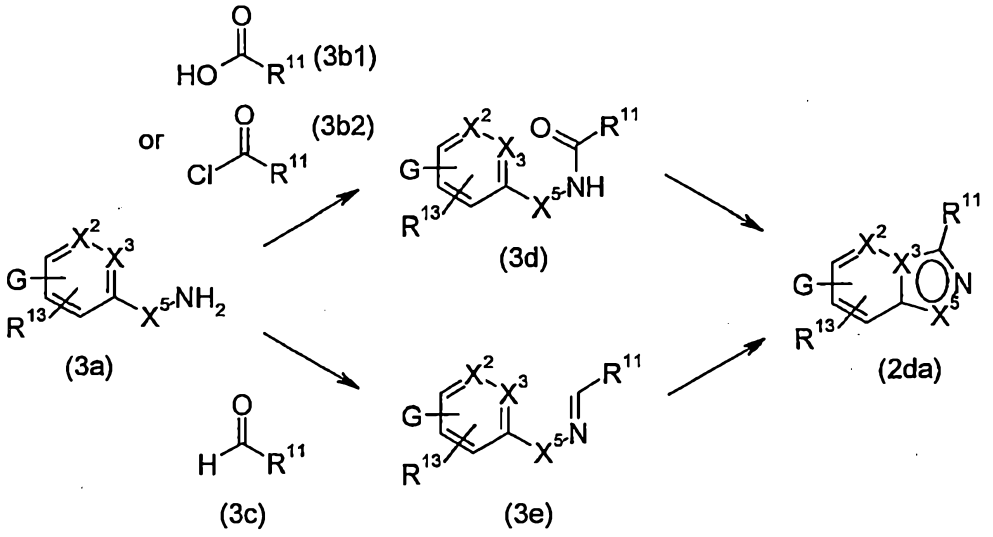


(2f)

其中X_1及R^{12}係如式(I)化合物之定義，G為基團諸如鹵原子、-O-PG或-S-PG，其中PG表示保護基諸如三異丙基矽烷基或第三丁基二甲基矽烷基(其導入及移除方法為熟諳技藝人士眾所周知)，及J可表示基團，諸如鹵原子、$-NH_2$、-OH、-SH、-COOH、$-SO_2Cl$，其可由熟諳技藝人士使用參考文獻方法修改以導入適當R^{10}基。例如於當J為鹵原子時，以適當醇、胺或硫醇之諸如親核取代方法可使用於合宜鹼諸如氫化鈉、三乙基胺或碳酸鉀存在下，於合宜溶劑諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺內，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度。舉例言之，於諸如J為$-NH_2$、-OH或-SH之情況下，可使用諸如烷化方法，採用合宜烷化劑諸如烷基鹵，於

合宜鹼諸如氫化鈉或碳酸鉀存在下，於合宜溶劑諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺內，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度。舉例言之，於諸如J為-COOH或-SO_2Cl之情況下，可使用諸如與適當胺於合宜鹼諸如三乙基胺或偶合劑諸如HATU存在下，於合宜溶劑諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺內，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度反應之方法。

式(2da)化合物亦即式(2a)化合物其中X^4=C可依據下示反應式3描述的途徑製備：



反應式3

如上定義之通式(2da)化合物可從通式(3e)化合物使用適當氧化劑諸如氯胺(chloramine)T、四乙酸鉛或二乙酸苯基碘(III)，於適當溶劑諸如二氯甲烷或乙醇，較佳由室溫至100℃範圍之溫度製備。

通式(3e)化合物可由通式(3a)化合物經由與如上報告之通

式(3c)之醛反應製備。

係於適當溶劑諸如乙醇或四氫呋喃於較佳為室溫至80℃範圍之溫度反應製備。

式(3c)化合物為市面上可購得，為參考文獻所已知，或可藉熟諳技藝人士已知之參考文獻之方法製備。

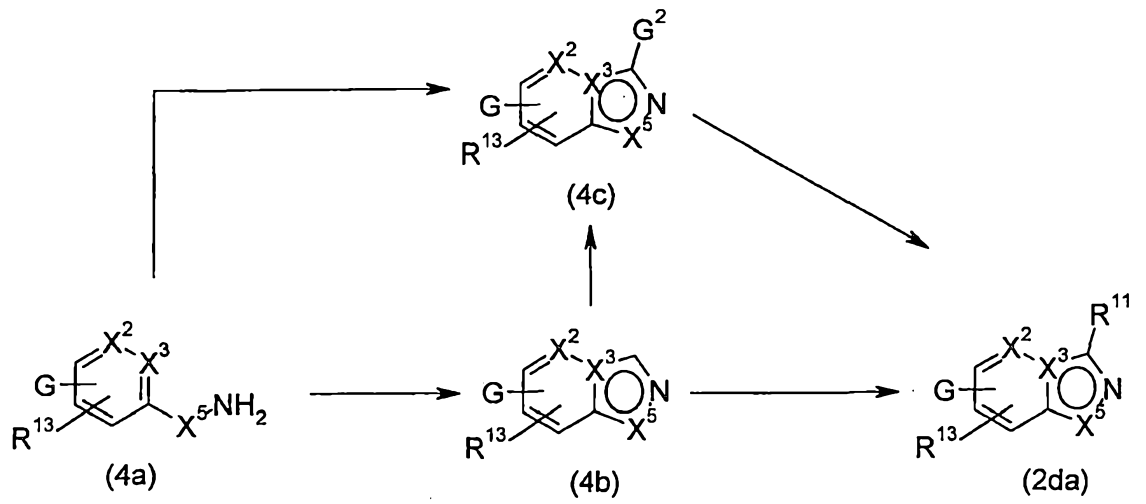
另外，式(2da)化合物可從式(3d)化合物製備，使用適當脫水劑諸如伯杰氏(Burgess')試劑、三苯基膦及六氯乙烷、磷醯氯、乙酸或光延條件(偶氮二羧酸二乙酯/三苯基膦/三甲基矽烷基疊氮)，於無或有適當溶劑諸如四氫呋喃、甲苯或NMP存在下，較佳於室溫至150℃範圍之溫度反應進行。

式(3d)化合物可從式(3a)化合物經由與通式(3b1)化合物使用適當醯化劑/脫水劑諸如三苯基膦/三氯乙腈，於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於適當溶劑諸如二氯甲烷或乙腈，較佳於室溫至150℃範圍之溫度反應製備。

或經由與通式(3b2)化合物於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於適當溶劑諸如二氯甲烷或THF，較佳於-10℃至溶劑沸點範圍之溫度反應製備。

式(3b1)及(3b2)化合物為參考文獻所已知或可由熟諳技藝人士藉調整適當參考文獻方法製備。

另外，如上定義之式(2da)化合物可依據反應式4之途徑製備：



反應式4

通式(2da)化合物可從通式(4c)化合物製備。其中G^2可表示基團，諸如鹵原子、-CHO、-COOH、-COOEt及SO_2Cl。

例如，通式(2da)化合物可從通式(4c)化合物其中G^2表示鹵原子製備，使用之方法諸如於合宜溶劑諸如四氫呋喃或1,4-二噁烷，於較佳為周溫至150℃範圍之溫度，金屬(例如鈀)催化與適當$R^{11}G^5$衍生物其中G^5為基團諸如二羥硼酸/酯或錫烷偶合。另一種方法可涉及使用適當反應劑$R^{11}H$(諸如含有-NH、-OH或-SH基)置換該鹵素，該反應係於鹼諸如氫化鈉、第三丁氧化鉀或N,N-二乙基異丙基胺存在下，於合宜溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、1,4-二噁烷、或乙腈內於較佳為室溫至150℃範圍之溫度進行。

利用熟諳技藝人士已知之插入法，諸如鈀催化、格利雅形成或鋰鹵素交換，基團G^2也可從基團諸如鹵素變換成基團諸如-CHO、-COOH、-COOEt及SO_2Cl。

通式(2da)化合物其中R^{11}為一基團諸如$-CH_2-NR^AR^B$、

-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-C(O)N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、-C(O)N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D、-C(O)N(R^AR^B)、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-NR^AR^B、-$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6伸烷基)-OR^D、或-$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7伸環烷基)-OR^D，可從通式(4c)化合物製備，其中G^2可表示-CHO、-COOH、-COOEt及-SO_2Cl，係經由與適當胺諸如HNR^AR^B等使用下述方法反應，諸如還原胺化(使用反應劑諸如三乙醯氧硼氫化鈉)或醯胺/磺醯胺形成，在適當反應劑諸如HATU與鹼諸如N,N-二乙基異丙基胺或三甲基鋁存在下，於合宜溶劑諸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、1,4-二噁烷、或乙腈內於較佳為室溫至150℃範圍之溫度反應製備。

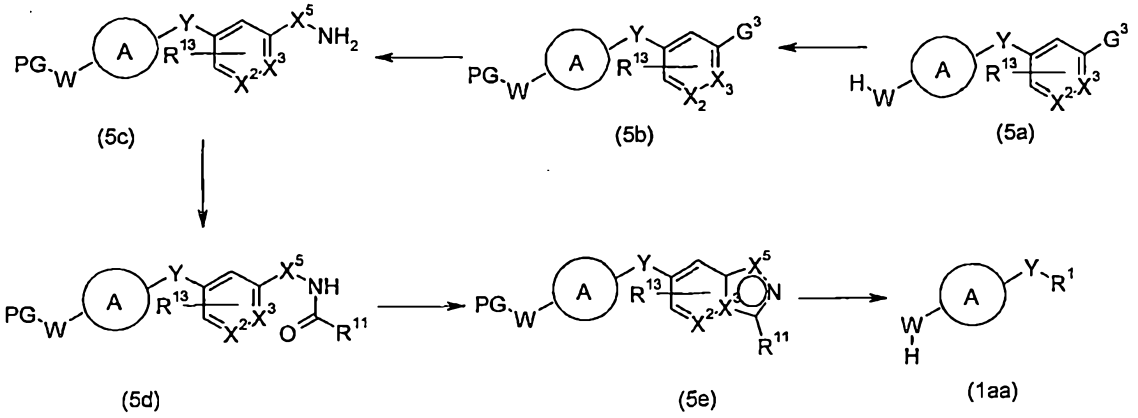
通式(4c)化合物其中G^2為基團諸如-COOEt可從通式(4a)化合物藉與化合物諸如草酸二乙酯於酸諸如乙酸存在下，於較佳為室溫至120℃範圍之溫度反應合成。

通式(4c)化合物其中G^2為基團諸如溴或氯可從通式(4b)化合物藉與化合物諸如N-氯丁二醯亞胺或N-溴丁二醯亞胺，於溶劑諸如氯仿於較佳為-10℃至室溫範圍之溫度反應合成。

通式(4b)化合物可從通式(4a)化合物藉與化合物諸如乙酸二乙氧基甲酯，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度反應合成。

通式(2db)化合物亦即式(2d)化合物其中X_4為氮，可從通式(4b)化合物其中X^4=NH，藉與適當烷化劑R^{11}，於鹼諸如碳酸銫存在下，於合宜溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺內於較佳為室溫至150℃範圍之溫度反應製備。

另外，通式(1aa)化合物亦即式(1a)化合物其中X^4為CH可依據反應式5說明之途徑製備。



反應式5

通式(1aa)化合物可從通式(5e)化合物其中PG為技藝界已知之適當保護基諸如Boc，藉使用適當脫保護條件，諸如三氟乙酸於溶劑諸如二氯甲烷，於較佳為-10℃至室溫範圍之溫度製備。

通式(5e)化合物可從通式(5d)化合物製備，該反應係使用合宜脫水劑諸如伯杰氏試劑、三苯基膦及六氯乙烷、磷醯氯、乙酸或光延條件(偶氮二羧酸二乙酯/三苯基膦/三甲基矽烷基疊氮)，於無或有適當溶劑諸如四氫呋喃、甲苯或NMP存在下，較佳於室溫至120℃範圍之溫度反應進行。

通式(5d)化合物可從通式(5c)化合物經由與如前文定義之

通式(3b1)化合物使用適當醯化劑/脫水劑諸如三苯基膦/三氯乙腈，於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於適當溶劑諸如二氯甲烷或乙腈內，較佳於室溫至150℃範圍之溫度反應製備。

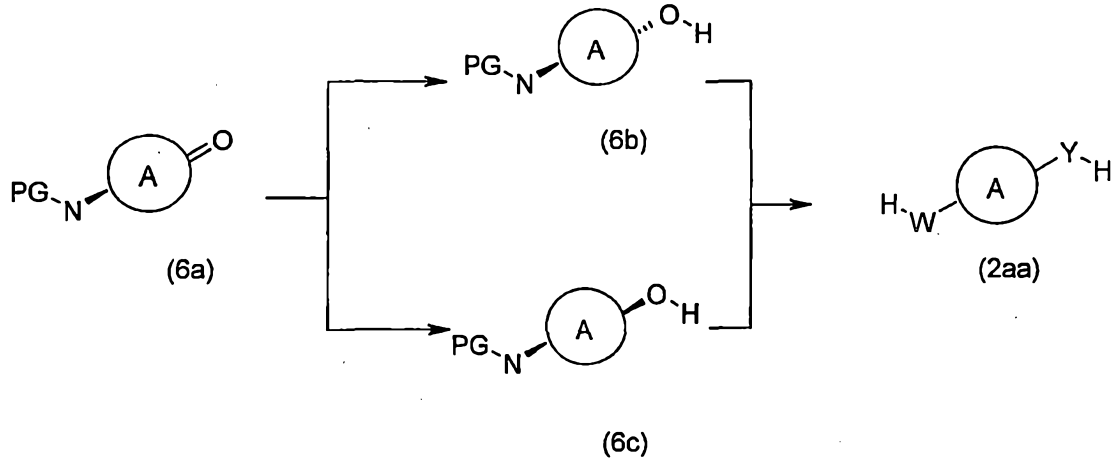
或經由與如前文定義之通式(3b2)化合物於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於適當溶劑諸如二氯甲烷或THF，較佳於-10℃至溶劑沸點範圍之溫度反應製備。

通式(5c)化合物可從通式(5b)化合物其中G^3為適當離去基諸如鹵原子，經由與反應劑諸如肼一水合物於合宜溶劑諸如乙醇內於較佳為室溫至100℃範圍之溫度反應製備。

通式(5b)化合物可從通式(5a)化合物經由與技藝界已知之適當保護基諸如Boc無水物，於鹼諸如三乙基胺存在下，於合宜溶劑諸如二氯甲烷或四氫呋喃，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度製備。

通式(5a)化合物可藉前文對(1a)合成所述的方法合成。

通式(2aa)化合物亦即式(2a)化合物其中Y=O，W=NH，及PG為合宜保護基諸如三氟乙酸根可依據反應式6說明之途徑製備：



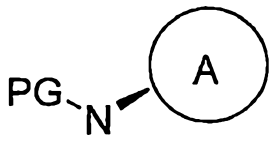
反應式6

通式(2aa)化合物可從通式(6b)及(6c)化合物使用技藝界已知之方法，諸如水性氫氧化鈉於溶劑諸如甲醇，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度，藉去除保護基PG而製備。

通式(6b)化合物其中PG為保護基較佳為三氟乙醯胺，及基團-OH係位在環A的伸環烷基部分上，可從通式(6a)化合物經由使用對掌性還原法製備，該反應諸如使用甲酸及RuCl[S,S-Tsdpen(對-異丙苯)]於鹼諸如三乙基胺存在下，於溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺，於較佳為室溫至150℃範圍之溫度製備。須瞭解式(6a)化合物可為如圖所示的同質對掌性，或可為相對對映異構物或外消旋混合物。

熟諳技藝人士須瞭解(2aa)之立體中心的任一種組合可使用(6a)之兩種對映異構物及使用RuCl[S,S-Tsdpen(對-異丙苯)]或RuCl[R,R-Tsdpen(對-異丙苯)]製備。化合物(2a)畫成不含所界定的立體中心，但如反應式2所示可獲得其任一項組合。

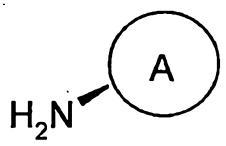
式(6a)化合物可從式(6d)化合物製備



(6d)

使用適當氧化劑諸如過錳酸鉀及硫酸鎂，於適當溶劑甲醇/水，於較佳為室溫至溶劑沸點範圍之溫度進行。須瞭解式(6d)化合物可為如圖所示為同質對掌性或為相對對映異構物或外消旋。

式(6d)化合物可從式(6e)化合物製備，於該處PG為適當保護基諸如三氟乙酸根或碳酸第三丁酯；

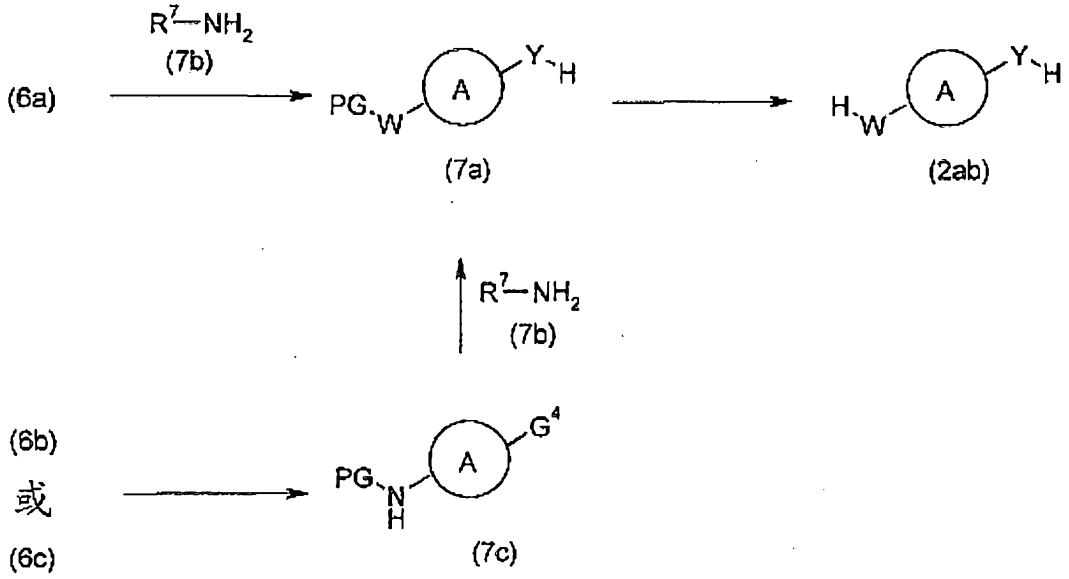


(6e)

使用三氟乙酸乙酯或二碳酸二第三丁酯，於鹼諸如三乙基胺或二異丙基乙基胺存在下，於溶劑諸如甲醇或二氯甲烷，於較佳為0℃至溶劑沸點範圍之溫度進行。須瞭解式(6e)化合物可為如圖所示為同質對掌性或為相對對映異構物或外消旋。

式(6e)化合物為參考文獻所已知且可由熟諳技藝人士藉調整參考文獻之方法製備(例如用於S-(+)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘參考Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: 1985, 2039-44，對於S-(+)-8-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉參考Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 669-671及用於1-胺基茚烷參考Tetrahedron Letters, 2011, 52, 1310-1312)。

式(2ab)化合物亦即式(2a)化合物其中Y=NR^{7}及W=NH可依據反應式7說明之途徑製備：



反應式7

式(2ab)化合物可從通式(7a)化合物藉使用技藝界已知方法去除保護基PG製備，諸如水性氫氧化鈉於溶劑諸如甲醇或三氟乙酸於二氯甲烷內，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度製備。

式(7a)化合物可從通式(6a)化合物及胺類(7b)藉於還原胺化條件下反應製備，係使用還原劑諸如三乙醯氧基硼氫化鈉及溶劑諸如1,2-二氯乙烷，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度製備。

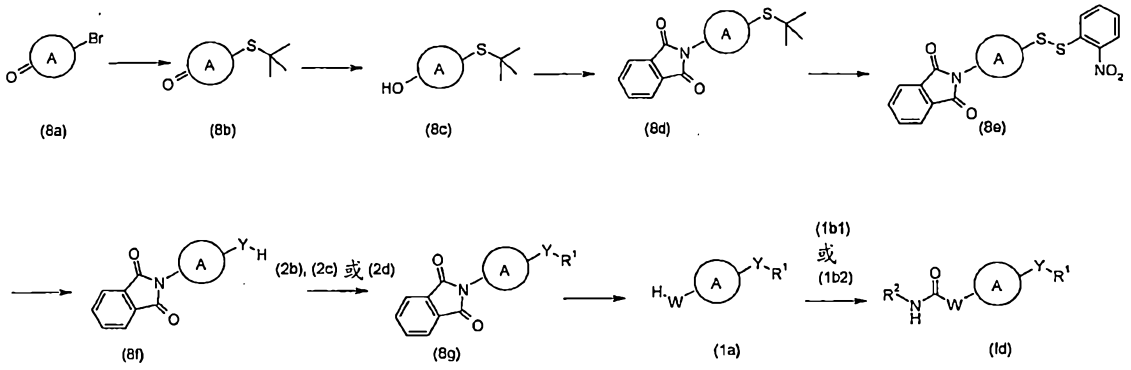
式(7b)化合物為參考文獻所已知且可由熟諳技藝人士使用參考文獻之程序製備。式(6a)化合物可如前述製備。

另外，式(7a)化合物可從通式(7c)化合物製備，其中G^{4}為

熟諳技藝人士已知之適當化學基團，係經選擇使得其可輔助親核取代反應。例如G為合宜離去基，諸如鹵原子或甲烷磺酸根，其可與合宜胺(7b)於合宜鹼諸如氫化鈉或第三丁氧化鉀諸如1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮存在下，於適當溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、1,4-二噁烷或乙腈內，於較佳為室溫至150℃範圍之溫度反應。

式(7c)化合物可從式(6b)或(6c)化合物製備，使用鹵化條件諸如四溴化碳及三苯基膦於二氯甲烷，或使用活化條件諸如甲烷磺醯氯於二氯甲烷，於鹼諸如二異丙基胺存在下製備。

另外，通式(Id)化合物亦即式(I)化合物其中Y=S及W=NH可依據反應式8說明之途徑製備：



反應式8

通式(Id)化合物可從通式(1ab)化合物亦即式(1a)化合物其中Y=S及W=NH製備：使用式(1b1)或(1b2)化合物於合宜溶劑諸如二甲亞碸、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺或乙腈內，於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度。

如上定義的式(1ab)化合物可從式(8g)化合物使用脫保護條件，諸如肼於甲醇，於較佳為室溫至溶劑的沸點範圍之溫度製備。

式(8g)化合物其中Y=S可從式(8f)化合物經由與式(2b)、(2c)或(2d)化合物反應製備。使用的偶合條件實例可包括使用鹼諸如氫化鈉或第三丁氧化鉀及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮，於適當溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、1,4-二噁烷或乙腈內，於較佳為室溫至150℃範圍之溫度反應。另一執行此種偶合的方法可涉及光延條件(偶氮二羧酸二乙酯/三苯基膦)或金屬(例如鈀)催化偶合條件，於適當溶劑諸如四氫呋喃或1,4-二噁烷內，於較佳為-10℃至150℃範圍之溫度，及始於適當式(2b)、(2c)或(2d)衍生物進行。

式(8f)化合物可從式(8e)化合物製備，使用二硫赤絲醇、磷酸一鉀、碳酸鉀於溶劑諸如甲醇內，於乙醇存在下，於較佳為室溫至溶劑的沸點範圍之溫度製備。

式(8e)化合物可從式(8d)化合物使用2-硝基苯亞磺醯氯於乙酸，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度製備。

式(8d)化合物可從式(8c)化合物使用鄰苯二甲醯亞胺、三苯基膦及偶氮二羧酸二異丙酯，於溶劑諸如四氫呋喃內於較佳為0℃至溶劑的沸點範圍之溫度製備。

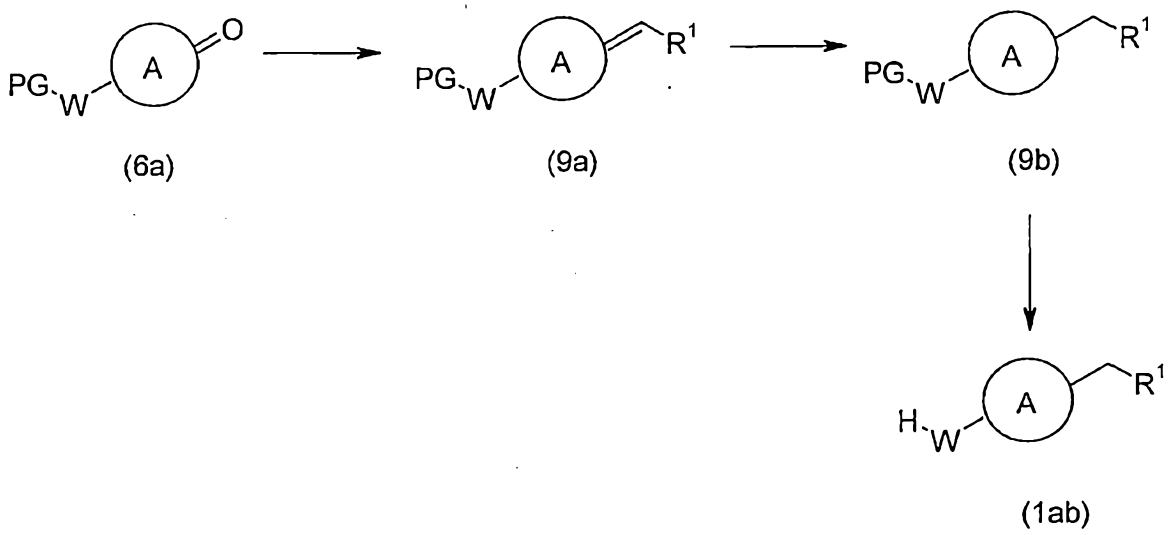
式(8c)化合物可從式(8b)化合物使用還原劑諸如硼氫化鈉，於溶劑諸如甲醇內於較佳為0℃至溶劑的沸點範圍之溫

度製備。

式(8b)化合物可從式(8a)化合物使用第三丁烷硫醇，於鹼諸如二異丙基乙基胺存在下，於溶劑諸如四氫呋喃內於較佳為0℃至溶劑的沸點範圍之溫度製備。

式(8a)化合物為參考文獻中所已知或可由熟諳技藝人士使用參考文獻方法(例如3-溴-茚烷-1-酮，參考WO2010108058)製備。

另外，通式(1ab)化合物亦即式(1a)化合物其中Y=CH_2，W=NH及PG為合宜保護基諸如三氟乙酸根可依據反應式9例示說明之途徑製備：



反應式9

式(1ab)化合物可從通式(9b)化合物藉使用技藝界已知方法去除保護基PG製備，諸如水性氫氧化鈉於溶劑諸如甲醇，於較佳為室溫至100℃範圍之溫度製備。

式(9b)化合物可從通式(9a)化合物經由與適當還原劑例如

氫氣，於適當催化劑諸如鈀/活性木炭存在下，於適當溶劑諸如乙醇，於室溫至70℃範圍之溫度及大器壓至4巴爾之壓力下反應製備。

式(9a)化合物可從通式(6a)化合物利用反應諸如威提氏(Wittig)反應(或密切相關的變化中之一者，諸如Horner-Wadsworth-Emmons)使用適當酶基質諸如R^1-CH_2-P(O)$(OMe)_2$，於適當鹼諸如氫化鈉存在下，於適當溶劑諸如四氫呋喃，於較佳為-10℃至100℃範圍之溫度反應製備。

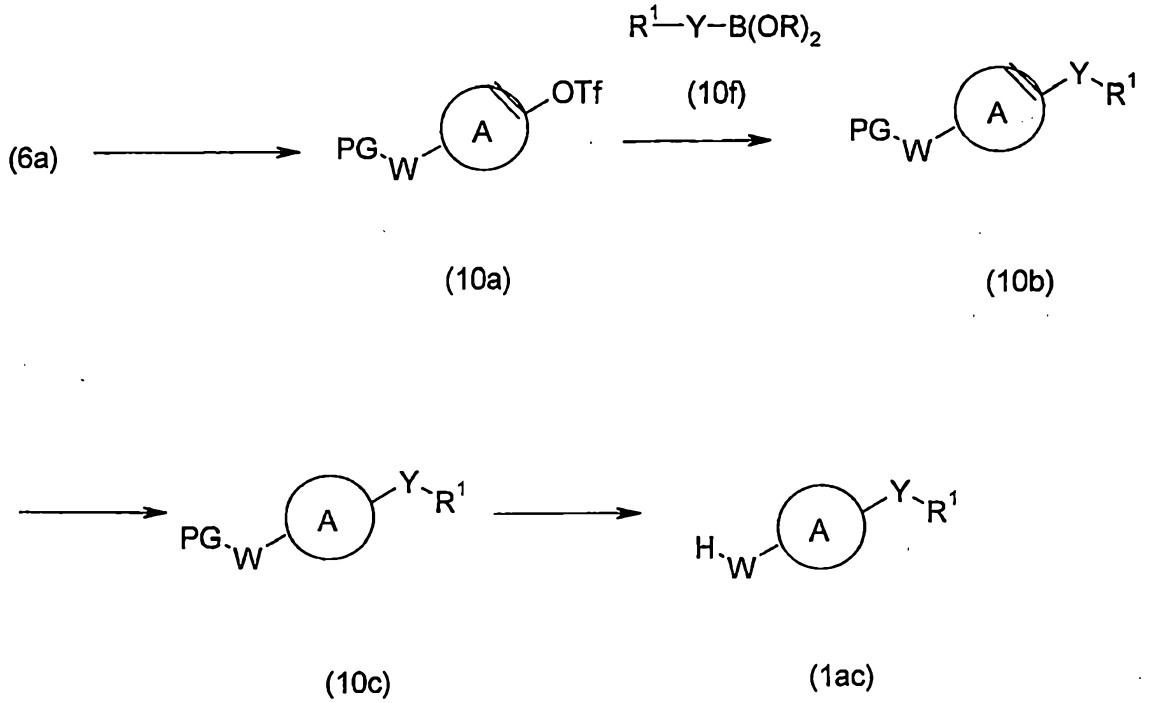
化合物諸如R^1-CH_2-P(O)$(OMe)_2$可從通式R^1-CH_2-Hal化合物，其中Hal表示鹵素諸如-Br或-Cl，經由與化合物諸如三甲基膦，於較佳為0℃至100℃範圍之溫度反應而合成。

化合物諸如R^1-CH_2-Hal可從式R^1-CH_3化合物利用反應諸如自由基鹵化反應，使用反應劑諸如N-溴丁二醯亞胺，於催化劑諸如AIBN存在下，於適當溶劑諸如四氯化碳，於較佳為0℃至80℃範圍之溫度反應製備。化合物諸如R^1-CH_2-Hal也可從式R^1-CH_2-OH化合物利用鹵化條件諸如四溴化碳或三苯基膦於二氯甲烷或活化條件諸如甲烷磺醯氯於二氯甲烷，於鹼諸如二異丙基胺存在下反應而合成。

化合物諸如R^1-CH_3及R^1-CH_2-OH可藉前文對化合物(2b)、(2c)及(2d)摘述之方法製備。

本發明之式(1ac)化合物亦即式(1a)化合物其中

Y=$(CR^5R^6)_n$及W=NH可依據反應式10說明的途徑製備。



反應式10

式(1ac)化合物可從式(10c)化合物製備，其中PG為熟諳技藝人士已知之適當保護基，諸如三氟乙醯胺、胺基甲酸第三丁酯及胺基甲酸苯甲酯，藉使用合宜脫保護條件，諸如氫氧化鈉於甲醇、三氟乙酸於二氯甲烷、或例如鈀/碳催化的氫氣於乙醇，於較佳為0℃至100℃範圍之溫度製備。

式(10c)化合物可從式(10b)化合物製備，其中PG為熟諳技藝人士已知之適當保護基，諸如三氟乙醯胺、胺基甲酸第三丁酯及胺基甲酸苯甲酯，藉使用氫氣於催化劑諸如鈀/碳存在下，於溶劑諸如甲醇或乙醇內，於酸諸如鹽酸之存在或不存在下，於較佳為0℃至100℃範圍之溫度製備。

式(10b)化合物可從式(10a)及(10f)化合物藉諸如交聯反應製備，使用適當催化劑諸如肆(三苯基膦)鈀(0)或乙酸鈀，及

鹼諸如二異丙基乙基胺、第三丁氧化鈉或碳酸銫於合宜溶劑諸如NMP、甲苯或DMF內，於較佳為0℃至100℃範圍之溫度製備。另外，(10b)可藉調整參考文獻程序(例如報告於WO2009022633)製備。

式(10f)化合物為參考文獻中所已知或可由熟諳技藝人士藉調整參考文獻程序(例如WO2008063287)製備。

式(10a)化合物可從式(6a)化合物製備，使用三氟甲烷磺化劑諸如三氟甲烷磺酐，於適當鹼諸如吡啶或2,6-貳(第三丁基)-4-甲基吡啶存在下，於溶劑諸如二氯甲烷或氯仿內，於較佳為0℃至溶劑之沸點範圍之溫度製備。另外，(10a)可藉調整參考文獻程序(例如描述於WO2009022633)製備。

[概略實驗細節]

實驗章節中使用的縮寫：AcOH=乙酸；aq.＝水性；DCM＝二氯甲烷；DIAD＝偶氮二羧酸二異丙酯；DIPEA＝二異丙基乙基胺；DMAP＝N,N-二甲基胺基吡啶；DMF＝N,N-二甲基甲醯胺；DMSO＝二甲亞碸；EDC＝1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽；EtOAc=乙酸乙酯；EtOH=乙醇；Et_2O=二乙基醚；Et_3N=三乙基胺；$EtNiPr_2$=二異丙基乙基胺；FCC＝急速管柱層析術；h=小時；HATU＝2-(7-吖-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲鎓；HOBt=1-羥基-苯并三唑；HPLC＝高效液相層析術；IMS＝工業用變性酒精；LCMS＝液相層析術質譜術；NaOH=氫氧化鈉；

MeCN=乙腈；MeOH=甲醇；min=分鐘；NH_3＝氨；NMR＝核磁共振；RT＝室溫；Rt=滯留時間；sat.＝飽和；SCX-2＝強陽離子交換層析術；TFA＝三氟乙酸；THF＝四氫呋喃；H_2O＝水；IMS＝工業用變性酒精；Xantphos=4,5-貳(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噁；X-Select=瓦特氏(Waters) X-選擇HPLC管柱；IPA＝丙-2-醇；LDA＝二異丙基醯胺鋰；MDAP＝質量取向自行純化；MeOH=甲醇；Ph_3P=三苯基膦；TBAF＝氟化四丁基銨。

於後述程序中，於各個起始物料後方通常提供中間產物/實施例號碼。本說明只為了協助熟諳技藝化學師。起始物料並非必要從所述批次製備。

當述及「相似」或「類似」程序時，熟諳技藝人士須瞭解此種程序可能涉及微小變化，例如反應溫度、反應物/溶劑數量、反應時間、後續處理條件或層析純化條件。

結構式之命名係使用得自MDL公司的Autonom 2000 Name軟體。當結構式的命名無法使用Autonom指定時，使用ACD/Labs Release 12.00產品12.5版(Build 45133，2010年12月16日) ACD/Name軟體應用部分。化合物之立體化學的標定係基於與WO2008/043019對關鍵性中間產物報告的資料做比較。除非另行載明，否則全部反應皆係於無水條件下且係於氮氣或氬氣環境下進行。除非另行陳述，否則全部轉變皆係於周圍溫度(室溫)進行。

NMR光譜係得自Varian Unity Inova 400光譜儀，具有5毫米反相檢測三重共振探頭於400 MHz或於Bruker Avance DRX 400光譜儀上具有5毫米反相檢測三重共振TXI探頭於400 MHz操作，或於Bruker Avance DPX 300光譜儀上具有標準5毫米雙頻率探頭於300 MHz獲得。移位係以相對於四甲基矽烷(δ＝0 ppm)，以ppm給定。J值全文係以赫茲(Hz)表示。NMR光譜係使用DataChord Spectrum Analyst 4.0.b21版或Spin Works 3版標示。

當產品係藉急速管柱層析術純化時，「急速二氧化矽」係指用於層析術之二氧化矽凝膠，0.035毫米至0.070毫米(220網眼至440網眼)(例如Fluka二氧化矽凝膠60)，及施加高達10 p.s.i加速管柱洗提之氮氣壓力，或使用CombiFlash® Companion純化系統或使用Biotage SP1純化系統。全部溶劑及商業反應劑皆係以接受的形式使用。

藉製備性HPLC純化之化合物係使用C18-反相管柱(100×22.5毫米內徑Genesis管柱具有7微米粒徑)，或苯基-己基管柱(250×21.2毫米內徑，Gemini管柱具有5微米粒徑)純化，220-254奈米紫外光檢測，流速5-20毫升/分鐘)，使用100-0%至0-100%水/乙腈(含有0.1% TFA或0.1%甲酸)之梯度或水/甲醇(含有0.1% TFA或0.1%甲酸)之梯度洗提，或使用C18-反相管柱(19×250毫米，XBridge OBD，具有5微米粒徑)純化，使用100-0%至0-100%水/乙腈(含有0.1% NH_4OH)之梯

度純化，或ChiralPak IC管柱(10×250毫米內徑，具有5微米粒徑)純化，除非另行其他規定。含有所需產物(藉LCMS分析)之分量經彙集，藉蒸發去除有機溶劑，凍乾剩餘水性殘餘物，獲得終產物。除非另行陳述，否則藉製備性HPLC純化之產物係呈自由態鹼、甲酸鹽或TFA鹽分離。

使用之液相層析術質譜術(LCMS)及HPLC系統為：

[方法1]

Waters Platform LC四極質譜儀具有C18-反相管柱(30×4.6毫米Phenomenex Luna 3微米粒徑)，使用A：水+0.1%甲酸；B：乙腈+0.1%甲酸洗提。

梯度：

梯度-時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

檢測-MS、ELS、UV(200微升分裂至MS具有線上HP1100 DAD檢測器)。MS離子化方法-電噴灑(正離子及負離子)。

[方法2]

Waters ZMD四極質譜儀具有C18-反相管柱(30×4.6毫米Phenomenex Luna 3微米粒徑)，使用A：水+0.1%甲酸；B：乙腈+0.1%甲酸洗提。

梯度：

梯度-時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

檢測-MS、ELS、UV(200微升分裂至MS具有線上Waters 996 DAD檢測器)。MS離子化方法-電噴灑(正離子及負離子)。

[方法3]

Waters ZMD四極質譜儀具有C18-反相管柱(30×4.6毫米Phenomenex Luna 3微米粒徑)，使用A：水+0.1%甲酸；B：乙腈+0.1%甲酸洗提。

梯度：

梯度-時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

檢測-MS、ELS、UV(200微升分裂至MS具有線上HP1100 DAD檢測器)。MS離子化方法-電噴灑(正離子及負離子)。

[方法4]

VG Platform II四極質譜儀具有C18-反相管柱(30×4.6毫米Phenomenex Luna 3微米粒徑)，使用A：水+0.1%甲酸；B：

乙腈+0.1%甲酸洗提。

梯度：

梯度-時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.30	2.0	95	5
4.30	2.0	5	95
5.30	2.0	5	95
5.80	2.0	95	5
6.00	2.0	95	5

檢測-MS、ELS、UV(200微升/分鐘分裂至ESI來源具有線上HP1050 DAD檢測器)。MS離子化方法-電噴灑(正離子及負離子)。

[方法5]

Waters微質量(micromass) ZQ2000四極質譜儀具有Acquity BEH C18 1.7微米100x2.1毫米，Acquity BEH Shield RP18 1.7微米100x2.1毫米或Acquity HSST3 1.8微米100x2.1毫米，維持於40℃。使用A：水+0.1%甲酸；B：乙腈+0.1%甲酸洗提。

梯度：

梯度-時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

檢測-MS、UV、PDA。MS離子化方法-電噴灑(正離子及

負離子)。

[方法6]

Phenomenex Gemini C18-反相管柱(250×21.20毫米，5微米粒徑)，使用A：水+0.1%甲酸；B:乙腈+0.1%甲酸洗提。梯度-經20分鐘時間90% A/10% B至2% A/98% B-流速18毫升/分鐘。檢測-線上紫外光檢測器設定於254奈米波長。

[方法7]

Agilent 1260無限(infinity)純化系統。管柱：XSELECT CSH Prep C18 OBD，粒徑5微米，30×150毫米，室溫。使用A：水+0.1%甲酸；B:乙腈+0.1%甲酸洗提。梯度-經22分鐘時間90% A/10% B至2% A/95% B-流速60毫升/分鐘。檢測-線上亞吉蘭6100系列單一四極LC/MS。

[方法8]

Agilent 1260無限(infinity)純化系統。管柱：XBridge Prep C18 OBD，粒徑5微米，30×150毫米，室溫。使用A：水+0.1%氨；B:乙腈+0.1%氨洗提。梯度-經22分鐘時間90% A/10% B至2% A/95% B-流速60毫升/分鐘。檢測-線上Agilent 6100系列單一四極LC/MS。

差分掃描量熱術(DSC)：須瞭解如所測量的吸熱峰係取決於多項因素，包括使用的機器、加熱速率、校準標準、濕度及使用的樣本純度。

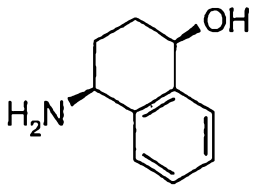
實驗中報告的熔點係基於在DSC分析期間登錄的吸熱峰

起點估計。

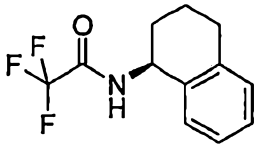
熟諳技藝人士須瞭解當使用表示法「部分甲酸鹽」時，意圖識別鹼性化合物只有部分轉換成甲酸鹽的衍生物，因此含有小於1當量甲酸鹽抗衡離子。萃取鹽/自由態鹼比係由相連結的NMS分析提供。

[中間產物A]

(1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚

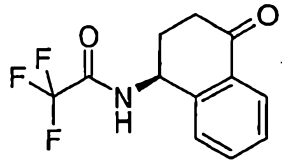


a. 2,2,2-三氟-N-(S)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基-乙醯胺(中間產物Aa)



三氟乙酸乙酯(24.2毫升，204毫莫耳)逐滴添加至(S)-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基)胺(Alfa Aesar；25.0克，170毫莫耳)及三乙基胺(35.5毫升，255毫莫耳)於甲醇(250毫升)於室溫之溶液內及攪拌18小時。混合物濃縮至約1/3體積及然後分溶於DCM(200毫升)及水(200毫升)。水層萃取入DCM(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(41.1克，169毫莫耳，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.80-1.95 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 5.18-5.25 (1H, q, J 5.0 Hz), 6.38-6.48 (1H, br s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m).

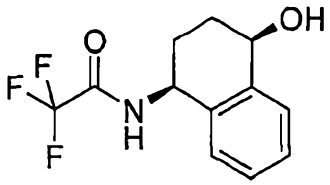
b. 2,2,2-三氟-N-((S)-4-側氧基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙醯胺(中間產物Ab)



硫酸鎂一水合物(46.6克，338毫莫耳)於水(500毫升)添加至中間產物Aa(41.1克，169毫莫耳)於丙酮(1.0升)之冰冷溶液。過錳酸鉀(80.1克，507毫莫耳)分成數份(每份10.0克)以45分鐘時間添加。然後混合物攪拌18小時。添加硫代硫酸鈉五水合物(126克，510毫莫耳)於水(400毫升)及反應攪拌30分鐘。混合物濃縮至約300毫升，然後循序加水(1.0升)、矽藻土(60克)及乙酸乙酯(1.0升)。混合物經徹底攪拌然後通過矽藻土墊過濾。水層萃取入乙酸乙酯(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(36.6克，142毫莫耳，84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.20-2.30 (1H, dddd, J 13.3, 10.0, 8.8, 4.5 Hz), 2.43-2.52 (1H, dddd, J 13.3, 7.2, 4.6, 4.6 Hz), 2.67-2.77 (1H, ddd, J 17.4, 10.1, 4.6 Hz), 2.78-2.88 (1H, ddd, J 17.4, 7.1, 4.6 Hz), 5.39-5.47 (1H, td, 8.5, 4.5 Hz), 7.32-7.37 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.44-7.49 (1H, t, J 7.6 Hz), 7.59-7.64 (1H, td, J 7.6, 1.4 Hz), 8.03-8.07 (1H, dd, J 7.7, 1.4 Hz).

c. 2,2,2-三氟-N-((1S,4R)-4-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙醯胺(中間產物Ac)



經除氣的DMF(氬氣掃除，100毫升)添加至中間產物Ab(8.00克，31.3毫莫耳)及[N-[(1R,2R)-2-(胺基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺酸基-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-釕(Strem Chemicals Inc.；594毫克，0.93毫莫耳)。三乙基胺(8.66毫升，62.6毫莫耳)徐緩添加至冰冷甲酸(2.34毫升，62.6毫莫耳)及攪拌20分鐘，然後添加至DMF溶液。反應加熱至60℃18小時。冷卻後，混合物分溶於DCM(200毫升)及水(600毫升)。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。藉FCC純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷，獲得標題化合物(7.10克，27.4毫莫耳，88%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.88-1.92 (1H, d, J 4.8 Hz), 1.98-2.18 (4H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 5.165-5.24 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, br s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m).

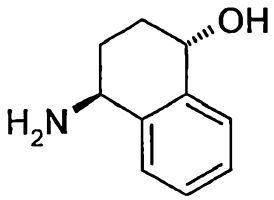
d. (1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚(中間產物A)

氫氧化鈉(2.10克，53.0毫莫耳)添加至中間產物Ac(3.43克，13.2毫莫耳)於甲醇/水(2:1，50毫升)之冰冷溶液及攪拌3.5小時。混合物載荷至SCX-2卡匣上，使用甲醇然後使用2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物(2.30克，13.2毫莫耳，99%)。

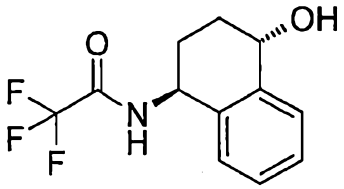
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.66-1.90 (4H, m), 3.71-3.77 (1H, t, J 5.4 Hz), 4.46-4.54 (1H, t, J 5.4 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.40-7.46 (1H, m).

[中間產物B]

(1S,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚



a. 2,2,2-三氟-N-(1S,4S)-4-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基）-乙醯胺(中間產物Ba)



氬氣以氣泡通過中間產物Ab (8.00克，31.1毫莫耳)及[N-[(1S,2S)-2-(胺基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺酸基-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-釕(Strem Chemicals Inc.；0.06克，0.93毫莫耳)於無水DMF(100毫升)之溶液歷時10分鐘。添加甲酸(2.4毫升，62.2毫莫耳)與三乙基胺(8.60毫升，62.2毫莫耳)之預混組合，及混合物於50℃攪拌24小時。混合物冷卻至室溫及濃縮至約25毫升。加水(70毫升)，所得沈澱經過濾，及以DCM (3×30毫升)及乙醚(30毫升)洗滌，留下固體(4.75克)。濾液經傾析留下深色固體。隨後使用0-30%乙酸乙酯於環己烷藉FCC純化獲得固

體。此固體與首先獲得之固體組合而得到標題化合物米色固體(5.93克，74%)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.60-1.83 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 4.60 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.28 (1H, d), 7.07 (1H, m), 7.25 (1H, ddd), 7.28 (1H, ddd), 7.50 (1H, dd), 9.78 (1H, d).

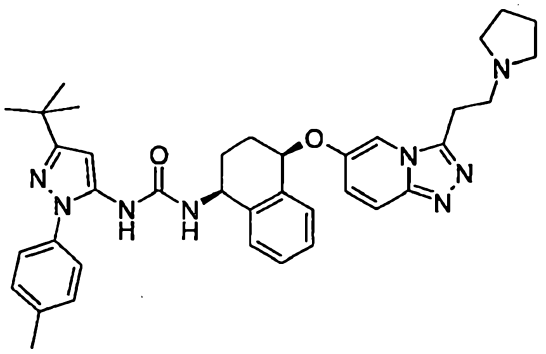
b. (1S,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚(中間產物B)

於中間產物Ba(5.55克，2.14毫莫耳)於甲醇(50毫升)之灰色溶液內，添加NaOH(1.28克，32.1毫莫耳)於水(15毫升)及混合物於室溫攪拌3日。又添加NaOH(1.28克，32.1毫莫耳)及褐色溶液攪拌5小時。溶液直接施用至SCX-2管柱，以甲醇洗滌及以2M氨於甲醇洗提，及於減壓下濃縮留下灰色固體。固體以超音波振盪懸浮於DCM(50毫升)，然後過濾及於減壓下乾燥留下標題化合物之淡灰色固體(2.93克，84%)。

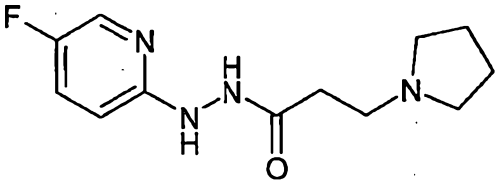
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.41-1.64 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 3.82 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 5.08 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.35-7.49 (2H, m).

[實施例1]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

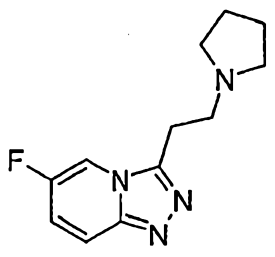


a. 3-吡咯啶-1-基-丙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物1a)



5-氟-2-烴基吡啶(285毫克，2.24毫莫耳)及3-(吡咯啶-1-基)丙酸鹽酸鹽(400毫克，2.24毫莫耳)溶解於DMF(15毫升)。添加EDC(516毫克，2.69毫莫耳)，HOBt(30.0毫克，0.22毫莫耳)及三乙基胺(374微升，2.69毫莫耳)及反應攪拌18小時。混合物載荷至SCX-2卡匣上，卡匣以甲醇然後以2M氨於甲醇洗滌。鹼性部分經真空蒸發，然後藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得污染有數種雜質的標題化合物(400毫克)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。

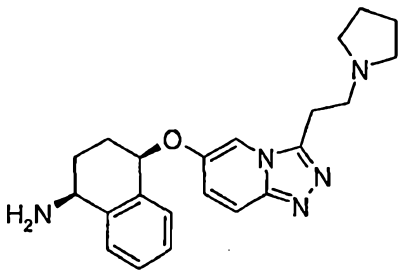
b. 6-氟-3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物1b)



中間產物1a(400毫克)溶解於THF(20毫升)及於冰/水浴中冷卻。加入三苯基膦(643毫克，2.45毫莫耳)接著加入三乙基胺(682微升，4.90毫莫耳)及六氯乙烷(581毫克，2.45毫莫耳)。反應混合物攪拌18小時及然後載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌，然後以2M氨於甲醇洗提。所得殘餘物藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物(292毫克，1.16毫莫耳，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.80-1.87 (4H, m), 2.60-2.68 (4H, m), 3.00-3.10 (2H, t, J 7.3), 3.24-3.34 (2H, t, J 7.3), 7.13-7.21 (1H, ddd, J 9.9, 7.6, 2.3), 7.70-7.77 (1H, dd, J 9.8, 4.5), 8.00-8.04 (1H, m).

c. (1S,4R)-4-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物1c)



中間產物A(189毫克，1.16毫莫耳)添加至氫化鈉(60%於礦油，139毫克，3.48毫莫耳)於DMF(5毫升)之懸浮液。反應攪拌20分鐘，然後中間產物1b(292毫克，1.16毫莫耳)添加於DMF(5毫升)及反應加熱至60℃2小時。混合物經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄。溶液載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及產物以2M氨於甲醇洗提。殘餘物藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物(270毫克，0.74毫莫

耳，64%)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.80-1.86 (4H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.62-2.70 (4H, m), 2.99-3.05 (2H, t, J 7.8), 3.28-3.36 (2H, t, J 7.8), 3.98-4.04 (1H, dd, J 8.6, 5.2), 5.46-5.50 (1H, t, J 4.3), 7.22-7.40 (4H, m), 7.54-7.58 (1H, d, J 7.8), 7.63-7.68 (1H, dd, J 9.8, 0.7), 7.97 (1H, s), 8.09-8.11 (1H, d, J 1.6).

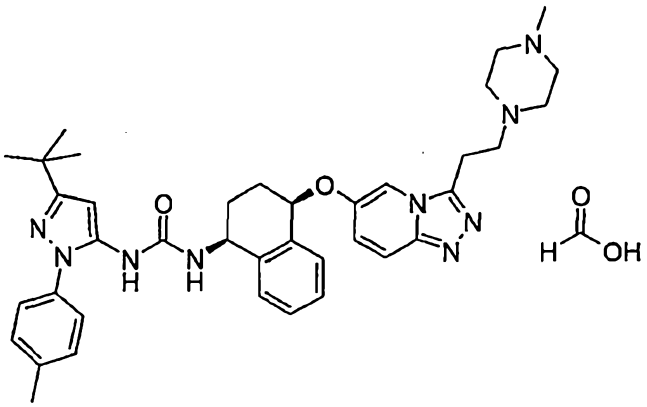
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例1)

中間產物1c(270毫克，0.74毫莫耳)溶解於1,4-二噁烷(6毫升)及(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；329毫克，0.81毫莫耳)及DIPEA(257微升，1.48毫莫耳)添加至其中。反應加熱至60℃ 18小時。冷卻後混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)，及然後萃取入乙酸乙酯(3次)。組合有機萃取物以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，然後藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)獲得標題化合物(78.0毫克，0.12毫莫耳，17%)。LCMS (方法5)：Rt 3.67 mins, m/z 633[MH^+]。^{1}H NMR

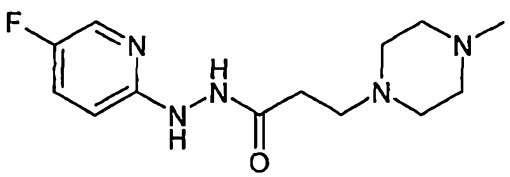
(400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.90-2.06 (6H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.08-3.16 (4H, m), 3.42-3.50 (4H, m), 4.87-4.92 (1H, dd, J 9.0, 5.6), 5.43-5.47 (1H, t, J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (10H, m), 7.62-7.66 (1H, d, J 9.7), 8.07-8.09 (1H, d, J 1.6), 8.45 (0.6H, s).

[實施例2]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲甲酸鹽



a. 3-(4-甲基-哌啡-1-基)-丙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物2a)

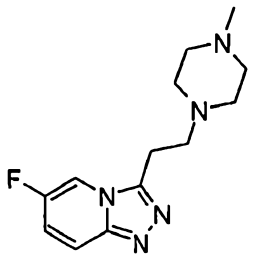


5-氟-2-肼基吡啶(295毫克，2.32毫莫耳)及3-(4-甲基-1-哌啡基)丙酸(400毫克，2.32毫莫耳)溶解於DCM(15毫升)。添加EDC(536毫克，2.79毫莫耳)及HOBt(31.0毫克，0.23毫莫耳)及反應攪拌18小時。混合物載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌，產物以2M氨於甲醇洗提。藉FCC使用0-10%[2M NH_3

於MeOH]於DCM進一步純化，獲得標題化合物(458毫克，1.63毫莫耳，73%)。

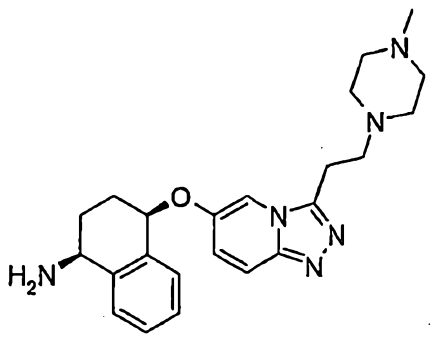
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.32 (3H, s), 2.48-2.54 (2H, t, J 6.0), 2.54-2.70 (8H, br s), 2.69-2.75 (2H, t, J 6.0), 6.60-6.65 (1H, dd, J 8.9, 3.3), 6.75-6.78 (1H, d, J 4.4), 7.25-7.34 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, d, J 3.0), 10.50 (1H, s).

b. 6-氟-3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物2b)



中間產物2a(458毫克，1.63毫莫耳)溶解於THF(15毫升)及於冰/水浴中冷卻。添加三苯基膦(854毫克，3.26毫莫耳)接著添加三乙基胺(907微升，6.52毫莫耳)及六氯乙烷(773毫克，3.26毫莫耳)。反應攪拌18小時及然後載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及產物以2M氨於甲醇洗滌。藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM進一步純化獲得標題化合物(310毫克，1.18毫莫耳，72%)。LCMS (方法4)：Rt 0.28 min, m/z 264[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物2c)



中間產物A(180毫克，1.11毫莫耳)添加至氫化鈉(60%於礦油，133毫克，3.33毫莫耳)於DMF(5毫升)之懸浮液。反應攪拌20分鐘，然後中間產物2b(310毫克，1.11毫莫耳)添加於DMF(5毫升)及所得混合物加熱至60℃歷經3小時。冷卻後，反應藉逐滴添加甲醇淬熄。溶液載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及產物以2M氨於甲醇洗提。殘餘物藉FCC使用2-20%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物(200毫克，0.47毫莫耳，43%)。LCMS (方法4)：Rt 0.28 min, m/z 407[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲甲酸鹽(實施例2)

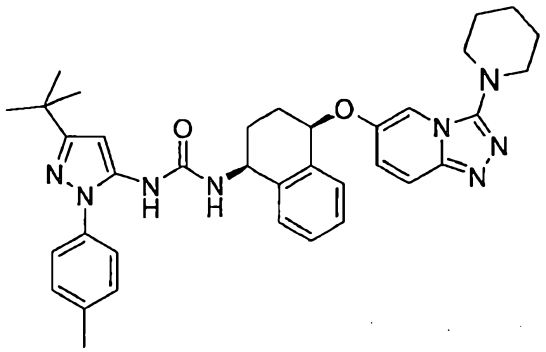
中間產物2c(85.0毫克，0.21毫莫耳)溶解於1,4-二噁烷(2毫升)及添加(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009,39, 3999-4009；96.0毫克，0.24毫莫耳)及DIPEA(75.0微升，0.43毫莫耳)。反應加熱至60℃歷經18小時。冷卻後，

混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)，及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化，然後進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，10-40% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)獲得標題化合物主要呈甲酸鹽(43.0毫克，0.065毫莫耳，31%)。LCMS (方法5)：Rt 3.54 min, m/z 662[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD):

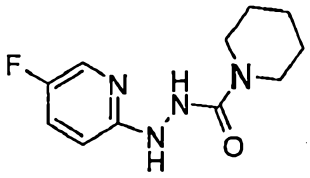
1.30 (9H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55-2.75 (8H, br s), 2.90-2.95 (2H, t, J 7.4), 3.29-3.32 (2H, t, J 7.4), 4.86-4.92 (1H, dd, J 8.8, 5.6), 5.43-5.47 (1H, t, J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.21-7.35 (11H, m), 7.60-7.64 (1H, d, J 9.9), 8.07-8.09 (1H, d, J 1.9), 8.40-8.50 (0.4H, br s, 甲酸鹽).

[實施例3]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

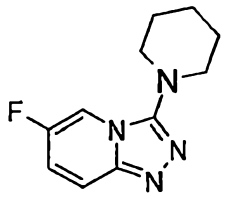


a. 哌啶-1-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物3a)



1-哌啶甲醯氯(348毫克，0.30毫升，2.36毫莫耳)於室溫於氮下逐滴添加至5-氟-2-肼基-吡啶(例如參考WO2010022076；0.30克，2.36毫莫耳)及DIPEA(1.2毫升，7.08毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液，混合物攪拌2小時。溶液以水(2x15毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。溶劑經蒸發及殘餘物經分溶(乙醚)及過濾獲得標題化合物呈灰白色固體(475毫克，84%)。LCMS (方法1)：Rt 1.82 min, m/z 239[MH^+]。

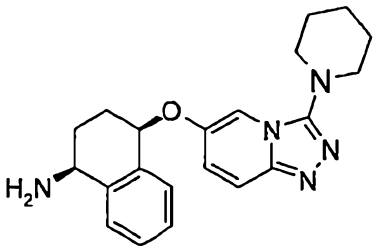
b. 6-氟-3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物3b)



六氯乙烷(826毫克，3.92毫莫耳)於室溫分成數份添加至中間產物3a(466毫克，1.95毫莫耳)，三苯基膦(1.03克，3.92毫莫耳)及三乙基胺(1.1毫升，7.83毫莫耳)於無水THF(30毫升)之溶液，及混合物攪拌2小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈淡橙色膠狀物(206毫克，48%)。LCMS (方法1)：Rt 2.44 min, m/z 221[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基

氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物3c)



中間產物A(100毫克，0.61毫莫耳)於室溫分成數份添加至氫化鈉(60%於礦油，73毫克，1.84毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之懸浮液，及混合物攪拌15分鐘。然後一次添加中間產物3b(135毫克，0.61毫莫耳)及混合物於60℃加熱3小時。冷卻後，添加飽和氯化銨(約0.2毫升)。然後混合物分溶於水(15毫升)及乙酸乙酯(3x15毫升)及組合有機萃取物以鹽水(2x15毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。蒸發去除溶劑及殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈褐色膠狀物(133毫克，60%)。LCMS (方法1)：Rt 1.95 min, m/z 364[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例3)

標題化合物係始於中間產物3c及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法5)：Rt 4.79 min, m/z 916[MH^+]。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.32 (9H, s), 1.60-1.77 (6H,

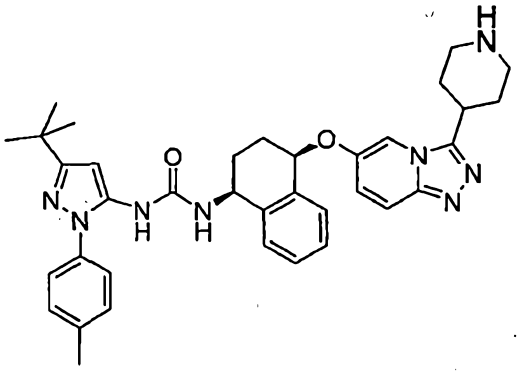
m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, t), 3.15 (4H, m), 5.08 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.41 (1H, d, J 9.20), 6.28 (1H, s), 6.48 (1H br s), 6.96 (1H, dd, J 2.12, 9.75), 7.21 (2H, d, J 8.13), 7.24-7.33 (6H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45-7.48 (1H, d, J 9.65).

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-1-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例3之結晶化)

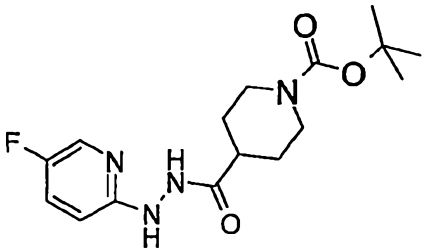
1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(3.974克，實施例3)溶解於熱第三丁醇(約130毫升)及然後藉凍乾隔夜乾燥。然後固體物質於熟成室內於乙酸異丙酯(120毫升)調成料漿，該熟成室係在周圍溫度與50℃間循環於各種條件下耗用4小時。3日後，反應冷卻至室溫及然後於室溫攪拌四日。所得灰白色固體藉過濾分離及於40℃/0.5毫巴乾燥。產率＝3.67克(92%)。Mp=253℃。

[實施例4]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

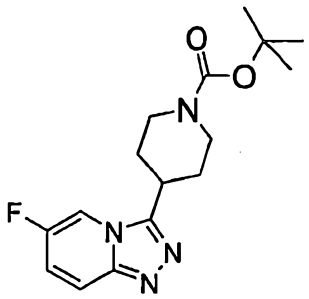


a. 4-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物4a)



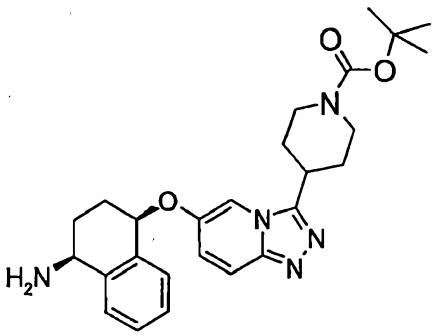
EDC(543毫克，2.83毫莫耳)分成數份添加至5-氟-2-肼基-吡啶(有關參考程序請參見WO2010022076；0.30克，2.36毫莫耳)，哌啶-1,4-二羧酸一-第三丁基酯(Aldrich，649毫克，2.83毫莫耳)及HOBt(32毫克，0.24毫莫耳)於無水DCM(20毫升)之經攪拌之溶液內。混合物於室溫攪拌18小時。溶液以水(2x20毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發。殘餘物經濕磨(乙醚)獲得標題化合物呈灰白色固體(713毫克，82%)。LCMS(方法1)：Rt 2.76 min, m/z 339[MH^+]。

b. 4-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物4b)



六氯乙烷(990毫克，4.18毫莫耳)分成數份於室溫添加至中間產物4a(707毫克，2.09毫莫耳)，三苯基膦(1.103克，4.18毫莫耳)及三乙基胺(1.2毫升，8.36毫莫耳)於無水THF(30毫升)之溶液。混合物攪拌2小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得淡橙色固體。此固體經濕磨(乙醚)獲得標題化合物呈淺土黃色固體(540毫克，80%)。LCMS (方法1)：Rt 2.79 min, m/z 321及221(-Boc)[MH^+]。

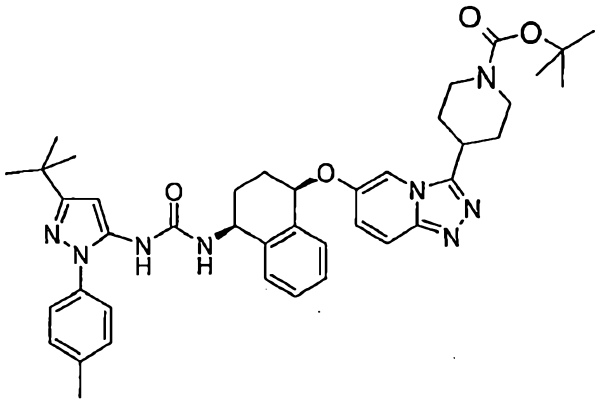
c. 4-[6-((1S,4R)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物4c)



中間產物A(100毫克，0.61毫莫耳)於室溫分成數份添加至氫化鈉(60%於礦油，73毫克，1.84毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之懸浮液。然後混合物攪拌15分鐘。一次添加中間產物

4b(193毫克，0.61毫莫耳)及混合物於60℃加熱3小時。冷卻後，添加飽和氯化銨(約0.2毫升)。混合物分溶於水(15毫升)及乙酸乙酯(3x15毫升)及組合有機萃取物以鹽水(2x15毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈褐色泡沫體(261毫克，92%)。LCMS (方法1)：Rt 2.19 min, m/z 464 [MH^+]。

d. 4-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物4d)



標題化合物係始於中間產物4c及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法1)：Rt 3.89 min, m/z 719[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-

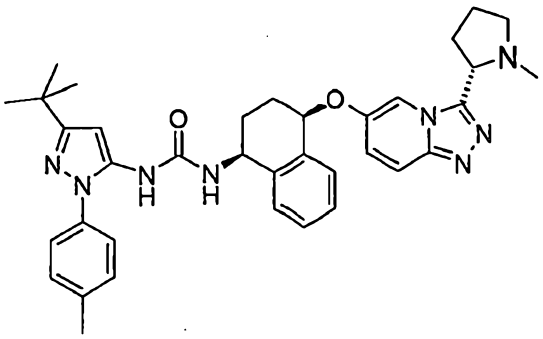
基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例4)

鹽酸(4M於二㗁烷，1毫升)逐滴添加至中間產物4d(272毫克，0.37毫莫耳)於甲醇(1毫升)之溶液，及混合物於室溫攪拌5小時。反應混合物通過SCX-2卡匣，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得褐色泡沫體。藉HPLC(50-95% MeCN於水)進一步純化獲得標題化合物呈灰白色粉末(37毫克)。LCMS(方法5)：Rt 3.65 min, m/z 519[MH^+]。

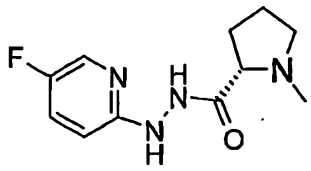
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (9H, s), 1.87-1.97 (5H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.81 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.19 (2H, m), 5.08 (1H, m), 5.22 (1H, m,), 5.44 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J 2.13, 9.80), 7.23-7.32 (7H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 7.63 (1H, d, J 9.75).

[實施例5]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

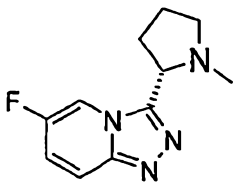


a. (S)-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物5a)



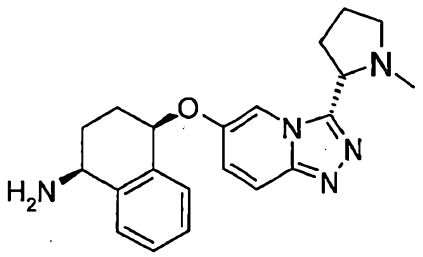
EDC(271毫克，1.41毫莫耳)於室溫分成數份添加至5-氟-2-肼基-吡啶(有關參考程序請參見WO2010022076；0.15克，1.18毫莫耳)，N-甲基-L-脯胺酸一水合物(0.20克，1.36毫莫耳)及HOBt(16毫克，0.12毫莫耳)於無水DCM(5毫升)之溶液，及攪拌16小時。溶液以DCM(15毫升)稀釋，以水(150毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發獲得標題化合物呈淡黃色膠狀物(189毫克，67%)。LCMS (方法1)：Rt 0.31 min, m/z 239[MH^+]。

b. 6-氟-3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物5b)



六氯乙烷(375毫克，1.59毫莫耳)於室溫分成數份添加至中間產物5a(189毫克，0.79毫莫耳)，三苯基膦(416毫克，1.59毫莫耳)及三乙基胺(0.44毫升，3.17毫莫耳)於無水THF(10毫升)之溶液內及攪拌4小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提獲得標題化合物呈褐色泡沫體(136毫克，78%)。LCMS (方法1)：Rt 0.45 min, m/z 221[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物5c)



中間產物A(128毫克，0.77毫莫耳)於室溫分成數份添加至氫化鈉(60%於礦油，92毫克，2.30毫莫耳)於無水DMF(3毫升)及攪拌15分鐘。一次添加中間產物5b(169毫克，0.77毫莫耳)及混合物於60℃加熱4小時。冷卻後，添加飽和氯化銨(約0.2毫升)。混合物分溶於水(10毫升)及乙酸乙酯(3x10毫升)。水相於減壓下濃縮及殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈褐色泡沫體(103毫克，36%)。LCMS (方法1)：Rt 1.34 min, m/z 364 [MH^+]。

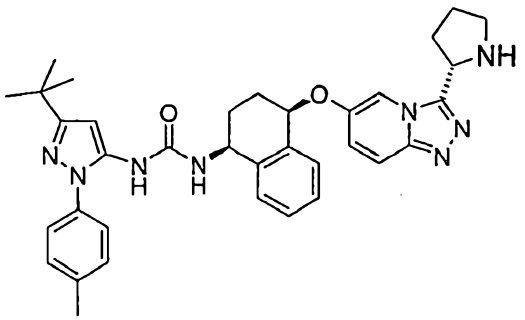
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例5)

標題化合物係始於中間產物5c及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法5)：Rt 3.76 min, m/z 319[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (9H, s), 1.88-2.12 (6H,

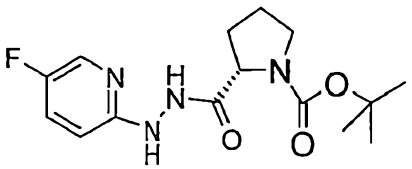
m), 2.21 (3H, s), 2,21-2.30 (2H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.19-3.24 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 5.05-5.12 (1H, m), 5.17 (1H, t, J 4.0), 5.25 (1H, d, J 8.7), 6.25-6.27 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J 2.0, 9.8), 7.22-7.34 (6H, m), 7.40 (2H, d, J 8.5), 7.61 (1H, d, J 9.8), 8.27 (1H, m).

[實施例6]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

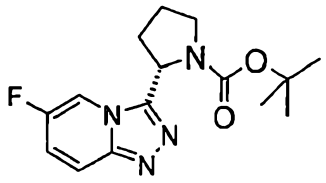


a. (S)-2-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物6a)



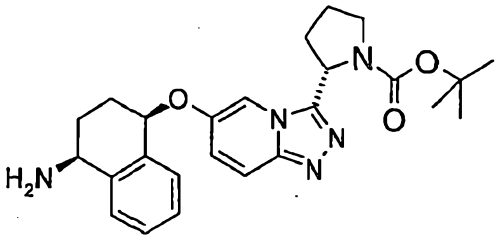
EDC(543毫克，2.83毫莫耳)分成數份添加至5-氟-2-肼基-吡啶(有關參考程序請參見WO2010022076；0.30克，2.36毫莫耳)，N-第三-丁基甲醯基-L-脯胺酸(609毫克，2.83毫莫耳)及HOBt(32毫克，0.24毫莫耳)於無水DCM(15毫升)之經攪拌之溶液於室溫及攪拌18小時。溶液以水(2x20毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發獲得標題化合物呈淡黃色泡沫體(767毫克，100%)。LCMS (方法1)：Rt 2.69 min, m/z 325 [MH^+]。

b. (S)-2-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物6b)



六氯乙烷(1.34克，5.65毫莫耳)分成數份於室溫添加至中間產物6a(917毫克，2.83毫莫耳)，三苯基膦(1.48克，5.65毫莫耳)及三乙基胺(1.6毫升，11.3毫莫耳)於無水THF(15毫升)之溶液於室溫及攪拌4小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈淺土黃色泡沫體(669毫克，77%)。LCMS (方法4)：Rt 2.48 min, m/z 307[MH^+]。

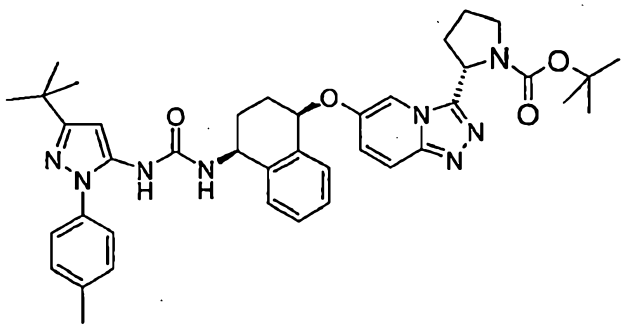
c. (S)-2-[6-((1S,4R)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物6c)



中間產物A(150毫克，0.92毫莫耳)於室溫分成數份添加至氫化鈉(60%於礦油，110毫克，2.76毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之懸浮液於室溫及攪拌15分鐘。一次添加中間產物6b(281毫克，0.92毫莫耳)及混合物於60℃加熱3小時。冷卻後，

添加飽和氯化銨(約0.2毫升)。混合物分溶於水(15毫升)及乙酸乙酯(3x15毫升)。組合有機萃取物以鹽水(20毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發獲得標題化合物呈褐色膠狀物(74毫克，18%)。LCMS (方法1)：Rt 2.08 min, m/z 450 [MH^+]。

d. (S)-2-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物6d)



標題化合物係始於中間產物6c及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法1)：Rt 3.88 min, m/z 705[MH^+]。

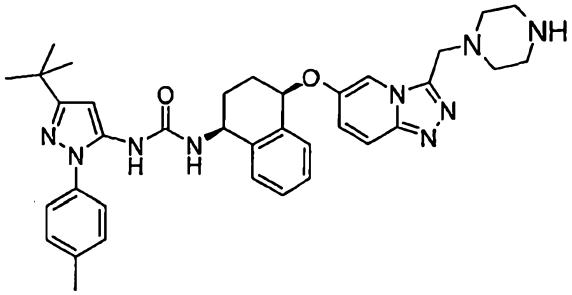
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例6)

鹽酸(4M於二噁烷，1毫升)逐滴添加至中間產物6d(225毫克，0.32毫莫耳)於甲醇(0.5毫升)之溶液於室溫及攪拌8小時。溶液載荷至SCX-2(10克)卡匣上，以甲醇接著以2M氨於

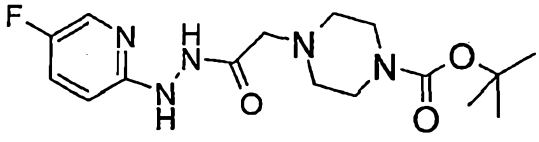
甲醇洗提，獲得褐色泡沫體。藉HPLC(50-85% MeCN於水(0.1% NH_3))進一步純化獲得標題化合物於凍乾後呈灰白色粉末(7毫克，4%)。LCMS (方法5)：Rt 3.73 min, m/z 605 [MH^+]。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (9H, s), 1.84-2.07 (5H, m), 2.18-2.31 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.96-3.07 (2H, m), 4.64 (1H, t, J 7.5), 5.01-5.08 (1H, m), 5.19 (1H, t, J 4.0), 5.27 (1H, d, J 8.8), 6.24 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J 2.2, 10.0), 7.19-7.28 (6H, m), 7.37 (2H, d, J 8.4), 7.58 (1H, d, J 10.0), 7.98 (1H, m).

[實施例7]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啡-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



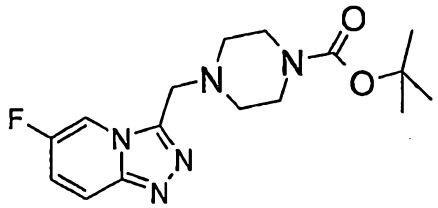
a. 4-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-哌啡-1-羧酸第三丁基酯(中間產物7a)



EDC(543毫克，2.83毫莫耳)分成數份添加至2-(4-Boc-1-哌啡基)乙酸(576毫克，2.36毫莫耳)，5-氟-2-肼基-吡啶(有關參考程序請參見WO2010022076；0.30克，2.36毫莫耳)及

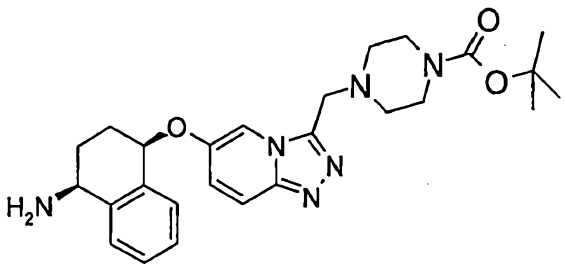
HOBt(32毫克，0.24毫莫耳)於無水DCM(15毫升)於室溫及攪拌16小時。溶液以DCM(20毫升)稀釋，以水(2x20毫升)洗滌，及脫水(硫酸鈉)。蒸發去除溶劑獲得標題化合物呈灰白色固體(667毫克，80%)。LCMS (方法1)：Rt 1.99 min, m/z 354[MH^+]。

b. 4-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-哌啡-1-羧酸第三丁基酯(中間產物7b)



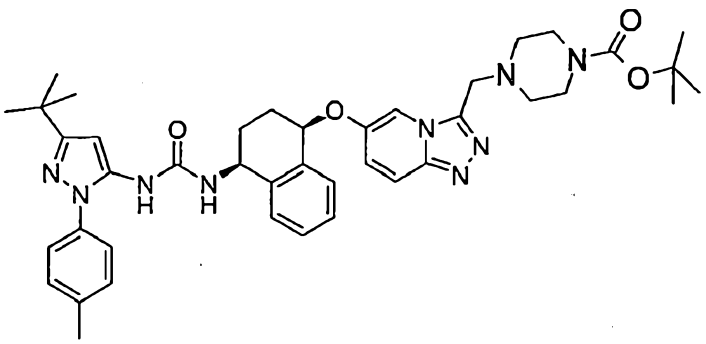
六氯乙烷(893毫克，3.77毫莫耳)分成數份於室溫添加至中間產物7a(667毫克，1.89毫莫耳)，三苯基膦(990毫克，3.77毫莫耳)及三乙基胺(1.05毫升，7.55毫莫耳)於無水THF(20毫升)之溶液於室溫及攪拌4小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得淡橙色固體。此固體經濕磨(乙醚)獲得標題化合物呈無色固體LCMS (方法1)：Rt 2.33 min, m/z 336[MH^+]。

c. 4-[6-((1S,4R)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-哌啡-1-羧酸第三丁基酯(中間產物7c)



標題化合物係使用中間產物7b及中間產物A使用類似實施例6步驟c所述程序製備。LCMS (方法1)：Rt 1.98 min, m/z 479 [MH^+]。

d. 4-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-哌啡-1-羧酸第三丁基酯(中間產物7d)



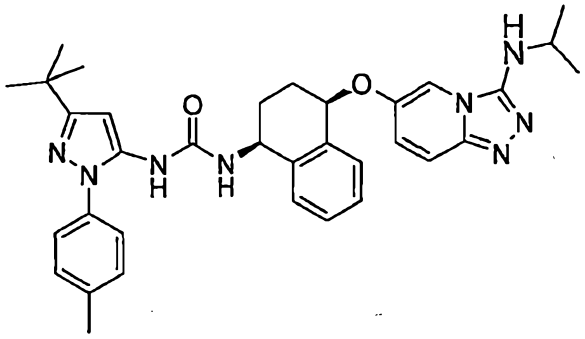
標題化合物係始於中間產物7c及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法1)：Rt 3.59 min, m/z 734[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例7)

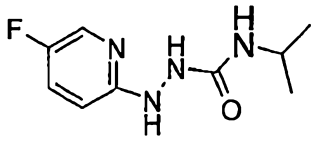
鹽酸(4M於二㗁烷，1毫升)逐滴添加至中間產物7d(92毫克，0.12毫莫耳)於甲醇(1毫升)之溶液於室溫及攪拌4.5小時。溶液載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得淡黃色泡沫體。藉HPLC進一步純化(40-80% MeCN於水(0.1% NH_3))獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(28毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 3.59 min, m/z 634 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (9H, s), 1.89-1.98 (1H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.38-2.48 (4H, m), 2.80-2.83 (4H, m), 4.03 (2H, s), 5.06-5.12 (1H, m), 5.20-5.24 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.34 (1H, br s), 7.08 (1H, dd, J 9.8, 2.0), 7.23-7.36 (6H, m), 7.40 (2H, d, J 7.7), 7.63 (1H, d, J 9.5), 8.14 (1H, m).

[實施例8]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



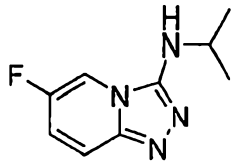
a. 2-(5-氟吡啶-2-基)-N-(丙-2-基)肼羧醯胺(中間產物8a)



異氰酸異丙酯(0.25毫升，2.60毫莫耳)以2分鐘時間於室溫

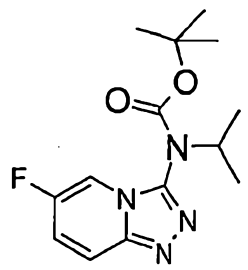
逐滴添加至5-氟-2-肼基-吡啶(參考程序參見WO2010022076；0.30克，2.36毫莫耳)於無水DCM(10毫升)之溶液及攪拌3小時。蒸發去除溶劑及殘餘物經濕磨(乙醚)及過濾獲得標題化合物呈無色固體(464毫克，93%)。LCMS(方法1)：Rt 1.92 min, m/z 213[MH^+]。

b.(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-異丙基-胺(中間產物8b)



六氯乙烷(1.77克，7.75毫莫耳)於室溫分成數份添加至中間產物8a(822毫克，3.87毫莫耳)，三苯基膦(2.03克，7.75毫莫耳)及三乙基胺(2.2毫升，15.49毫莫耳)於無水THF(15毫升)之溶液及攪拌16小時。所得沈澱經過濾出及濾液經蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得標題化合物呈淺土黃色泡沫體(618毫克，82%)。LCMS(方法1)：Rt 1.55 min, m/z 195[MH^+]。

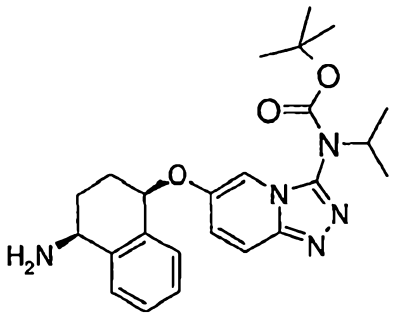
c. (6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-異丙基-胺基甲酸第三丁基酯(中間產物8c)



二碳酸二第三丁基酯(472毫克，2.16毫莫耳)於無水DCM(1

毫升)添加至中間產物8b(168毫克，0.86毫莫耳)於DCM(2毫升)之溶液。然後於室溫添加4-(1-吡咯啶基)吡啶(約5毫克)及攪拌5小時。蒸發去除溶劑及殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇然後以2M氨於甲醇洗提獲得深色泡沫體。藉FCC進一步純化使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(112毫克)。LCMS(方法4)：Rt 2.90 min, m/z 295[MH^+]/589[$2MH^+$]。

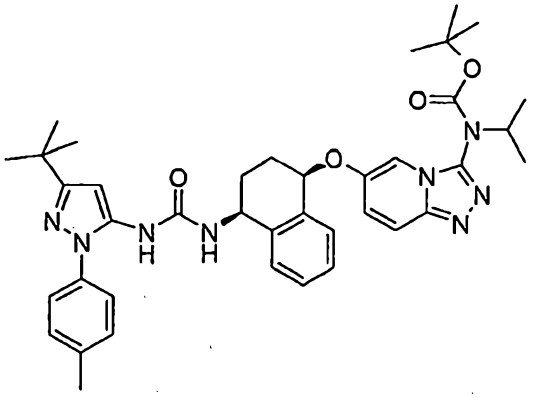
d. [6-(1S,4R)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-異丙基-胺基甲酸第三丁基酯(中間產物8d)



氫化鈉(60%於礦油，45毫克，1.14毫莫耳)於室溫分成數份添加至中間產物A(62毫克，0.38毫莫耳)於無水DMF(1毫升)之溶液及攪拌15分鐘。添加中間產物8c(112毫克，0.38毫莫耳)及混合物於60℃加熱4小時。冷卻後混合物分溶於水(10毫升)及乙酸乙酯(3x10毫升)，及組合有機萃取物以鹽水(2x15毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及蒸發。殘餘物藉SCX-2純化，以甲醇然後以2M氨於甲醇洗提，獲得深色膠狀物。藉FCC進一步純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲

得標題化合物(75毫克，45%)。LCMS (方法1)：Rt 2.20 min, m/z 438[MH^+]。

e. (6-{(1S,4R)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-異丙基-胺基甲酸第三丁基酯(中間產物8e)



標題化合物係始於中間產物8d及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法4)：Rt 3.98 min, m/z 693[MH^+]。

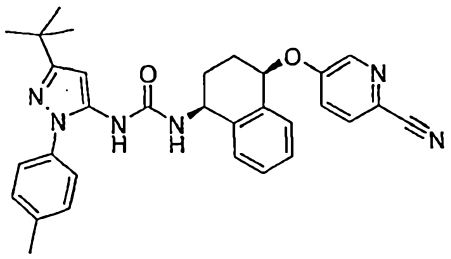
f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例8)

鹽酸(4.0M於二噁烷，1毫升)逐滴添加至中間產物8e(110毫克，0.16毫莫耳)於甲醇(1毫升)之溶液於室溫及攪拌5小時。溶液載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇接著以2M氨於甲醇洗提，獲得深色膠狀物。藉HPLC進一步純化(50-90% MeCN

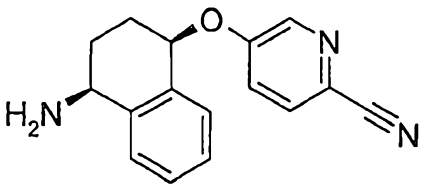
於水(0.1% NH_3))獲得標題化合物，凍乾後呈無色粉末(10毫克，11%)。LCMS (方法5)：Rt 4.15 min, m/z 593 [MH^+]。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21-1.27 (15H, m),
1.87 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.85 (1H, br s), 3.94 (1H, m), 5.02 (1H, m), 5.11 (1H, t, J 4.13), 5.59 (1H, d), 6.24 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J 9.93, 2.05), 7.14 (3H, d, J 8.13), 7.20-7.26 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m).

[實施例9]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(6-氰基-吡啶-3-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



a. 5-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-吡啶-2-甲腈(中間產物9a)



中間產物A(300毫克，1.84毫莫耳)添加至氫化鈉(60%於礦油，221毫克，5.52毫莫耳)於DMF(15毫升)之冰冷經攪拌之溶液內及攪拌15分鐘。添加2-氰基-5-氟吡啶(224毫克，1.84毫莫耳)及反應溫熱至室溫。90分鐘後，藉逐滴加水反應經淬熄及混合物分溶於乙酸乙酯(75毫升)及水(150毫升)。然後

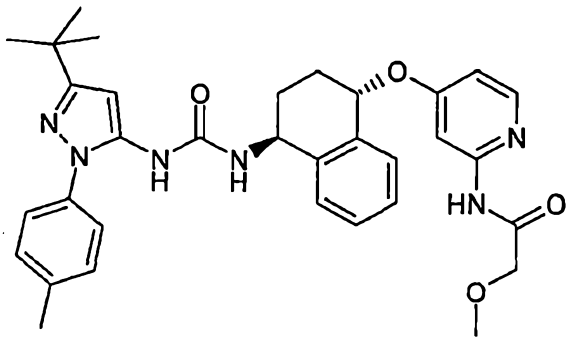
水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(255毫克，0.96毫莫耳，52%)。LCMS (方法4)：Rt 0.28, 1.73, m/z 266.1[MH^+]。

b. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(6-氰基-吡啶-3-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例9)

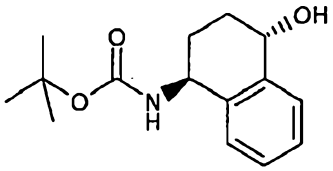
標題化合物係始於中間產物9a及[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法5)：Rt 5.25 mins, m/z 521[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (9H, s), 1.76-1.88 (1H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.36 (3H, s), 4.94-4.98 (1H, d, J 8.8), 5.00-5.08 (1H, m), 5.38-5.42 (1H, t, J 3.6), 6.03 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.21-7.26 (3H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.34-7.38 (2H, d, J 8.3), 7.63-7.66 (1H, d, J 8.8), 8.36-8.38 (1H, d, J 2.7).

[實施例10]

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺

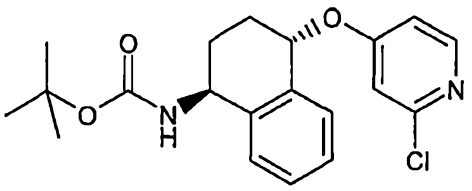


a. ((1S,4S)-4-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯(中間產物10a)



中間產物B(1.62克，9.94毫莫耳)懸浮於乙腈(35毫升)然後添加二碳酸二第三丁基酯(2.40克，11毫莫耳)。混合物於室溫攪拌16小時。仍然存在有若干不溶性物質，故混合物通過矽藻土過濾，以DCM洗滌。濾液經蒸發獲得灰白色固體及然後藉FCC純化，以0-80%乙酸乙酯於環己烷洗提，獲得標題化合物呈白色固體(2.38克，91%)。^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 1.42 (9H, s), 1.54-1.70 (2H, m), 1.92-2.18 (2H, m), 4.46-4.73 (2H, m), 5.17 (1H, d, J 6.3), 7.10-7.25 (4H, m), 7.39-7.46 (1H, m).

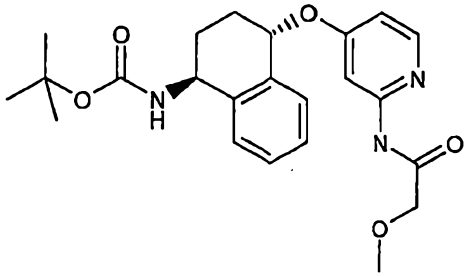
b. [(1S,4S)-4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-胺基甲酸第三丁酯(中間產物10b)



氫化鈉(60%於礦油，0.32克，8.00毫莫耳)於氬氣下懸浮於

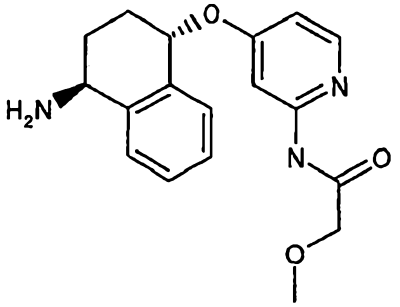
無水DMF(15毫升)。於其中添加中間產物10a(1.05克，4.00毫莫耳)接著添加2-氯-4-硝基吡啶(0.64克，4.02毫莫耳)。深色混合物於室溫於氬氣下攪拌30分鐘。反應混合物以水稀釋及以DCM(3x30毫升)萃取。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾，於減壓下濃縮。藉FCC純化，以0-70%乙酸乙酯於環己烷洗提，獲得標題化合物呈白色泡沫體(1.43克，95%)。LCMS (方法3)：Rt 4.22 min, m/z 373.1[MH^-]。

c. {(1S,4S)-4-[2-(2-甲氧基-乙醯基胺基)-吡啶-4-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-胺基甲酸第三丁酯(中間產物10c)



中間產物10b(562毫克，1.50毫莫耳)，2-甲氧基乙醯胺(334毫克，3.75毫莫耳)，Xantphos(173毫克，0.30毫莫耳)及碳酸鉀(518毫克，3.75毫莫耳)懸浮於1,4-二噁烷(20毫升)，溫熱，除氣，及置於氬氣下。於此混合物內添加乙酸鈀(34.0毫克，0.15毫莫耳)。混合物經除氣，然後回流加熱17小時。冷卻後，混合物通過矽藻土過濾，以DCM洗滌，及蒸發成黃色膠狀物。藉FCC純化，以0-100%乙酸乙酯於環己烷洗提，獲得標題化合物呈白色泡沫體(281毫克，44%)。LCMS (方法3)：Rt 3.27 min, m/z 450.2[MNa^+]。

d. N-[4-((1S,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙醯胺(中間產物10d)



於中間產物10c(272毫克，0.64毫莫耳)於DCM(6毫升)之溶液內添加TFA(2毫升)，及混合物於室溫攪拌30分鐘。混合物於減壓下濃縮。殘餘物於Isolute SCX-2卡匣上純化，以甲醇然後0.4-1M氨於甲醇洗提獲得標題化合物呈無色膠狀物(208毫克，100%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 350.2[MNa^+]。

e. N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺(實施例10)

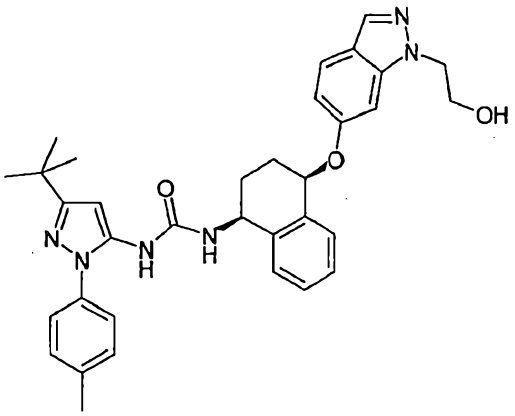
於中間產物10d(204毫克，0.62毫莫耳)及DIPEA(0.127毫升，0.80毫莫耳)於1,4-二噁烷(6毫升)之溶液內添加(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；315毫克，0.78毫莫耳)。混合物於80℃於氬氣下加熱17小時，然後蒸發至乾。殘餘物藉FCC純化，以0-100%乙酸乙酯於環己烷洗提，獲得微不純產物(0.262克)。藉HPLC(方法6)進一步

純化獲得標題化合物呈白色固體(102毫克，28%)。LCMS (方法5)：Rt 4.51 min, m/z 583 [MH^+]。^{1}H NMR

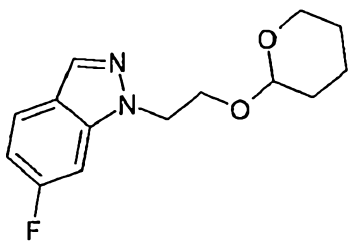
(400 MHz, d_6-DMSO): 1.26 (9H, s), 1.69-1.81 (1H, m), 1.90-2.24 (3H, m), 2.36 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.86-4.94 (1H, m), 5.62-5.67 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J 2.5, 5.9), 7.03 (1H, d, J 8.4), 7.26-7.37 (8H, m), 7.60 (1H, br d, J 2.0), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, d, J 5.7), 9.90 (1H, s).

[實施例11]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吲唑-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



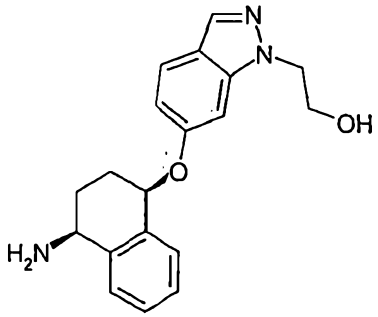
a. 6-氟-1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吲唑(中間產物11a)



6-氟-1H-吲唑(2.0克，14.7毫莫耳)，及2-(2-溴-乙氧基)-四氫-哌喃(3.38克，16.2毫莫耳)於DMF(25毫升)之混合物使用碳酸銫(6.1克，18.7毫莫耳)處理及於室溫攪拌18小時。溶劑

體積於減壓下縮小，殘餘物分溶於乙酸乙酯(100毫升)及水(100毫升)。水層萃取入乙酸乙酯(3次)。組合有機層以飽和水性氯化鈉溶液洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-50%環己烷於乙酸乙酯獲得標題產物及黃色油。LCMS (方法1)：Rt 3.42 min, m/z 181[MH^+] (M-THP)。 ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$) 1.52-1.56 (6 H, m), 3.39-3.49 (1 H, m), 3.57-3.68 (1 H, m), 3.89-3.91 (1 H, m), 4.19-4.21 (1 H, m), 4.56-4.57 (3 H, m), 6.88 (1 H, td, J 9.15 及 2.26), 7.30 (1 H, m), 7.62 (1 H, m), 8.04 (1 H, s).

b. 2-[6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-吲唑-1-基]-乙醇(中間產物11b)



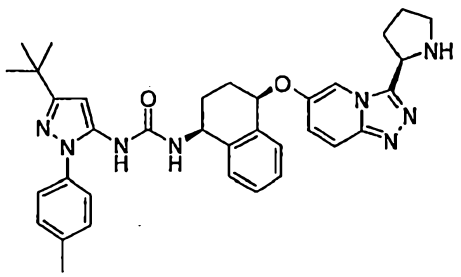
中間產物A(212毫克，1.3毫莫耳)分成數份於室溫添加至氫化鈉(60%於礦油，120毫克，3.0毫莫耳)於DMF(3毫升)之懸浮液及攪拌20分鐘。然後逐滴添加中間產物11a(264.3毫克，1.0毫莫耳)於DMF(1毫升)之溶液，所得混合物於60℃攪拌2.5小時。冷卻後，混合物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋及倒至冰水上。有機層以飽和水性氯化鈉溶液洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下濃縮。殘餘物載荷至SCX-2卡匣上，

以甲醇然後以2M氨於甲醇洗提。藉FCC進一步純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈褐色油。LCMS (方法1)：Rt 1.80 min, m/z 323 [MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吲唑-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例11)

標題化合物係始於中間產物11b及(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；315毫克，0.78毫莫耳)藉使用類似實施例1步驟d所述之類似程序製備。LCMS (方法5)：Rt 4.99 min, m/z 578[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.22 (9 H, s), 1.81-1.92 (2 H, m), 2.02-2.06 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 3.74-3.75 (2 H, m), 4.34 (2 H, t, J 5.75), 4.78 (2 H, m), 5.53 (1 H, t, J 4.8), 6.28 (1 H, s), 6.74 (1 H, dd, J 8.75 及 2.03), 7.08 (1 H, d, J 8.53), 7.27-7.28 (9 H, m), 7.57 (1 H, d, J 8.75), 7.89 (1 H, s), 7.96 (1 H, s).

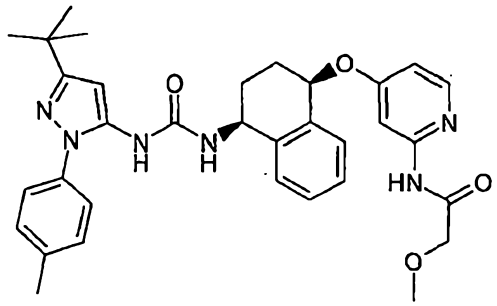
[實施例12]



1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

標題化合物係使用類似實施例6所述程序始於N-第三丁基甲醯基-D-脯胺酸製備。LCMS (方法5)：Rt 3.69 min, m/z 605[MH^+]；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (9H, s), 1.86-2.39 (8H, m), 2.36 (3H, s), 2.96-3.08 (2H, m), 4.51 (1H, t, J 7.4 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.24 (1H, t, J 4.0 Hz), 5.52 (1H, d, J 8.1 Hz), 6.30 (1H, s), 6.57 (1H, br s), 7.03 (1H, dd, J 2.2, 10.0 Hz), 7.20 (2H, d, J 7.9 Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 7.38 (2H, d, J 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J 9.8 Hz), 7.92 (1H, m).

[實施例13]



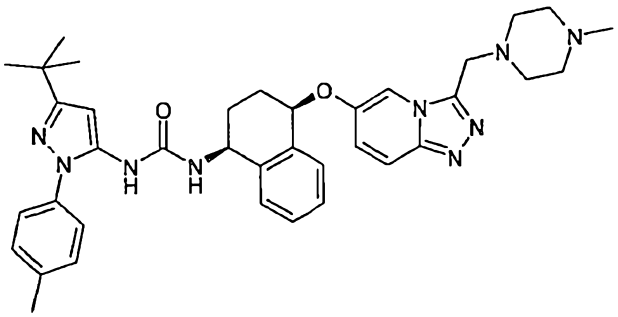
N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺

標題化合物係藉使用實施例10所述類似程序始於中間產物A製備。LCMS (方法5)：Rt 4.54 min, m/z 583[MH^+]；^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.21 (9H, s), 1.66-2.11 (4H, m), 2.31 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.0 (2H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.49-5.58 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J 5.8, 2.2 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.19-7.33 (8H, m), 7.68 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.12 (1H, d, J 5.8 Hz), 9.86 (1H, br s).

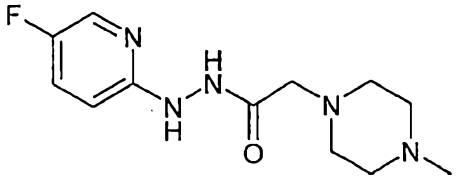
[實施例14]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌呾-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



a. (4-甲基-哌呾-1-基)-乙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物14a)

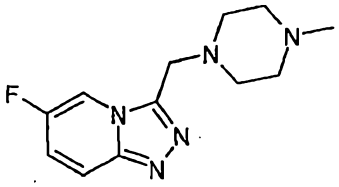


5-氟-2-肼基-吡啶(有關參考程序請參見WO2010022076；500毫克，3.94毫莫耳)及4-甲基-1-哌呾-1-基乙酸(684毫克，4.33毫莫耳)溶解於DMF(10.0毫升)。添加EDC(831毫克，4.33毫莫耳)及HOBt(53.0毫克，0.39毫莫耳)及反應攪拌18小時。混合物載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌，產物以2M氨於甲醇洗提。藉FCC使用4-20%[2M NH_3於MeOH]於DCM進一步純化，獲得標題化合物(570毫克，54%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.32 (3H, s),
2.47-2.56 (4H, br s), 2.62-2.71 (4H, br s), 3.18 (2H, s), 6.56-6.61 (1H, br s),
6.60-6.66 (1H, dd, J 8.9, 3.4 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, d, J 2.9 Hz), 8.93 (1H, br s).

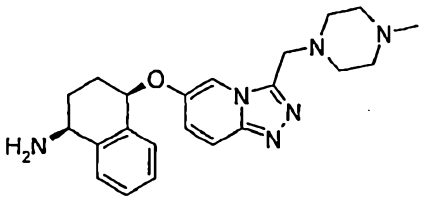
b. 6-氟-3-(4-甲基-哌呾-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啶(中間產物14b)



中間產物14a(570毫克，2.13毫莫耳)溶解於THF(20.0毫升)及於冰/水浴中冷卻。添加三苯基膦(1.12克，4.27毫莫耳)接著添加三乙基胺(1.19毫升，8.54毫莫耳)及六氯乙烷(1.01克，4.27毫莫耳)。反應攪拌18小時。混合物載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及以2M氨於甲醇洗滌。藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物(470毫克，1.89毫莫耳，89%)。LCMS (方法1)：Rt 0.36 min, m/z 250[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物14c)



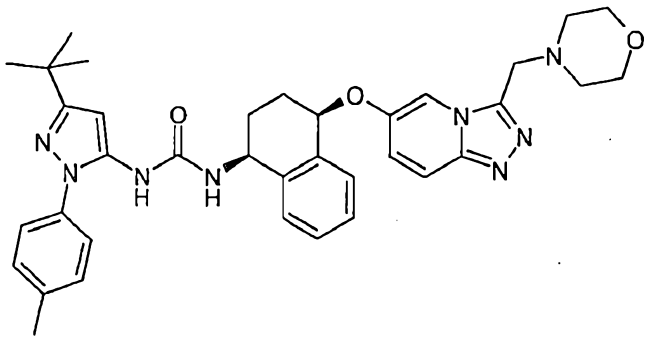
中間產物A(200毫克，1.22毫莫耳)添加至氫化鈉(60%於礦油，146毫克，3.66毫莫耳)於DMF(6.0毫升)之懸浮液及攪拌20分鐘。添加中間產物14b(305毫克，1.22毫莫耳)及反應加熱至60℃歷經90分鐘。冷卻後，混合物經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄。溶液以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及以2M氨於甲醇洗提。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(240毫克，

0.61毫莫耳，50%)。LCMS (方法4)：Rt 0.29 min, m/z 393[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例14)

中間產物14c(120毫克，0.31毫莫耳)溶解於1,4-二噁烷(2.0毫升)及添加[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009,39, 3999-4009；124毫克，0.31毫莫耳)及二異丙基乙基胺(106微升，0.61毫莫耳)。反應加熱至60℃歷經20小時。冷卻後，混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)，及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化，然後進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，20-70% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)獲得標題化合物呈甲酸鹽(103毫克，0.16毫莫耳，52%)。LCMS (方法5)：Rt 3.63 min, m/z 648[MH^+]。 ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.90-1.99 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.52-2.67 (8H, br s), 4.05-4.09 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.11-4.15 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.88-4.93 (1H, dd, J 8.9, 5.6 Hz), 5.41-5.44 (1H, t, J 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.22-7.36 (11H, m), 7.63-7.67 (1H, d, J 10.0 Hz), 8.21-8.22 (1H, d, J 1.9 Hz), 8.44-8.45 (0.25H, s).

[實施例15]



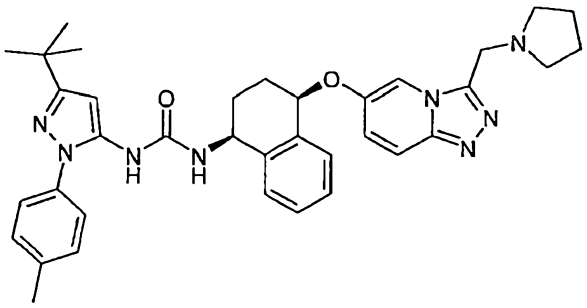
1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-味啉-4-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲甲酸鹽

標題化合物係藉使用類似實施例14所述程序始於1-味啉基乙酸製備。LCMS (方法5)：Rt 4.02 min, m/z=635[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD):

1.30 (9H, s), 1.90-1.97 (1H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.42-2.53 (4H, m), 3.60-3.64 (4H, m), 4.01-4.05 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.08-4.12 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.88-4.93 (1H, dd, J 9.0, 5.6 Hz), 5.42-5.45 (1H, t, J 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.22-7.36 (11H, m), 7.63-7.66 (1H, d, J 10.0 Hz), 8.24-8.26 (1H, d, J 2.0 Hz), 8.48-8.52 (0.25H, s).

[實施例16]



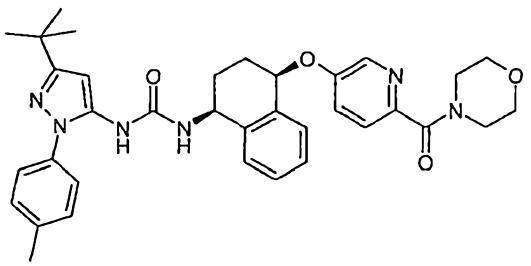
1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

標題化合物係藉使用類似實施例14所述程序始於1-吡咯啶-1-基乙酸鹽酸鹽(參考程序請參見US5756533)製備。LCMS (方法5)：Rt 3.72 min, m/z=619[MH^+]。

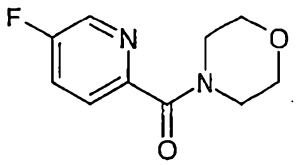
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.80-1.85 (4H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m), 4.21-4.26 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.26-4.31 (1H, d, J 14.3 Hz), 4.87-4.92 (1H, dd, J 8.9, 5.6 Hz), 5.40-5.43 (1H, t, J 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.21-7.36 (11H, m), 7.63-7.67 (1H, d, J 9.9 Hz), 8.23-8.24 (1H, d, J 1.9 Hz), 8.29-8.31 (0.3H, br s).

[實施例17]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[6-(味啉-4-甲醯基)-吡啶-3-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



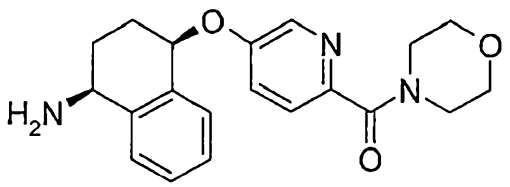
a. (5-氟-吡啶-2-基)- 味啉-4-基-甲酮(中間產物17a)



2-氰基-5-氟吡啶(1.00克，8.19毫莫耳)溶解於鹽酸(37%水性，1.0毫升)及加熱至60℃歷時18小時及然後於減壓下蒸發。殘餘物懸浮於DMF(40.0毫升)及添加EDC(1.89克，9.83毫莫耳)，HOBt(111毫克，0.82毫莫耳)，味啉(787微升，9.00

毫莫耳)及三乙基胺(1.25毫升，9.00毫莫耳)及反應攪拌18小時。反應分溶於水(200毫升)及乙酸乙酯(100毫升)，及萃取入乙酸乙酯(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-8%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(350毫克)，污染有單一雜質(藉NMR積分約為10%)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法1)：Rt 1.88 min, m/z 211[MH^+]。

b. [5-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-吡啶-2-基]-味啉-4-基-甲酮(中間產物17b)



中間產物A(150毫克，0.92毫莫耳)添加至氫化鈉(60%於礦油，147毫克，3.66毫莫耳)於DMF(3.0毫升)之懸浮液。反應攪拌20分鐘，然後中間產物17a(280毫克)添加於DMF(3.0毫升)及反應加熱至60℃90分鐘。混合物經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄。溶液以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，依次以甲醇及2M氨於甲醇洗滌。鹼性部分於減壓下蒸發藉FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物(234毫克，0.66毫莫耳，72%)。LCMS (方法4)：Rt 1.60 min, m/z 354[MH^+]。

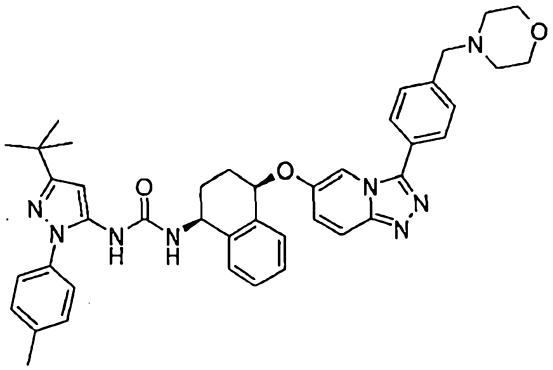
c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[6-(味啉-4-甲醯基)-吡啶-3-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例17)

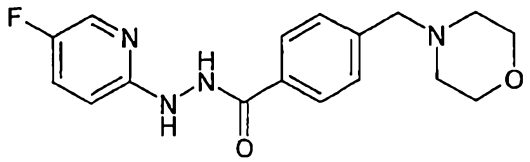
中間產物17b(234毫克，0.66毫莫耳)溶解於1,4-二噁烷(7.0毫升)及(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；268毫克，0.66毫莫耳)及二異丙基乙基胺(229微升，1.32毫莫耳)添加至其中。反應混合物加熱至60℃20小時，然後冷卻，分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)，及萃取入乙酸乙酯(3次)。組合有機萃取物以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(120毫克，0.20毫莫耳，30%)。LCMS (方法5)：Rt 4.76 mins, m/z 609[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.57-3.76 (8H, br m), 4.86-4.92 (1H, dd, J 8.6, 5.5 Hz), 5.54-5.57 (1H, t, J 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.20-7.34 (9H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 8.24-8.26 (1H, dd, J 2.4, 0.8 Hz).

[實施例18]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

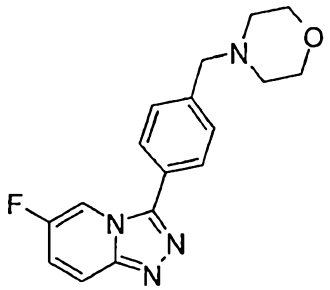


a. 4-味啉-4-基甲基-苯甲酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物18a)



HOBt(53毫克，0.39毫莫耳)添加至(5-氟-吡啶-2-基)-肼(有關參考程序請參見WO2010022076；500毫克，3.94毫莫耳)，4-味啉-4-基甲基-苯甲酸(1.04克，4.72毫莫耳)及EDC(907毫克，4.72毫莫耳)於DCM(5.0毫升)及反應攪拌4小時。反應分溶於DCM(75毫升)及飽和水性碳酸氫鈉(75毫升)及水層以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下蒸發然後藉FCC純化使用[0.5-7.5% 2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(980毫克，2.97毫莫耳，75%)。LCMS (方法4)：Rt 0.27, m/z 331[MH^+]。

b. 6-氟-3-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物18b)



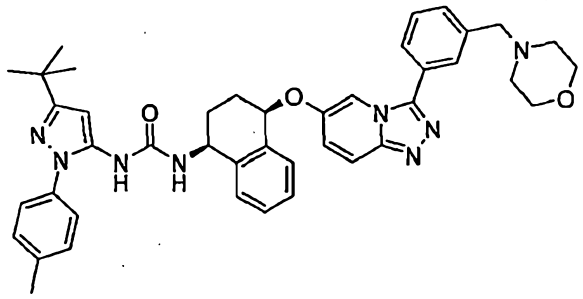
於中間產物18a(980毫克，2.97毫莫耳)於THF(15毫升)之冰冷溶液內添加三苯基膦(1.56克，5.94毫莫耳)，三乙基胺(1.65毫升，11.9毫莫耳)及六氯乙烷(1.40克，5.94毫莫耳)。反應攪拌90分鐘然後分溶於乙酸乙酯(75毫升)及水(75毫升)，水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下蒸發然後藉SCX-2純化，以甲醇洗滌及以2M氨於甲醇洗提獲得標題化合物(640毫克，2.05毫莫耳，69%)。LCMS (方法2)：Rt 0.28, 1.32, m/z 313[MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例18)

標題化合物係使用類似實施例14所述程序始於中間產物18b製備。LCMS (方法5)：Rt 3.79 mins, m/z=711[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.44- 2.49 (4H, t, J 4.2 Hz), 3.56 (2H, s), 3.68-3.71 (4H, t, J 4.6 Hz), 5.00-5.06 (1H, td, J 8.8, 5.2 Hz), 5.11-5.17 (2H, m), 6.22 (2H, s), 7.06-7.10 (1H, dd, J 9.9, 2.1 Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.33-7.36 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.49-7.53 (2H, d, J 8.1 Hz), 8.68-7.71 (2H, d, J 8.2 Hz), 7.71 (1H, s), 7.81- 7.82 (1H, d, J 1.6 Hz).

[實施例19]

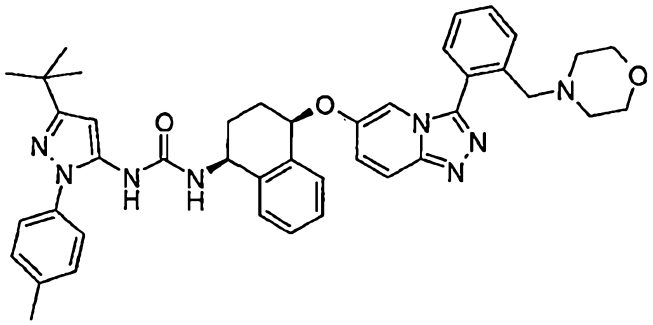


1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

標題化合物係使用類似實施例18所述程序始於3-味啉-4-基甲基-苯甲酸製備。LCMS (方法5)：Rt 3.81 mins, m/z 711.3[MH^+]；^{1}H NMR

(400 MHz, d_4-MeOD): 1.29 (9H, s), 1.89-2.10 (3H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.50 (4H, t, J 4.3 Hz), 3.61 (2H, s), 3.61-3.65 (4H, t, J 4.6 Hz), 4.84-4.88 (1H, dd, J 8.9, 5.7 Hz), 5.36-5.39 (1H, t, J 4.1 Hz), 6.31 (1H, s), 7.18-7.38 (9H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, dt, J 6.4, 2.3 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J 9.9 Hz), 7.80 (1H, s), 8.02-8.04 (1H, d, J 1.7 Hz).

[實施例20]

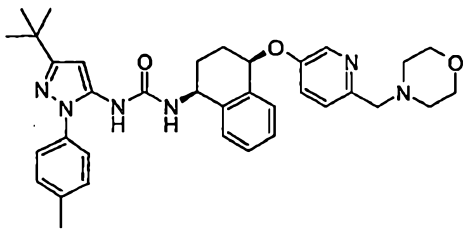


1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

標題化合物係使用類似實施例18所述程序始於2-味啉-4-基甲基-苯甲酸製備。LCMS (方法5)：Rt 4.00 mins, m/z 711.4[MH^+]；^{1}H NMR

(400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.82-2.02 (3H, m), 2.04-2.18 (5H, m), 2.38 (3H, s), 3.08-3.16 (4H, br s), 3.50-3.54 (1H, d, J 13.5 Hz), 3.54-3.58 (1H, d, J 13.5 Hz), 4.81-4.86 (1H, dd, J 8.8, 5.6 Hz), 5.29-5.33 (1H, t, J 4.0 Hz), 6.31 (1H, s), 7.17-7.35 (9H, m), 7.35-7.39 (1H, dd, J 9.9, 2.0 Hz), 7.49-7.59 (6H, m), 7.74-7.78 (1H, d, J 9.9 Hz).

[實施例21]



1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(6-味啉-4-基甲基-吡啶-3-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

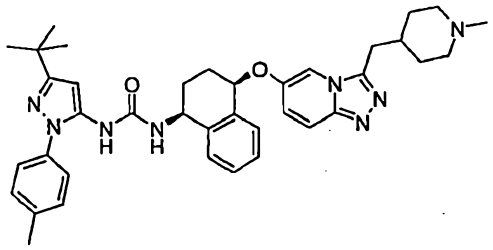
硼烷二甲基硫錯合物(2M於THF，99微升，0.20毫莫耳)添加至實施例17(60.0毫克，0.099毫莫耳)於THF(3.00毫升)之溶液。反應攪拌20分鐘然後加熱至60℃隔夜。反應經冷卻及更添加硼烷二甲基硫錯合物(2M於THF，99微升，0.20毫莫耳)。於室溫攪拌20分鐘後，反應加熱至60℃隔夜。反應經冷卻及進一步添加硼烷二甲基硫錯合物(2M於THF，99微升，0.20毫莫耳)。於室溫攪拌20分鐘後，反應加熱至60℃隔夜。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，然後於減壓下蒸

發。然後殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉HPLC純化(C18X-選擇管柱，10-60% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(11毫克，19%)。LCMS (方法5)：Rt 3.78 min, m/z 595.2[MH^+]。

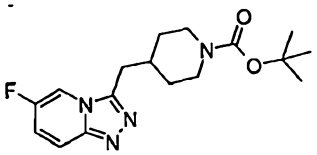
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.86-2.15 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.46 (4H, t, J 9.3), 3.57 (2H, s), 3.66 (4H, t, J 9.4), 4.89 (1H, dd, J 8.7, 5.7), 5.44 (1H, t, J 8.7), 6.33 (1H, s), 7.19-7.34 (8H, m), 7.44 (1H, d, J 8.5), 7.51 (1H, dd, J 8.7, 2.9), 8.15 (1H, d, J 2.8).

[實施例22]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



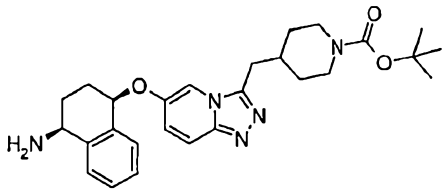
a. 4-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物22a)



(5-氟-吡啶-2-基)-肼(549毫克，4.32毫莫耳)及N-Boc-4-哌啶乙醛(Aldrich，982毫克，4.32毫莫耳)於乙醇(10毫升)之深

褐色溶液回流攪拌30分鐘，然後冷卻至0℃，以DCM(25毫升)稀釋及然後以1分鐘時間分成數份添加(二乙醯氧基碘)苯(1.67克，5.18毫莫耳)。紫色溶液於室溫攪拌30分鐘，然後添加水性氫氧化鈉(1M，20毫升)及混合物經振搖。水層以DCM(2×20毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下橙色固體。FCC使用3%甲醇於DCM獲得標題化合物呈淡橙色固體(1.53克，90%)。LCMS (方法3)：Rt 3.15 min, m/z 235[M-$CO_2C_4H_9$+H^+]。

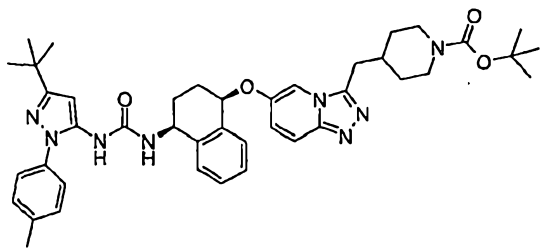
b. 4-[6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物22b)



於中間產物A(392毫克，2.40毫莫耳)於無水DMF(5毫升)之溶液內添加NaH(60%於礦油之分散液，240毫克，6.00毫莫耳)及所得褐色懸浮液於室溫攪拌45分鐘(小心：氣體溢出)。添加中間產物22a(669毫克，2.00毫莫耳)及深褐色溶液於60℃攪拌2小時。冷溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(5毫升)，施用至SCX-2卡匣(20克)及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(75毫升)洗提；於減壓下濃縮留下深褐色殘餘物。FCC使用4-9%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題

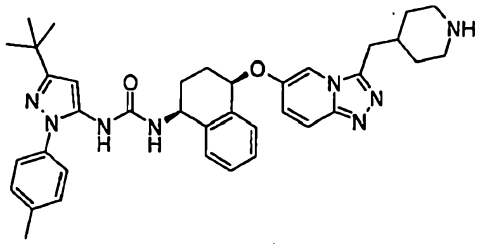
化合物呈褐色油(421毫克，44%)。LCMS (方法3)：Rt 2.45 min, m/z 478[MH^+]。

c. 4-(6-{(1R,4S)-4-[3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基}-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物22c)



(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；162毫克，0.401毫莫耳)，中間產物22b(174毫克，0.364毫莫耳)及DIPEA(0.079毫升，0.455毫莫耳)於DMF(5毫升)之深褐色溶液於100℃攪拌3小時。溶液冷卻至室溫，於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以DCM(2×10毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用2-6%甲醇於DCM，獲得標題化合物呈灰白色固體(155毫克，58%)。LCMS (方法3)：Rt 4.16 min, m/z 733[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-4-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物22d)



中間產物22c之橙色溶液(155毫克，0.211毫莫耳)及TFA(0.157毫升，2.11毫莫耳)於DCM(3毫升)之橙色溶液於室溫攪拌3小時。溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(1毫升)，施用至SCX-2卡匣(2克)及以甲醇(15毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(15毫升)洗提；於減壓下濃縮留下標題化合物呈灰褐色固體(116毫克，87%)。LCMS (方法3)：Rt 2.90 min, m/z 633[MH^+]。

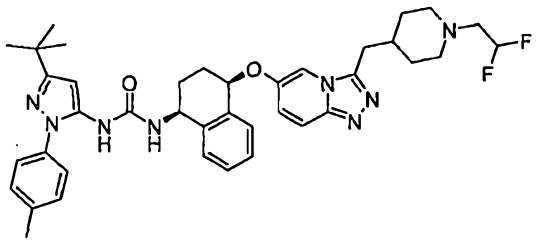
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例22)

於中間產物22d(58毫克，0.0917毫莫耳)及甲醛(37%wt於水，0.074毫升，0.917毫莫耳)於DCM-MeOH(4:1，2.5毫升)之懸浮液內循序添加乙酸(0.0105毫升，0.183毫莫耳)及$NaBH(OAc)_3$(38.8毫克，0.183毫莫耳)，然後溶液於室溫攪拌2.5小時。溶液於減壓下濃縮至約0.5毫升體積，以甲醇(0.5毫升)稀釋，然後施用至SCX-2卡匣及以甲醇(15毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(15毫升)洗提；於減壓下濃縮留下淡褐色固體。HPLC(XBridge C18，40-98% MeCN於水，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色固體(15.0毫克，25%)。LCMS

(方法5)：Rt 3.66 min, m/z 647[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.22 (9H, s), 1.26 (2H, m), 1.58 (2H, d, J 12.6), 1.75 (2H, t, J 11.4), 1.78-1.92 (3H, m), 2.03 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.68 (2H, d, J 10.7), 2.97 (2H, d, J 7.0), 4.78 (1H, m), 5.48 (1H, t, J 4.5), 6.27 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.5), 7.11 (1H, dd, J 9.5, 2.0), 7.23-7.35 (8H, m), 7.63 (1H, d, J 9.8), 8.03 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[實施例23]



1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲

於中間產物22d(58毫克，0.0917毫莫耳)及DIPEA(0.0319毫升，0.183毫莫耳)於DCM-MeOH(4:1，2.5毫升)之橙色溶液內添加三氟甲烷-磺酸2,2-二氟乙基酯(Fluorochem，29.4毫克，0.138毫莫耳)及溶液於室溫攪拌2小時。循序添加DIPEA(0.0319毫升，0.183毫莫耳)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯(29.4毫克，0.138毫莫耳)，及淡綠色溶液於室溫攪拌1小時。加水(2毫升)及混合物以DCM(2×3毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下淡綠褐色固體。HPLC(XBridge C18，50-98% MeCN於水，0.1% NH_4OH)

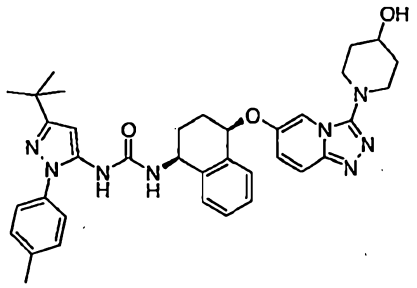
獲得標題化合物於凍乾後呈白色固體(11.5毫克，18)。LCMS(方法5)：Rt 3.75 min, m/z 697[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

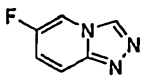
1.22 (9H, s), 1.24-1.33 (2H, m), 1.59 (2H, d, J 13.0), 1.75-1.92 (3H, m), 2.01-2.10 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, td, J 15.8, 4.8), 2.82 (2H, d, J 11.4), 2.98 (2H, d, J 7.2), 4.78 (1H, m), 5.48 (1H, t, J 4.7), 6.04 (1H, tt, J 55.7, 4.4), 6.27 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.9), 7.11 (1H, dd, J 10.0, 2.2), 7.21-7.35 (8H, m), 7.63 (1H, d, J 9.8), 8.03 (1H, s), 8.17 (1H, d, J 2.0).

[實施例24]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-羥基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

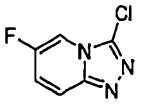


a. 6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物24a)



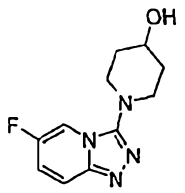
(5-氟-吡啶-2-基)-肼(500毫克，3.93毫莫耳)於乙酸二乙氧基甲基酯(5毫升)於室溫攪拌2小時。所得沈澱以環己烷(5毫升)稀釋及過濾獲得標題化合物(379毫克，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.25 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.09 (1H, t), 8.84 (1H, s).

b. 3-氯-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物24b)



中間產物24a(789毫克，5.98毫莫耳)及N-氯丁二醯亞胺(878毫克，6.57毫莫耳)於氯仿(15毫升)之溶液於65℃加熱隔夜。冷混合物以飽和水性碳酸氫鈉溶液(2×15毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。蒸發去除溶劑，然後殘餘物懸浮於乙醚(10毫升)及過濾獲得標題化合物(730毫克，76%)。LCMS (方法1)：Rt 1.83 min, m/z 172[MH^+]。

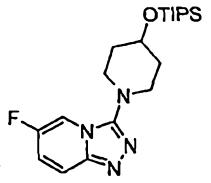
c. 1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基-哌啶-4-醇(中間產物24c)



中間產物24b(855毫克，4.98毫莫耳)及4-羥基哌啶(2.02克，19.9毫莫耳)於DMA(15毫升)之褐色溶液於微波照射3小時至175℃。冷溶液於減壓下濃縮，然後殘餘物以水(20毫升)及鹽水(20毫升)稀釋。混合物以乙醚(2×50毫升)洗滌，然後以乙酸乙酯(2×50毫升)萃取。組合乙酸乙酯層以鹽水(50毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下黃色油。水層進一步以DCM(3×50毫升)萃取。組合DCM層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色油。兩種油組合。FCC使用4-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黃色結晶性固體(514毫克，44%)。LCMS (方法3)：Rt 1.96 min, m/z

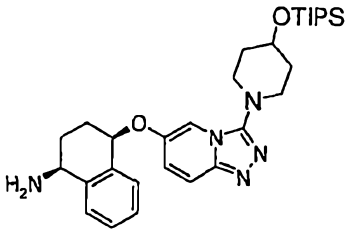
237[MH^+]。

d. 6-氟-3-(4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物24d)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(395毫克，1.29毫莫耳)於室溫氮氣下逐滴添加至中間產物24c(254毫克，1.07毫莫耳)及三乙基胺(0.20毫升，1.40毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液。混合物攪拌1小時然後循序添加三乙基胺(0.10毫升，0.70毫莫耳)及三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(200毫克，0.65毫莫耳)，及混合物攪拌1小時。蒸發去除溶劑，殘餘物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下標題化合物(339毫克，80%)。LCMS (方法1)：Rt 4.74 min, m/z 393[MH^+]。

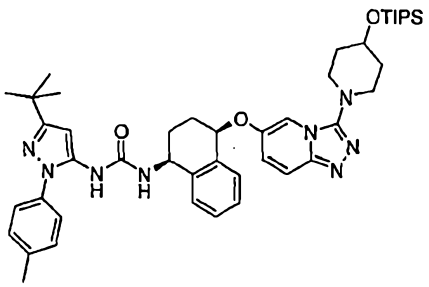
e. (1S,4R)-4-[3-(4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物24e)



中間產物A(81毫克，0.497毫莫耳)於室溫氮氣下逐滴添加

至NaH(60%於油之分散液，59毫克，1.49毫莫耳)於DMF(3毫升)之懸浮液。混合物攪拌15分鐘然後添加中間產物24d(150毫克，0.382毫莫耳)，及混合物於60℃氮氣下攪拌3小時。飽和水性氯化銨溶液(0.2毫升)添加至冷混合物，然後以水(15毫升)稀釋及以乙酸乙酯(3×15毫升)萃取。組合有機層以鹽水(15毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。溶劑經蒸發，殘餘物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下標題化合物(180毫克，90%)。LCMS(方法1)：Rt 3.05 min, m/z 536[MH^+]。

f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-[(4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物24f)



(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；140毫克，0.346毫莫耳)，中間產物24e(185毫克，0.346毫莫耳)及DIPEA(0.18毫升，1.03毫莫耳)於DMF(3毫升)

之混合物於氮氣下60℃加熱4小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用0.6-6%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(124毫克，45%)。LCMS (方法4)：Rt 5.15 min, m/z 791[MH^+]。

g. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-羥基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例24)

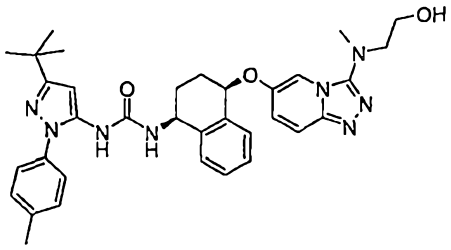
TBAF(1M於THF，0.235毫升，0.235毫莫耳)於氮氣下-30℃歷時4小時逐滴添加至中間產物24f(124毫克，0.157毫莫耳)於無水THF(3毫升)之溶液。讓混合物溫熱至室溫，然後攪拌5小時。溶液施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色泡沫體。HPLC(Gemini C18；40-90% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物呈白色粉末(77毫克，77%)。LCMS (方法5)：Rt 4.18 min, m/z 635[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (9H, s), 1.71-1.80 (2H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.01-2.12 (4H, m), 2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.04-3.11 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.93 (1H, m), 5.09 (1H, td, J 8.9, 5.3), 5.19 (1H, t, J 4.0), 5.44 (1H, d, J 8.8), 6.28 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 6.99 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.21 (2H, d, J 8.1), 7.25-7.33 (5H, m), 7.39 (2H, d, J 8.1), 7.49 (1H, d, J 9.9).

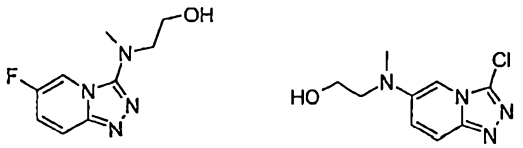
[實施例25]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

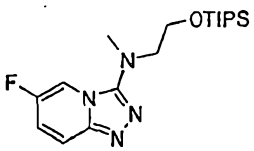


a. 2-[(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-甲基-胺基]乙醇及2-[(3-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-甲基-胺基]乙醇(中間產物25a)



中間產物24b(300毫克，1.75毫莫耳)及2-甲基胺基乙醇(660毫克，8.77毫莫耳)於NMP(2毫升)之溶液於165℃於微波加熱2小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用3-6%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物之混合物(240毫克，65%)。LCMS (方法4)：Rt 1.05 min, m/z 211[MH^+]及Rt 1.76 min, m/z 277[MH^+]。

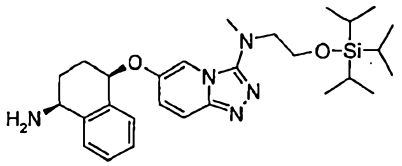
b. (6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-甲基-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-胺(中間產物25b)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(454毫克，1.48毫莫耳)

於室溫氮氣下逐滴添加至中間產物25a(240毫克，1.14毫莫耳)及三乙基胺(0.24毫升，1.71毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液，及混合物攪拌3小時。蒸發去除溶劑，殘餘物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用0-3%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(160毫克，38%)。LCMS (方法4)：Rt 4.25 min, m/z 367[MH^+]。

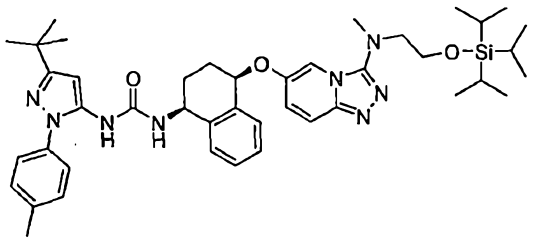
c. [6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-甲基-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-胺(中間產物25c)



中間產物A(93毫克，0.568毫莫耳)於室溫氮氣下逐滴添加至NaH(60%於油之分散液，68毫克，1.71毫莫耳)於DMF(3毫升)之懸浮液。混合物攪拌15分鐘然後添加中間產物25d(160毫克，0.437毫莫耳)及混合物於60℃氮氣下攪拌3小時。飽和水性氯化銨溶液(0.2毫升)添加至冷混合物，然後以水(15毫升)稀釋及以乙酸乙酯(3×15毫升)萃取。組合有機層以鹽水(15毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。溶劑經蒸發，殘餘物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色泡沫體。FCC使用0-6%[2M NH_3於

MeOH]於DCM，獲得標題化合物(64毫克，29%)。LCMS (方法1)：Rt 2.71 min, m/z 510[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-{3-[甲基-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基-胺基)-1-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物25d)



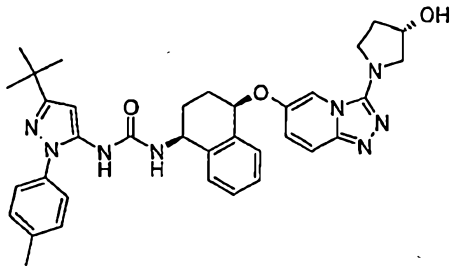
(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯 (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；71毫克，0.175毫莫耳)，中間產物25c(64毫克，0.125毫莫耳)及DIPEA(0.093毫升，0.524毫莫耳)於DMF(2毫升)之混合物於氮氣下60℃加熱4小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用3-6%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(65毫克，68%)。LCMS (方法1)：Rt 4.78 min, m/z 765[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例25)

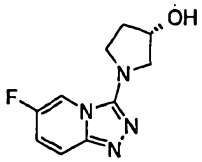
TBAF(1M於THF，0.127毫升，0.235毫莫耳)於氮氣下於-30℃逐滴添加至中間產物25d(65毫克，0.085毫莫耳)於無水THF(0.3毫升)之溶液。讓混合物溫熱至室溫，然後攪拌1小時。溶液施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下淡黃色油。進一步藉HPLC(Gemini C18；40-100% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)純化獲得標題化合物呈白色粉末(32毫克，62%)。LCMS (方法5)：Rt 4.11 min, m/z 609[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.32 (9H, s), 1.90-1.99 (1H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.11 (1H, ddd, J 14.3, 6.9, 3.5), 3.18 (1H, ddd, J 14.3, 5.6, 3.2), 3.68-3.79 (2H, m), 5.06 (1H, td, J 8.6, 5.5), 5.20 (1H, t, J 4.2), 5.50 (1H, d, J 8.7), 6.31 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J 9.9, 2.0), 7.18-7.30 (6H, m), 7.39 (2H, d, J 8.2), 7.49 (1H, d, J 9.9), 7.58 (1H, d, J 2.0).

[實施例26]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

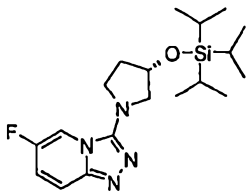


a. (S)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-3-醇(中間產物26a)



中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及(S)-3-羥基吡咯啶(600毫克，9.96毫莫耳)於NMP(6毫升)之混合物於160℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-8%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(150毫克，38%)。LCMS (方法1)：Rt 1.45 min, m/z 223[MH^+]。

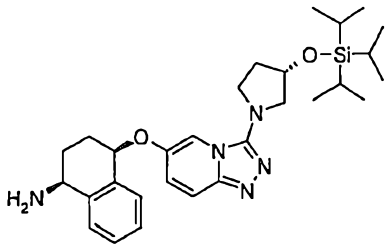
b. 6-氟-3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物26b)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(250毫克，0.81毫莫耳)於室溫氮氣下逐滴添加至中間產物26a(150毫克，0.67毫莫耳)及三乙基胺(101毫克，1.00毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(220毫克，86%)。LCMS (方法4)：Rt 4.15 min, m/z 379[MH^+]。

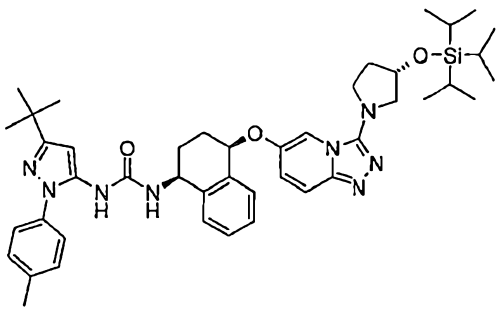
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

基胺(中間產物26c)



於中間產物A(104毫克，0.640毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，70毫克，1.74毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物26b(220毫克，0.582毫莫耳)。此混合物於60℃加熱攪拌4小時，然後於微波於60℃照射3小時。冷反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黃色膠狀物(70毫克，23%)。LCMS (方法1)：Rt 2.89, m/z 522[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物26d)



中間產物26c(70毫克，0.134毫莫耳)、(5-第三丁基-2-對-

甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；81毫克，0.201毫莫耳)及DIPEA(70毫克，0.54毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液於60℃攪拌30分鐘。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈灰白色泡沫體(19毫克，23%)。LCMS (方法1)：Rt 4.70, m/z 777[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例26)

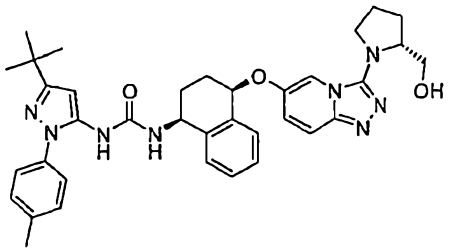
於中間產物26d(19毫克，0.024毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液內於-30℃添加TBAF(1M於THF，36微升，0.036毫莫耳)及讓混合物溫熱至室溫歷經1小時時間。反應混合物施用至SCX-2卡匣(2克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。藉HPLC純化(C6-Ph管柱，35-75% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(10.0毫克，60%)。LCMS (方法5)：Rt 4.00 min, m/z 621[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (9H, s), 1.89-2.09 (4H, m), 2.13-2.29 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.35 (1H, td, J 9.2, 4.6), 3.45 (1H, d, J 11.1), 3.50 (1H, dd, J 11.1, 4.3), 3.60 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.04 (1H, td, J 8.5, 5.3), 5.15 (1H,

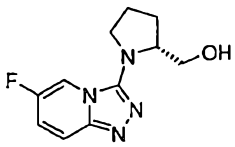
t, J 4.1), 5.57 (1H, d, J 8.6), 6.26 (1H, s), 6.67 (1H, br s), 6.89 (1H, dd, J 9.9, 1.7), 7.15 (2H, d, J 7.1), 7.24-7.29 (4H, m), 7.30-7.38 (4H, m).

[實施例27]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

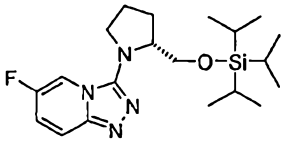


a. [(R)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-2-基]甲醇(中間產物27a)



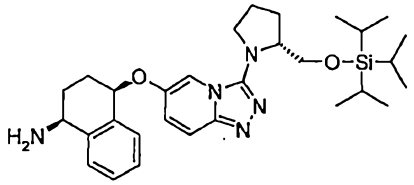
中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及(R)-(-)-2-(羥基甲基)-吡咯啶(704毫克，9.96毫莫耳)於NMP(6毫升)之混合物於160℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(75克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(220毫克，53%)。LCMS (方法4)：Rt 1.50 min, m/z 237[MH^+]。

b. 6-氟-3-((S)-2-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物27b)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(430毫克，1.40毫莫耳)於室溫氮氣下逐滴添加至中間產物27a(220毫克，0.93毫莫耳)及三乙基胺(190毫克，1.86毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(170毫克，47%)。LCMS (方法1)：Rt 4.45 min, m/z 393[MH^+]。

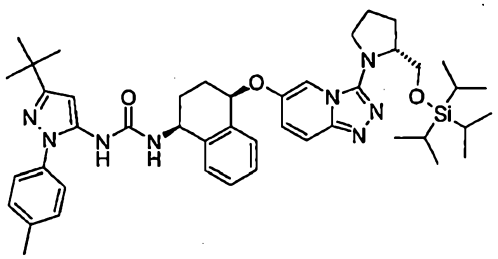
c. (1S,4R)-4-[3-((R)-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物27c)



於中間產物A(60毫克，0.364毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，40毫克，0.99毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物27b(130毫克，0.331毫莫耳)。此混合物於微波於60℃加熱1.5小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-7%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈褐色油(50毫克，28%)。

LCMS (方法4)：Rt 2.36 min, m/z 536[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物27d)



中間產物27c(50毫克，0.093毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；56毫克，0.140毫莫耳)及DIPEA(70毫克，0.54毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液於60℃攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈灰白色泡沫體(27毫克，36%)。LCMS (方法4)：Rt 4.58 min, m/z 791[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例27)

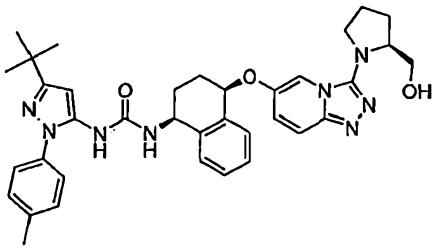
於中間產物27d(27毫克，0.034毫莫耳)於THF(1毫升)之溶

液內於-30℃添加TBAF(1M於THF，36微升，0.036毫莫耳)及讓混合物溫熱至室溫歷經1小時時間。反應混合物施用至SCX-2卡匣(2克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。藉HPLC純化(C6-Ph管柱，10-70% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(10.0毫克，45%)。LCMS (方法5)：Rt 4.18 min, m/z 635[MH^+]。

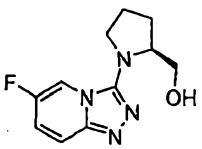
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (9H, s), 1.63-1.75 (1H, m), 1.81-1.95 (3H, m), 1.97-2.01 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.17-3.26 (1H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 3.57 (1H, dd, J 11.6, 3.2), 4.07-4.15 (1H, m), 4.99-5.07 (1H, m), 5.15 (1H, t, J 4.1), 5.57 (1H, d, J 8.9), 6.25 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.91 (1H, d, J 10.2), 7.16 (2H, d, J 8.3), 7.20-7.29 (4H, m), 7.32 (2H, d, J 8.0), 7.35-7.41 (2H, m).

[實施例28]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



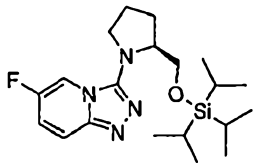
a. [(S)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-2-基]甲醇(中間產物28a)



中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及L-脯胺醇(704毫

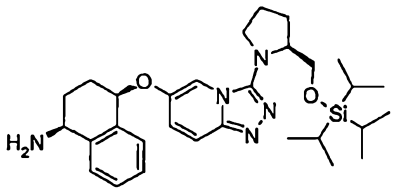
克，9.96毫莫耳)於NMP(4毫升)之混合物於160℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(210毫克，50%)。LCMS (方法4)：Rt 1.50 min, m/z 237[MH^+]。

b. 6-氟-3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物28b)



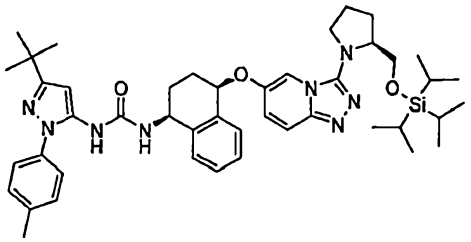
三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(327毫克，1.06毫莫耳)添加至中間產物28a(210毫克，0.89毫莫耳)及三乙基胺(135毫克，1.33毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(110毫克，31%)。LCMS (方法1)：Rt 4.45 min, m/z 393[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物28c)



於中間產物A(50毫克，0.309毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，33毫克，0.80毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物28b(110毫克，0.280毫莫耳)。此混合物於微波於60℃加熱1.25小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-7%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黏稠黃色油(42毫克，28%)。LCMS (方法4)：Rt 2.55 min, m/z 536[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物28d)



中間產物28c(40毫克，0.074毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；45毫克，0.112毫莫耳)及DIPEA(38毫克，0.296毫莫耳)於DMF(2毫升)

之溶液於60℃攪拌30分鐘。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-7%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黏稠黃色油(38毫克，65%)。LCMS (方法4)：Rt 4.72 min, m/z 791[MH^+]。

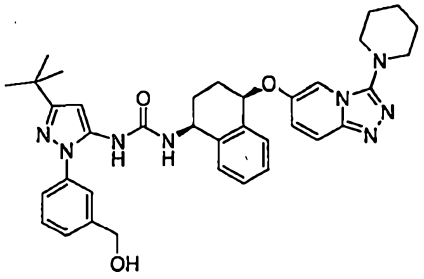
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例28)

於中間產物28d(38毫克，0.048毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液內於-30℃添加TBAF(1M於THF，72微升，0.072毫莫耳)及讓混合物溫熱至室溫歷經1小時時間。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。藉HPLC純化(C6-Ph管柱，10-70% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(12毫克，39%)。LCMS (方法5)：Rt 4.20 min, m/z 635[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.29 (9H, s), 1.78-2.28 (8H, m), 2.38 (3H, s), 3.36-3.46 (1H, m), 3.53 (2H, dd, J 5.0, 1.6), 3.64-3.73 (1H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 5.36 (1H, t, J 4.1), 6.32 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J 10.0, 2.1), 7.20-7.35 (8H, m), 7.44 (1H, d, J 9.9), 7.99-8.01 (1H, m).

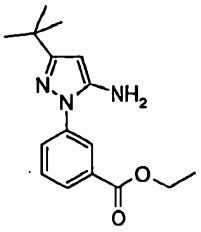
[實施例29]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-

基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

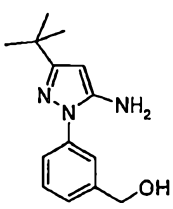


a. 3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯甲酸乙基酯(中間產物29a)



3-肼基苯甲酸(5.53克，36.4毫莫耳)及4,4-二甲基-3-側氧基戊腈(5.00克，40.0毫莫耳)及濃硫酸(2毫升)於乙醇(72毫升)之溶液回流攪拌19小時。冷混合物於減壓下濃縮，以1N氫氧化鈉溶液(15毫升)稀釋及以乙酸乙酯萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-40%乙酸乙酯於環己烷獲得標題化合物呈灰白色粉末(5.92克，56%)。LCMS (方法3)：Rt 3.04 min, m/z 288[MH^+]。

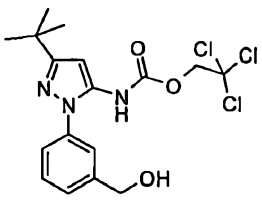
b. [3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯基]-甲醇(中間產物29b)



於中間產物29a(1.00克，3.48毫莫耳)及三乙基胺(265微

升，1.91毫莫耳)於乙醇(35毫升)之溶液內添加$NaBH_4$(198毫克，5.23毫莫耳)及懸浮液於室溫攪拌1.5小時。添加$NaBH_4$(198毫克，5.23毫莫耳)及懸浮液又攪拌19小時。添加$NaBH_4$(1.31克，34.8毫莫耳)及懸浮液又攪拌24小時，然後以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈白色固體(740毫克，87%)。LCMS (方法3)：Rt 2.05 min, m/z 246[MH^+]。

c. [5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物29c)



於中間產物29b(737毫克，3.00毫莫耳)於乙酸乙酯(22.5毫升)及1N氫氧化鈉溶液(8.11毫升，8.11毫莫耳)於0℃之雙相混合物內添加氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.45毫升，3.30毫莫耳)，混合物攪拌1.25小時。分離各層，有機層以鹽水洗滌，脫水及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈灰白色固體(1.26克，99%)。LCMS (方法3)：Rt 4.00 min, m/z 420, 422 [MH^+]。

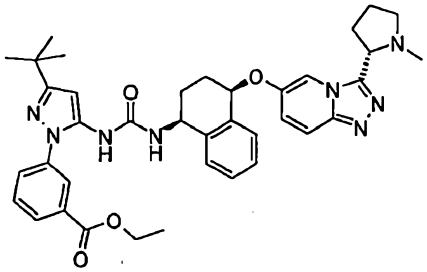
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例29)

中間產物29c(509毫克，1.21毫莫耳)及中間產物3c(400毫克，1.10毫莫耳)及DIPEA(0.58毫升，3.30毫莫耳)於THF(11毫升)之溶液回流攪拌15小時。冷反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得產物。50毫克部分產物進一步藉HPLC純化(XBridge C18管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(10毫克，20%)。LCMS (方法5)：Rt 4.23 min, m/z 635[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.35 (9H, s), 1.57-1.74 (6H, m), 1.89 (1H, t, J 10.7), 2.01-2.08 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.06 (4H, t, J 5.1), 4.56 (2H, s), 5.09 (1H, m), 5.18 (1H, t, J 4.3), 5.92 (1H, d, J 8.6), 6.40 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.14-7.17 (3H, m), 7.30-7.32 (5H, m), 7.42 (1H, d, J 8.1), 7.50 (1H, s).

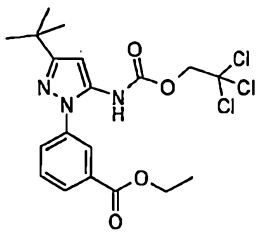
[實施例30]

3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯



a. 3-[3-第三丁基-5-(2,2,2-三氯-乙氧基甲醯基胺基)-吡唑

-1-基]-苯甲酸乙基酯(中間產物30a)



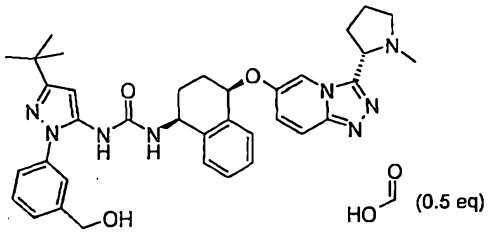
標題化合物係使用對中間產物29c所述之類似程序從中間產物29a製備。LCMS (方法3)：Rt 4.67 min, m/z 462, 464[MH^+]。

b. 3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯(實施例30)

中間產物5c(163毫克，0.45毫莫耳)、中間產物30a(208毫克，0.45毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)與DIPEA(119微升，0.68毫莫耳)之混合物於90℃攪拌3小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-12% MeOH於DCM，獲得產物(291毫克，96%)。64毫克部分進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(38毫克)。LCMS (方法5)：Rt 3.85 min, m/z 677.3[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.26-1.33 (12H, m), 1.80-2.27 (11H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.99 (1H, br t, J 8.2), 4.32 (2H, q, J 7.1), 4.74-4.83 (1H, m), 5.36-5.41 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.11 (1H, d, J 8.6), 7.19-7.37 (5H, m), 7.66 (1H, t, J 7.9), 7.75 (1H, d, J 9.9), 7.80-7.84 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.22-8.28 (2H, m).

[實施例31]



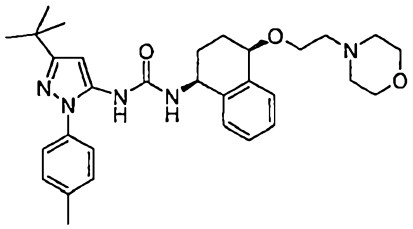
1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽

實施例30(225毫克，0.333毫莫耳)及硼氫化鈉(31.5毫克，0.833毫莫耳)於乙醇(3毫升)之溶液於室溫攪拌2.5小時。添加硼氫化鈉(31.5毫克，0.833毫莫耳)及溶液攪拌90分鐘。添加硼氫化鈉(31.5毫克，0.833毫莫耳)及溶液攪拌2.5小時。添加硼氫化鈉(31.5毫克，0.833毫莫耳)及溶液又攪拌15.5小時。加水接著添加飽和水性氯化銨溶液。然後混合物以DCM(4x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% MeOH於DCM，獲得產物(150毫克)。此產物藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物於凍乾後獲得白色粉末(97毫克，46%)。LCMS (方法5)：Rt 3.29 min, m/z 635.2[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-

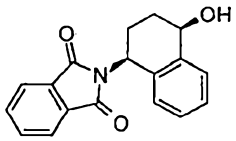
DMSO): 1.28 (9H, s), 1.82-2.26 (11H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.99 (1H, t, J 8.1), 4.57 (2H, s), 4.78-4.86 (1H, m), 5.39 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.11 (1H, d, J 8.4), 7.24-7.38 (7H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.75 (1H, d, J 9.9), 8.1 (1H, s), 8.20 (0.5H, s), 8.24 (1H, m).

[實施例32]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(2-味啉-4-基乙氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

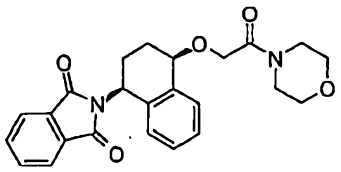


a. 2-((1S,4R)-4-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-異吲哚-1,3-二酮(中間產物32a)



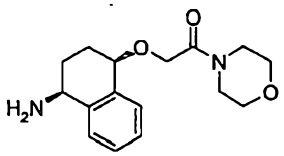
中間產物A(150毫克，0.92毫莫耳)及鄰苯二甲酸酐(143毫克，0.97毫莫耳)於甲苯(9毫升)之溶液經攪拌及回流加熱19.5小時。冷卻後，混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-50%乙酸乙酯於環己烷，獲得標題化合物呈白色粉末(215毫克，79%)。LCMS (方法3)：Rt 3.36 min, m/z 316[MNa^+]。

b. 2-[(1S,4R)-4-(2-味啉-4-基-2-側氧基-乙氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-異吲哚-1,3-二酮(中間產物32b)



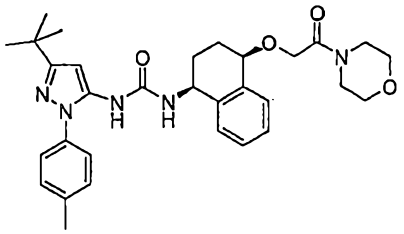
中間產物32a(115毫克，0.39毫莫耳)於無水THF(4毫升)之溶液於室溫添加NaH(60%於礦油，23毫克，0.59毫莫耳)及攪拌15分鐘。然後添加4-(氯乙醯基)味啉(56微升，0.43毫莫耳)及混合物回流加熱3.5小時。冷卻後，深褐色混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淺褐色泡沫體(103毫克，62%)。LCMS (方法3)：Rt 3.44 min, m/z 443[MNa^+]。

c. 2-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-1-味啉-4-基-乙酮(中間產物32c)



中間產物32b(100毫克，0.23毫莫耳)及肼水合物(74微升，2.4毫莫耳)於無水甲醇(6毫升)之溶液於室溫攪拌5小時。反應混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈灰白色泡沫體(50毫克，72%)。LCMS (方法3)：Rt 1.70 min, m/z 291 [MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(2-味啉-4-基-2-側氧基-乙氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物32d)



中間產物32c(50毫克，0.17毫莫耳)及(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；84毫克，0.21毫莫耳)及DIPEA(90微升，0.52毫莫耳)於THF(1.7毫升)之經攪拌之溶液回流加熱21小時。冷反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得不純產物。此殘餘物藉HPLC純化(Gemini C18管柱，30-98% MecN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(37毫克，39%)。LCMS (方法5)：Rt 4.73 min, m/z 546[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(2-味啉-4-基乙氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例32)

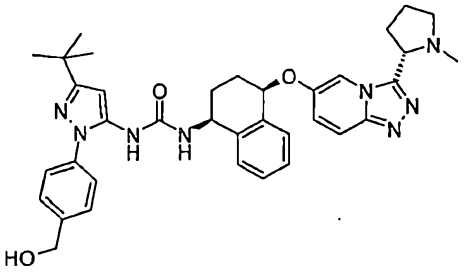
於中間產物32d(50毫克，62.3微莫耳)於THF(1.7毫升)之溶液內添加硼烷(1M於THF，0.12毫升，0.12毫莫耳)及混合物於60℃攪拌。23小時後，又加入硼烷(1M於THF，0.31毫升，0.31毫莫耳)。26小時後，又加入硼烷(1M於THF，0.31毫升，0.31毫莫耳)。3日後，冷反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉HPLC純

化(Gemini C18管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(15毫克，47%)。LCMS(方法5)：Rt 3.64 min, m/z 532[MH^+]。

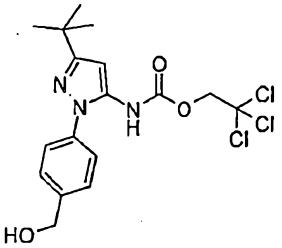
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.32 (9H, s), 1.93-1.96 (3H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 2.32 (4H, t, J 4.5), 2.38 (3H, s), 2.47 (1H, dt, J 13.0, 5.3), 2.61 (1H, ddd, J 13.0, 7.3, 5.4), 3.56-3.58 (5H, m), 3.67-3.68 (1H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 5.50 (1H, d, J 8.8), 6.27 (2H, s), 7.18-7.28 (5H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.36 (2H, d, J 8.2).

[實施例33]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. [5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物33a)



於[4-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯基]-甲醇(WO2011/070368；3.05克，12.4毫莫耳)於水性NaOH溶液

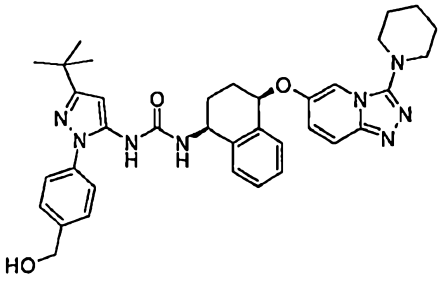
(1M，31毫升，31毫莫耳)及乙酸乙酯(30毫升)之懸浮液內以3分鐘時間添加氯甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(1.88毫升，13.7毫莫耳)(小心放熱至約35℃)及混合物於室溫攪拌1小時。水層以乙酸乙酯(20毫升)萃取，然後組合有機層以鹽水(25毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下淡橙色固體。從熱環己烷-乙酸乙酯(3:1，30毫升)再結晶及於減壓下乾燥獲得標題化合物呈絮凝灰白色固體(3.87克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 4.00 min, m/z 420, 422[MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例33)

中間產物5c(109毫克，0.300毫莫耳)及中間產物33a(126毫克，0.300毫莫耳)於1,4-二㗁烷(3毫升)及DIPEA(78微升，0.45毫莫耳)之混合物於80℃攪拌3小時，及然後於95℃攪拌2小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% MeOH於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(95毫克，50%)。LCMS (方法5)：Rt 3.26 min, m/z 635.3[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.81-2.26 (11H, m), 2.31-2.40 (1H, m) 3.10-3.17 (1H, m), 3.99 (1H, br t, J 8.1), 4.56 (2H, d, J 5.6), 4.78-4.87 (1H, m), 5.29 (1H, t, J 5.7), 5.37-5.42 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.11 (1H, d, J 8.7), 7.24-7.47 (9H, m), 7.75 (1H, d, J 9.7), 8.07 (1H, s), 8.24 (1H, br d).

[實施例34]



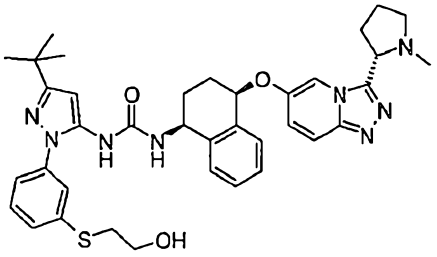
1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

中間產物3c(109毫克，0.300毫莫耳)及中間產物33a(126毫克，0.300毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(78微升，0.45毫莫耳)之混合物於80℃攪拌3小時，及然後於95℃攪拌2小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% MeOH於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(95毫克，50%)。LCMS (方法5)：Rt 4.21 min, m/z 635.2[MH^+]。

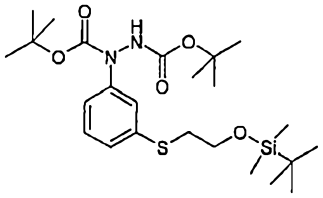
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.56-2.17 (10H, m), 3.11-3.17 (4H, m), 4.56 (2H, d, J 5.7), 4.77-4.86 (1H, m), 5.29 (1H, t, J 5.7), 5.52-5.57 (1H, br t), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.4), 7.16 (1H, dd, J 9.7, 2.2), 7.25-7.47 (8H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 8.07 (1H, s).

[實施例35]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. 1-{3-[(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)硫烷基]苯基}肼-1,2-二羧酸二第三丁基酯(中間產物35a)

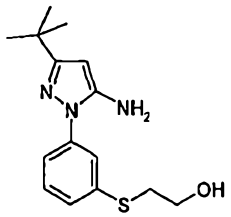


3-溴硫酚(1.00克，5.29毫莫耳)，溴乙氧基二甲基矽烷基醚(1.36毫升，6.35毫莫耳)及碳酸鉀(1.46克，10.6毫莫耳)於丙酮(15毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。混合物經過濾，蒸發，及殘餘物再度溶解於無水THF(15毫升)及冷卻至-78℃。逐滴添加nBuLi(1.6M於己烷類，4.5毫升，7.28毫莫耳)及混合物攪拌10分鐘。於-78℃一次添加偶氮二羧酸二第三丁酯(1.54克，6.68毫莫耳)及混合物攪拌20分鐘。然後讓混合物以2小時時間溫熱至室溫。反應使用飽和水性氯化銨溶液(15毫升)淬熄，然後以乙酸乙酯(3x15毫升)萃取。組合有機萃取物以鹽水(20毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20%乙酸乙酯於戊烷，獲得標題化合物呈淡黃色油(1.68克，64%)。

(400 MHz, $CDCl_3$):

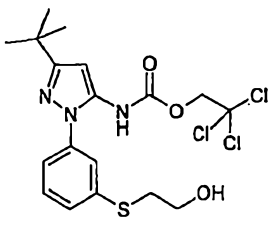
0.04 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.48 (18H, m), 3.04 (2H, t), 3.79 (2H, t), 7.14-7.28 (3H, m), 7.42 (1H, s).

b. 2-[3-(5-胺基-3-第三丁基-吡啶-1-基)苯基硫烷基]-乙醇。(中間產物35b)



中間產物35a(1.68克，3.37毫莫耳)，特戊醯基乙腈(0.42克，3.37毫莫耳)及濃鹽酸溶液(1.7毫升)於乙醇(10毫升)之混合物回流加熱3小時。冷卻後，pH調整至約7(使用飽和水性碳酸氫鈉溶液)及混合物以水(20毫升)稀釋及以乙酸乙酯(3x20毫升)萃取。組合有機萃取物以鹽水(20毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用20-80% EtOAc於戊烷，獲得標題化合物呈淡黃色油(458毫克，47%)。LCMS (方法1)：Rt 2.35 min, m/z 292[MH^+]。

c. {5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物35c)



氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.10毫升，0.78毫莫耳)添加至中間產物35b(176毫克，0.60毫莫耳)及DIPEA(0.31毫升，1.81毫莫耳)於THF(10毫升)之溶液，及混合物於室溫攪拌3小時。混合物以水(15毫升)稀釋，以乙酸乙酯(3x20毫升)萃取，

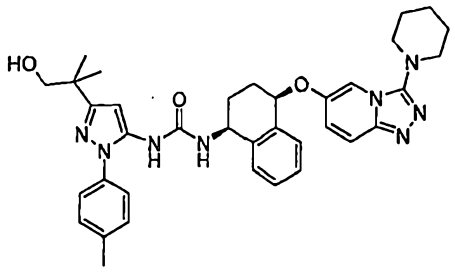
然後組合有機萃取物經脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物懸浮於環己烷，及過濾獲得標題化合物呈黃色固體(280毫克，100%)。LCMS (方法1)：Rt 3.93 min, m/z 466, 468 [MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例35)

中間產物5c(109毫克，0.3毫莫耳)及中間產物35c(140毫克，0.3毫莫耳)於1,4-二㗁𠮿(3毫升)及DIPEA(78微升，0.45毫莫耳)之混合物於90℃攪拌4小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% MeOH於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(115毫克，56%)。LCMS (方法5)：Rt 3.47 min, m/z 681[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.83-2.26 (11H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 3.04 (2H, t, J 6.8), 3.09 (1H, m), 3.59 (2H, q, J 6.0), 3.99 (1H, t, J 8.2), 4.78-4.86 (1H, m), 4.95 (1H, t, J 5.6), 5.36-5.41 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.4), 7.24-7.46 (9H, m), 7.75 (1H, d, J 9.6), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, br d).

[實施例36]



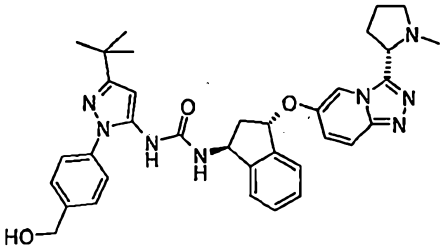
1-[5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

標題化合物係以類似實施例34之方式使用中間產物3c(100毫克，0.28毫莫耳)及[5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(WO2009/015000；138毫克，0.34毫莫耳)製備成灰白色固體(120毫克，68%)。LCMS (方法5)：Rt 4.02 min, m/z 635 [MH^+]。

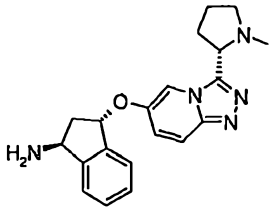
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.21 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.69-1.75 (4H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.14 (4H, t, J 5.4), 3.43 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 4.79-4.85 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 4.9, 2.3), 7.26-7.39 (8H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 8.07 (1H, s).

[實施例37]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-茚烷-1-基}-脲



a. (1S,3S)-3-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-茚烷-1-基胺(中間產物37a)



(1S,3S)-3-胺基-茚烷-1-醇(110毫克，0.74毫莫耳)添加至NaH(60%於礦油，87毫克，2.17毫莫耳)於無水DMF(5毫升)於室溫之懸浮液及攪拌20分鐘。然後一次添加中間產物5b(160毫克，0.72毫莫耳)及混合物於60℃加熱3小時。冷卻後，混合物以水(20毫升)稀釋及以乙酸乙酯(3x50毫升)萃取。組合有機層以鹽水(50毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈泡沫體(132毫克，52%)。LCMS (方法1)：

Rt 0.34 min, m/z 350 [MH^+]. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.95-2.16 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.26-2.45 (2H, m), 2.77 (1H, ddd, J 14.1, 7.0, 2.0), 3.23-3.30 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.71 (1H, t, J 6.8), 5.68 (1H, dd, J 6.2, 1.9), 7.04 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.29-7.50 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J 9.9, 0.9), 8.35 (1H, d, J 2.2).

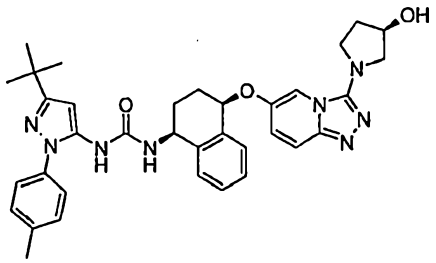
b. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-茚烷-1-基}-脲(實施例37)

中間產物33a(190毫克，0.454毫莫耳)，中間產物37a(132毫克，0.378毫莫耳)及DIPEA(132微升，0.756毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之溶液於100℃攪拌3小時。冷卻後，混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)，及然後萃取入乙酸乙酯(3x50毫升)。組合有機層以鹽水(50毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色固體(143毫克，61%)。LCMS (方法5)：Rt 3.23 min, m/z 621[MH^+]。

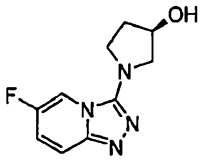
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.22 (9H, s), 1.95-1.97 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.20-2.23 (3H, m), 2.52-2.53 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.92 (1H, t, J 8.1), 4.51 (2H, d, J 5.6), 5.25-5.27 (2H, m), 5.83 (1H, d, J 5.8), 6.25 (1H, s), 6.99 (1H, d, J 7.9), 7.18 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.24-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (6H, m), 7.67 (1H, d, J 9.9), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例38]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

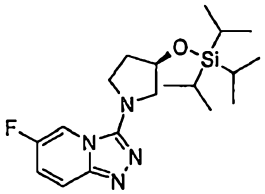


a. (R)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-3-醇(中間產物38a)



中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及(R)-3-羥基吡咯啶(607毫克，9.96毫莫耳)於NMP(4毫升)之混合物於160℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(170毫克，44%)。LCMS (方法1)：Rt 0.39 min, m/z 223 [MH^+]。

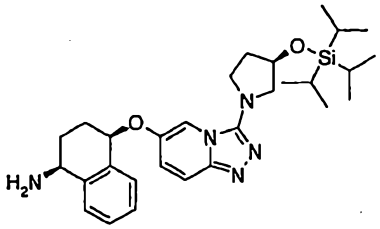
b. 6-氟-3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物38b)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(280毫克，0.919毫莫耳)於室溫於氮下逐滴添加至中間產物38a(170毫克，0.766毫莫耳)及三乙基胺(116毫克，1.14毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(260毫克，90%)。LCMS (方法3)：Rt 4.26 min, m/z 379[MH^+]。

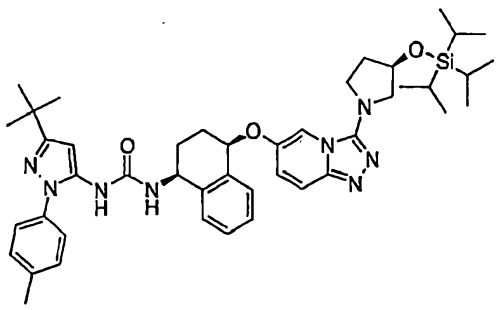
c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物38c)



於中間產物A(123毫克，0.755毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，82毫克，2.06毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物38b(260毫克，0.687毫莫耳)。此混合物於微波於60℃加熱3小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-7%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黏稠黃色油(100毫克，23%)。LCMS (方法1)：Rt 2.90 min, m/z 522[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物38d)



中間產物38c(100毫克，0.191毫莫耳)，(5-第三-丁基-2-對

-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；115毫克，0.286毫莫耳)及DIPEA(100毫克，0.764毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液於60℃攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黏稠黃色油(80毫克，53%)。LCMS (方法4)：Rt 4.55 min, m/z 777[MH^+]。

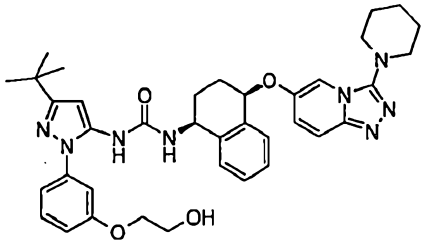
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例38)

於中間產物38d(80毫克，0.10毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液內於-30℃添加TBAF(1M於THF，150微升，0.150毫莫耳)及讓混合物溫熱至室溫歷經1小時時間。反應混合物施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。藉HPLC純化(C6-Ph管柱，35-75% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(22毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 4.01 min, m/z 621[MH^+]。

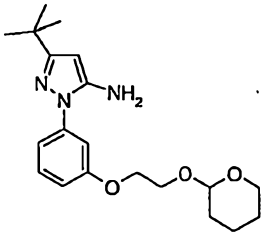
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.29 (9H, s), 1.86-2.13 (4H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.40-3.45 (1H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 5.37 (1H, t J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.19-7.36 (8H, m), 7.43 (1H, d, J 9.8), 7.76 (1H, d, J 1.6).

[實施例39]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



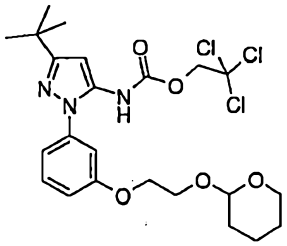
a. 5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基胺(中間產物39a)



DIAD(847微升，4.32毫莫耳)緩慢添加至3-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡唑-1-基)酚(US2006/35922；500毫克，2.16毫莫耳)，2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙醇(439微升，3.25毫莫耳)及Ph_3P(1.13克，4.32毫莫耳)於THF(10.0毫升)之溶液，及混合物攪拌72小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯(75毫升)及水(75毫升)及水層以乙酸乙酯萃取(三次)。組合有機層經脫水

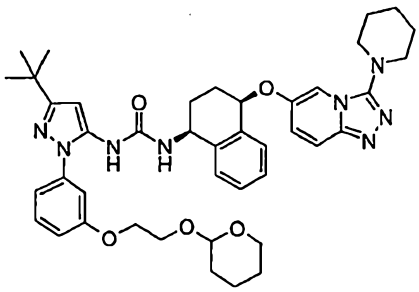
(硫酸鎂)，過濾及於減壓下蒸發。藉FCC純化，使用5-60%乙酸乙酯於環己烷，獲得標題化合物(1.26克)。LCMS (方法4)：Rt 2.77 , m/z 360[MH^+]。

b. (5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物39b)



標題化合物係藉使用中間產物35c所述類似程序始於氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯及中間產物39a製備。LCMS (方法4)：Rt 3.85 , m/z 536[MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物39c)



於中間產物39b(287毫克，0.53毫莫耳)，中間產物3c(177毫克，0.49毫莫耳)及DIPEA(256微升，1.46毫莫耳)於THF(5

毫升)之溶液於60℃攪拌16.5小時。加水及混合物以DCM(3x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈灰白色粉末(361毫克，99%)。LCMS (方法3)：Rt 4.05 min, m/z 749[MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例39)

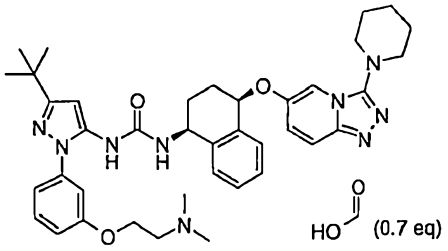
對甲苯磺酸吡啶鎓(362毫克，1.44毫莫耳)添加至中間產物39c(360毫克，0.48毫莫耳)於甲醇(5毫升)之溶液。溶液於40℃攪拌19小時，然後以水稀釋及以DCM(3x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-7.5%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(218毫克，68%)。LCMS (方法5)：Rt 4.22 min, m/z 665[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s),
1.60-1.63 (2H, m), 1.70-1.75 (4H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 3.14 (4H, t, J 5.2), 3.71 (2H, q, J 5.1), 4.03 (2H, t, J 5.0), 4.79-4.82 (1H, m), 4.87 (1H, t, J 5.5), 5.54 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.11-7.22 (4H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, s).

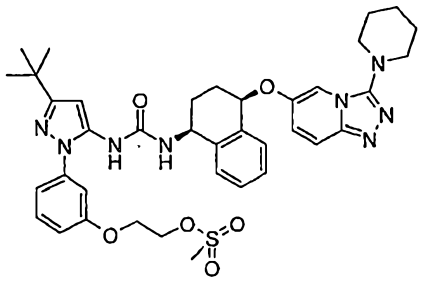
[實施例40]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲部分甲酸鹽



a. 2-[3-(3-第三-丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-苯氧基]-乙基酯(中間產物40a)



甲烷磺醯氯(46.0微升，0.59毫莫耳)添加至實施例39(187毫克，0.28毫莫耳)及DIPEA(122微升，0.70毫莫耳)於DCM(3.0毫升)之冰冷溶液。2.5小時後，反應分溶於DCM及水。然後水層以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發獲得標題化合物(208毫克，99%)。LCMS (方法2)：Rt 3.38 min, m/z 743 [MH^+]。

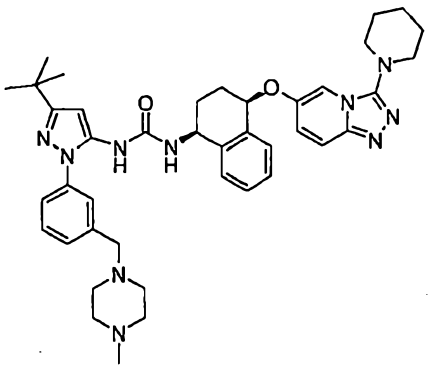
b. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲，部分甲酸鹽(實施例40)

二甲基胺(2M於MeOH，1.12毫升，2.24毫莫耳)添加至中

間產物40a(208毫克，0.28毫莫耳)於THF(3.0毫升)之溶液。反應於封閉環境下加熱至50℃隔夜。進一步添加二甲基胺(2M於MeOH，250微升，0.50毫莫耳)及持續加熱8小時，然後混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM。進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(110毫克，57%)。LCMS (方法5)：Rt 3.47 min, m/z 692.5[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 1.73-1.80 (4H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.60 (6H, s), 3.08-3.14 (4H, m), 3.17 (2H, t, J 5.4), 4.23 (2H, t, J 5.4), 4.89 (1H, dd, J 8.7, 5.8), 5.41 (1H, t, J 8.2), 6.34 (1H, s), 7.03-7.07 (1H, ddd, J 8.5, 2.4, 0.6), 7.09-7.13 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, t, J 7.8), 7.50-7.54 (2H, m), 8.45 (0.7H, br s).

[實施例41]



1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡

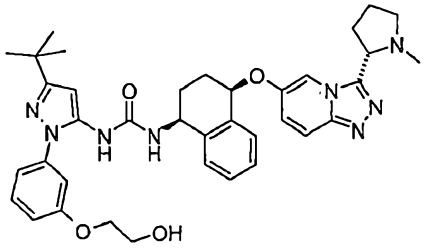
唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

於實施例29(100毫克，0.15毫莫耳)及Et_3N(65微升，0.47毫莫耳)於THF(7毫升)於0℃之溶液內添加甲烷磺醯氯(19微升，0.19毫莫耳)，及混合物攪拌30分鐘。於該溶液內添加1-甲基哌吩(52微升，0.47毫莫耳)及溶液回流加熱35分鐘。加水及混合物以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉HPLC純化(Gemini C18管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(32毫克，28%)。LCMS (方法5)：Rt 3.52 min, m/z 717[MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.34 (9H, s), 1.66 (2H, q, J 5.4), 1.72-1.76 (4H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.04-2.13 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.39-2.55 (10H, m), 3.16 (4H, t, J 5.2), 3.60 (1H, d, J 13.4), 3.62 (1H, d, J 13.4), 5.13 (1H, td, J 8.7, 5.3), 5.21 (1H, t, J 4.4), 6.00 (1H, br s), 6.37 (1H, s), 6.91 (1H, br s), 6.97-6.98 (1H, m), 7.23 (1H, d, J 7.5), 7.29-7.54 (9H, m).

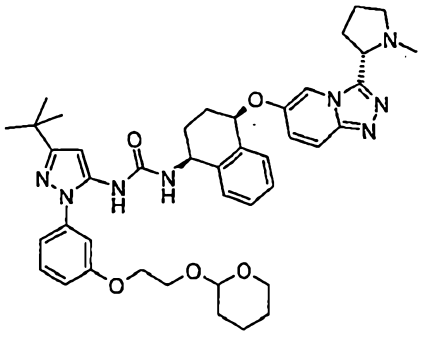
[實施例42]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. 1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-

苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物42a)



中間產物5c(150毫克，0.410毫莫耳)及中間產物39b (230毫克，0.430毫莫耳)於1,4-二噁烷(4毫升)及DIPEA(113微升，0.65毫莫耳)之混合物於90℃攪拌4.5小時。混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化兩次，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡黃色泡沫體(234毫克，76%)。LCMS (方法3)：Rt 3.03 min, m/z 749.2[MH^+]。

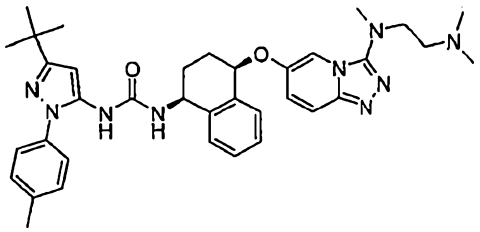
b. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例42)

中間產物42a(230毫克，0.300毫莫耳)及對甲苯磺酸吡啶鎓(226毫克，0.900毫莫耳)於甲醇(3毫升)之混合物於室溫攪拌15小時。添加對甲苯磺酸吡啶鎓(113毫克，0.450毫莫耳)及混合物於50-55℃攪拌8小時。冷混合物以飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋及以DCM(3x15毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% MeOH於

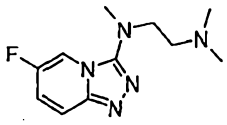
DCM，獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(163毫克，82%)。LCMS (方法5)：Rt 3.33 min, m/z 665.3[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.82-2.27 (11H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.71 (2H, q, J 5.1), 3.96-4.05 (3H, m), 4.79-4.89 (2H, m), 5.37-5.41 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.24-7.43 (6H, m), 7.75 (1H, d, J 9.9), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, br d).

[實施例43]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲



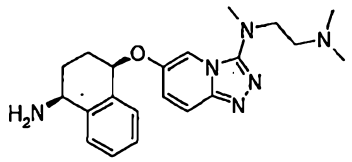
a. N-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(中間產物43a)



中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及N,N,N-三甲基乙烷-1,2-二胺(900毫克，8.77毫莫耳)於NMP(2毫升)之混合物於170℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標

題化合物呈褐色油(190毫克，46%)。LCMS (方法4)：Rt 0.38 min, m/z 238[MH^+]。

b. N-[6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(中間產物43b)



於中間產物A(143毫克，0.88毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，96毫克，2.4毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物43a(190毫克，0.80毫莫耳)。此混合物於微波於60℃加熱1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-20%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡褐色油(140毫克，46%)。LCMS (方法1)：Rt 1.34 min, m/z 381[MH^+]。

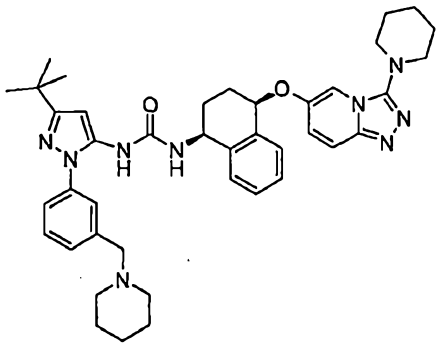
c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(實施例43)

中間產物43b(140毫克，0.36毫莫耳)，(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；218毫克，

0.54毫莫耳)及DIPEA(186毫克，1.44毫莫耳)於DMF(6毫升)之溶液於60℃攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得黏稠黃色膠狀物。HPLC(C6-Ph管柱，10-40% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物於凍乾後呈灰白色粉末(80毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 3.67 min, m/z 636.3[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.30 (9H, s), 1.86-2.15 (3H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.57 (6H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (2H, t J 6.2), 3.46-3.60 (2H, m), 4.89 (1H, m), 5.42 (1H, t, J 3.9), 6.33 (1H, s), 7.16-7.36 (9H, m), 7.52 (1H, d, J 10.1), 7.90 (1H, s).

[實施例44]



1-[5-第三丁基-2-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

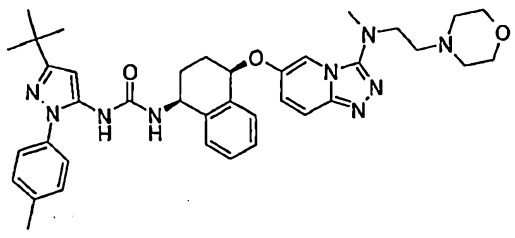
於實施例29(100毫克，0.15毫莫耳)及Et_3N(65微升，0.47毫莫耳)於THF(7毫升)於0℃之溶液內添加甲烷磺醯氯(19微升，0.19毫莫耳)，及混合物攪拌0.5小時。於該溶液內添加哌啶(47微升，0.47毫莫耳)，及混合物回流加熱16小時。添

加NaI(24毫克，0.15毫莫耳)及溶液回流加熱1小時。冷卻後之反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉HPLC純化(XBridge C18管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得不純產物。殘餘物再度藉HPLC純化(Gemini C18管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)，含產物之洗提分分溶於DCM及飽和碳酸氫鈉溶液。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮，獲得標題化合物呈白色粉末(14毫克，12%)。LCMS (方法5)：Rt 3.60 min, m/z 702[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH):

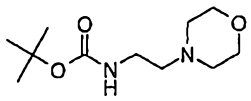
1.34 (9H, s), 1.39-1.44 (2H, m), 1.52-1.55 (4H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 1.77-1.80 (4H, m), 2.03-2.08 (3H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 3.20 (4H, t, J 5.3), 3.55 (2H, s), 4.93 (1H, dd, J 8.6, 5.6), 5.44 (1H, t, J 4.2), 6.38 (1H, s), 7.21-7.33 (5H, m), 7.40-7.56 (6H, m).

[實施例45]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲

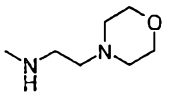


a. (2-味啉-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(中間產物45a)



4-(2-胺基乙基)味啉(5.00克，38.5毫莫耳)添加至二碳酸二第三丁基酯(8.38克，38.5毫莫耳)及氯化銦(III)(85毫克，0.39毫莫耳)之經攪拌之混合物內。此混合物攪拌1分鐘隨後以乙酸乙酯(200毫升)稀釋及以水洗滌(2次)。有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下蒸發獲得標題化合物呈澄清油(8.14克，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.40-2.50 (6H, m), 3.23 (2H, q, J 5.9), 3.70 (4H, t, J 4.7), 4.96 (1H, br s).

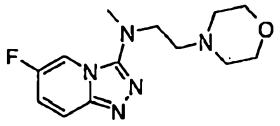
b. 甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺(中間產物45b)



於中間產物45a(6.0克，24.6毫莫耳)於THF(123毫升)之溶液內分成數份添加氫化鋰鋁(2.33克，61.5毫莫耳)，然後混合物回流攪拌4小時。添加額外部分氫化鋰鋁(1.28克，33.6毫莫耳)至冷溶液，然後混合物又回流攪拌8小時。逐滴加水(3.75毫升)，接著添加4 N水性氫氧化鈉(11.3毫升)及水(3.75毫升)。混合物經過濾，以乙醚洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈黃色油(3.67克，99%)。

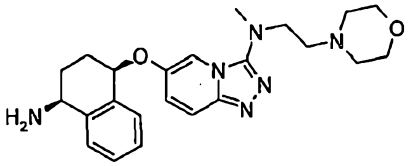
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):
2.40-2.52 (9H, m), 2.67 (2H, t, J 2.7), 3.70 (4H, t, J 4.5).

c. (6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺基(中間產物45c)



中間產物24b(300毫克，1.74毫莫耳)及中間產物45b(1.26克，8.77毫莫耳)於NMP(2毫升)之混合物於170℃微波加熱2小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物使用2M氨於甲醇洗提；減壓濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈橙色油(350毫克，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.41-2.52 (4H, m), 2.58 (2H, t, J 5.6), 3.03 (3H, s), 3.27 (2H, t, J 6.0), 3.62 (4H, t, J 5.2), 7.04-7.08 (1H,m), 7.58-7.65 (1H, m), 8.39 (1H, t, J 2.4).

d. [6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺(中間產物45d)



於中間產物A(225毫克，1.38毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，150毫克，3.75毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物45c(350毫克，1.25毫莫耳)。此混合物於微波於60℃攪拌7小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-20%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈橙色油(270毫克，51%)。LCMS (方法4)：Rt 0.22 min, m/z 423[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[甲基-(2-咔啉-4-基-乙基)-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(實施例45)

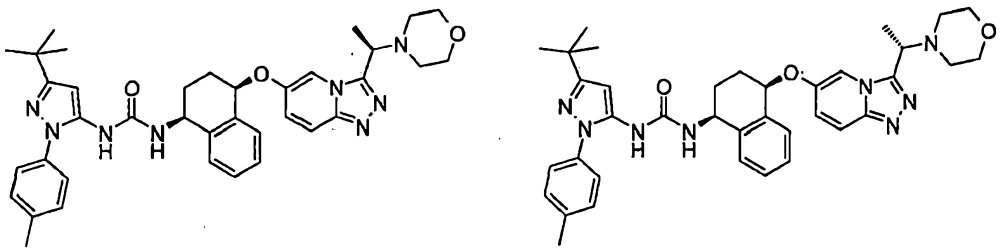
中間產物45d(270毫克，0.63毫莫耳)，(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；380毫克，0.95毫莫耳)及DIPEA(325毫克，2.52毫莫耳)於DMF(8毫升)之溶液於60℃攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得硬性黃色膠狀物進一步藉HPLC純化(C18管柱，10-45% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)。殘餘物從沸騰乙酸乙酯中再結晶獲得標題化合物呈白色粉末(60.0毫克，14%)。LCMS (方法5)：Rt 3.65 min, m/z 678.3[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.30 (9H, s), 1.87-2.15 (3H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.32 (4H, t, J 4.4), 2.38 (3H, s), 2.55 (2H, t, J 5.6), 2.96 (3H, s), 3.31-3.40 (6H, m), 4.89 (1H, m), 5.40 (1H, t, J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.19-7.36 (9H, m), 7.53 (1H, d, J 10.0), 7.92 (1H, d, J 1.6).

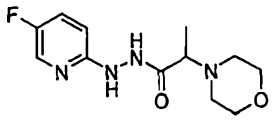
[實施例46]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-咔啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲及1-(5-第三

丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(非對映異構物之1:1混合物)

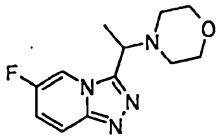


a. 2-味啉-4-基-丙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物46a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(1.62克，12.8毫莫耳)，2-(味啉-4-基)丙酸(Enamine，2.50克，12.8毫莫耳)，HOBt.H_2O(196毫克，1.28毫莫耳)及Et_3N(2.14毫升，15.3毫莫耳)於DCM(50毫升)之溶液內添加EDC(2.94克，15.3毫莫耳)及褐色溶液於室溫攪拌16小時。加水(20毫升)及鹽水(20毫升)，及混合物經振搖。水層以DCM(20毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈褐色泡沫體(3.43克，>99%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 269 [MH^+]。

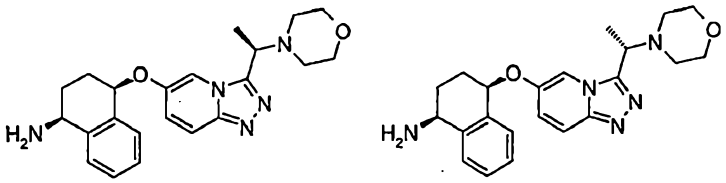
b. 6-氟-3-(1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物46b)



於中間產物46a(3.43克，12.8毫莫耳)、Ph_3P(6.71克，25.6毫莫耳)及Et_3N(7.14毫升，51.2毫莫耳)於THF(75毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(6.06克，25.6毫莫耳)及溶液於室溫攪拌4小時。褐色懸浮液經過濾及固體以THF(10毫升)洗滌。組合有機層施用至SCX-2卡匣，以DCM-MeOH(1:1，100毫升)及MeOH(100毫升)洗滌。產物以2M氨於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得灰白色固體。FCC使用1-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物灰白色固體(1.70克，53%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.66 (3H, d, J 6.8), 2.45-2.60 (4H, m), 3.63-3.76 (4H, m), 4.28 (1H, q, J 6.8), 7.21 (1H, ddd, J 10.0, 7.5, 2.3), 7.76 (1H, ddd, J 10.0, 4.9, 0.9), 8.50 (1H, ddd, J 3.9, 2.3, 0.9).

c. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺及(1S,4R)-4-[3-((S)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(非對映異構物之1:1混合物，中間產物46c)



中間產物A(343毫克，2.10毫莫耳)及NaH(60%於油之分散液，240毫克，6.00毫莫耳)於無水DMF(10毫升)懸浮液於室

溫於氫氣下攪拌30分鐘(小心：氣體逸出)，然後添加中間產物46b(501毫克，2.00毫莫耳)及褐色混合物於60℃於氫氣下攪拌1小時。溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(4毫升)及乙酸(0.60毫升，10.0毫莫耳)，然後施用至SCX-2卡匣(20克)及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(50毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得深褐色泡沫體。FCC使用2-8%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淺褐色泡沫體(558毫克，71%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 394 [MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲及1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(非對映異構物之1:1混合物)(實施例46)

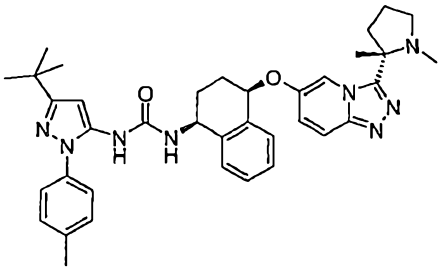
(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；223毫克，0.550毫莫耳)，中間產物46c(197毫克，0.500毫莫耳)及DIPEA(0.109毫升，0.625毫莫耳)於二噁烷(10毫升)之黃色溶液於60℃攪拌18小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以DCM(2x10毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下黃褐色膠狀物。FCC使用2-7%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈

淡黃色固體(192毫克，59%)。LCMS (方法5)：二峰呈1:1比，Rt 4.13及4.15 min, m/z 649[MH^+]。

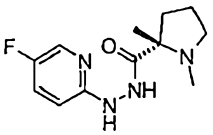
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9 H, s), 1.52 (1.5 H, d, J 6.8), 1.53 (1.5 H, d, J 6.8), 1.83-1.99 (2 H, m), 2.10-2.17 (2 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.43 (2 H, t, J 4.5), 2.51-2.55 (2 H, m), 3.47-3.55 (4 H, m), 4.46 (0.5 H, q, J 6.8), 4.49 (0.5 H, q, J 6.8), 4.83 (1 H, m), 5.45 (0.5 H, t, J 4.5), 5.52 (0.5 H, t, J 4.5), 6.33 (1 H, s), 7.10 (1 H, d, J 8.5), 7.21-7.44 (9 H, m), 7.73 (1 H, dd, J 9.9, 2.6), 8.03 (1 H, s), 8.32 (0.5 H, d, J 2.1), 8.37 (0.5 H, d, J 2.1).

[實施例47]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



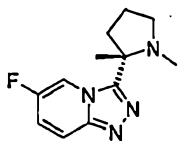
a. (S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物47a)



於(S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-羧酸(660毫克，4.61毫莫耳)，(5-氟-吡啶-2-基)-肼(488毫克，3.84毫莫耳)及Et_3N(1.1毫升，7.7毫莫耳)於DCM(20毫升)之懸浮液內添加HOBt.H_2O(51毫克，0.38毫莫耳)及EDCI.HCl(884毫克，4.61毫莫耳)及混合

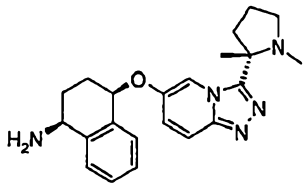
物於室溫攪拌隔夜。混合物分溶於乙酸乙酯/水及以乙酸乙酯萃取。組合有機層經脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮。FCC使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈褐色固體(668毫克，69%)。LCMS (方法4)：Rt 0.40, m/z 253[MH^+]。

b. 3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物47b)



於中間產物47a(668毫克，2.64毫莫耳)，Et_3N(1.5毫升，11毫莫耳)及Ph_3P(1.4克，5.3毫莫耳)於THF(20毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(1.25克，5.29毫莫耳)。混合物於0℃攪拌10分鐘，然後於室溫攪拌1小時。混合物分溶於乙酸乙酯/水及水層以乙酸乙酯萃取。組合有機層經脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮。藉FCC純化使用0-10% MeOH於EtOAc，獲得標題化合物呈淡褐色固體(300毫克，49%)。LCMS (方法4)：Rt 0.39 , m/z 235[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物47c)



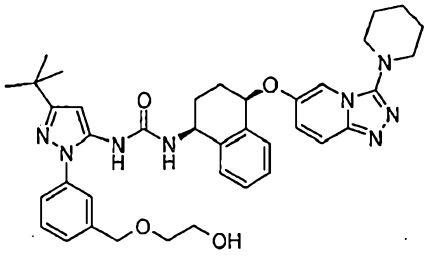
於中間產物47b(150毫克，0.64毫莫耳)及中間產物A(126毫克，0.64毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內分成數份添加NaH(60%於礦油，90毫克，2.24毫莫耳)。混合物於60℃攪拌1.5小時然後任其冷卻至室溫。混合物藉傾倒入甲醇(10毫升)內小心淬熄，然後使用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈褐色固體(180毫克，75%)。LCMS (方法4)：Rt 0.49, m/z 378[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例47)

標題化合物係以實施例1步驟d之類似步驟使用(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；80毫克，0.20毫莫耳)及中間產物47c(90毫克，0.24毫莫耳)製備成灰白色固體(80毫克，53%)。LCMS (方法5)：Rt 3.83 min, m/z 633[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

1.27 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.78-1.99 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.03-2.22 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.65 (1H, q, J 8.6), 3.11-3.17 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.32 (1H, t, J 4.2), 6.32 (1H, s), 7.11 (1H, d, J 8.6), 7.25-7.39 (9H, m), 7.75 (1H, d, J 9.8), 8.05 (1H, s), 8.43 (1H, d, J 2.2).

[實施例48]



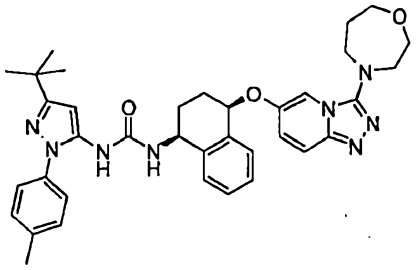
1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

於實施例29(204毫克，0.32毫莫耳)及Et_3N(134微升，0.97毫莫耳)於DCM(3.2毫升)於0℃之溶液內添加甲烷磺醯氯(39微升，0.39毫莫耳)，及混合物攪拌1小時。溶液以水洗滌，脫水及於減壓下濃縮獲得甲烷磺酸3-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-苯甲基酯。此化合物即刻溶解於二噁烷(1.5毫升)及乙二醇(1.5毫升)，溶液於85℃攪拌1小時。冷反應混合物懸浮於水及過濾留下固體。藉HPLC(XBridge C18管柱，40-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)純化，獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(59毫克，27%)。LCMS (方法5)：Rt 4.27 min, m/z 679 [MH^+]。^1H NMR (400 MHz,

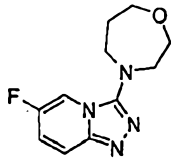
d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.60-1.64 (2H, m), 1.70-1.75 (4H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.11 (1H, m), 3.14 (4H, t, J 5.2), 3.54-3.48 (4H, m), 4.56 (2H, s), 4.64 (1H, s), 4.80 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.3), 6.34 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.37-7.49 (8H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.11 (1H, s).

[實施例49]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]噁𠯿咔-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



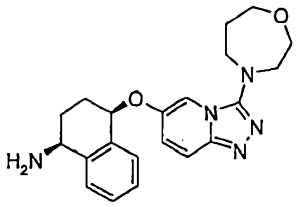
a. 6-氟-3-[1,4]噁𠯿咔-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物49a)



中間產物24b(429毫克，2.50毫莫耳)及高味啉(939毫克，9.30毫莫耳)於NMP(10毫升)之溶液於170℃微波加熱10小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣(70克)，以甲醇洗滌然後以0.4-2M NH_3於MeOH洗提鹼性成分。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-12%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得不純產物。藉FCC進一步純化使用0-12% MeOH於EtOAc獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(147

毫克，25%)。LCMS (方法3)：Rt 2.11 min, m/z 237[MH^+]。

b. (1S,4R)-4-(3-[1,4]噁吖咩-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物49b)



於中間產物A(145毫克，0.614毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，74毫克，1.84毫莫耳)。混合物於室溫攪拌15分鐘，然後添加中間產物49a(100毫克，0.614毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌2.25小時。冷混合物以水稀釋及以DCM(4x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-12%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(93毫克，40%)。LCMS (方法3)：Rt 0.43 min, m/z 380[MH^+]。

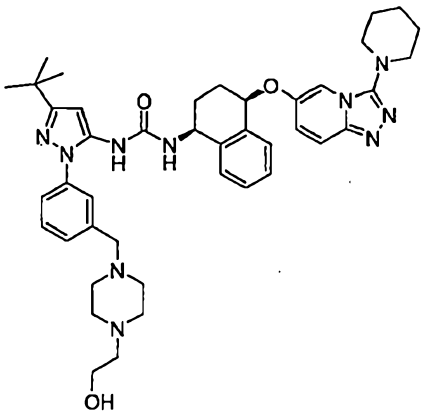
c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]噁吖咩-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例49)

中間產物49b(90.0毫克，0.237毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；97毫克，0.24毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(63微升，0.36毫莫

耳)之溶液於90℃攪拌4小時，然後添加額外量DIPEA(63微升，0.36毫莫耳)及混合物於100-110℃攪拌3.5小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-12%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得產物(31毫克，21%)。本產物藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，35-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(20毫克，13%)。LCMS (方法5)：Rt 4.40 min, m/z 635.2[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.80-2.18 (6H, m), 2.36 (3H, s), 3.44-3.51 (4H, m), 3.78-3.85 (4H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 5.51 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.60 (1H, d, J 9.6), 7.65 (1H, d, J 1.5), 8.10 (1H, s).

[實施例50]



1-(5-第三丁基-2-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

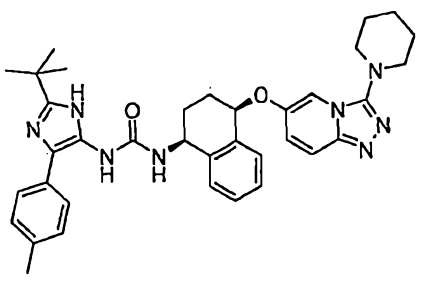
於實施例29(150毫克，0.24毫莫耳)及Et_3N(98微升，0.71毫莫耳)於DCM(7毫升)於0℃之溶液內添加甲烷磺醯氯(28微升，0.28毫莫耳)，及混合物攪拌1小時。溶液以水洗滌，

脫水及於減壓下濃縮獲得甲烷磺酸3-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-苯甲基酯。此化合物即刻溶解於THF(2.5毫升)及DIPEA(83微升，0.47毫莫耳)，然後添加1-(2-羥基乙基)哌吩(87微升，0.71毫莫耳)及溶液回流攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉HPLC純化(XBridge C18管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)純化，獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(45毫克，25%)。LCMS (方法5)：Rt 3.42 min, m/z 747 [MH^+]。

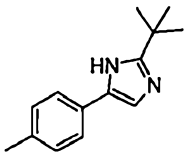
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.60-1.64 (2H, m), 1.69-1.75 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.29-2.45 (8H, m), 2.33 (2H, t, J 6.4), 3.14 (4H, t, J 5.2), 3.44 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.31 (1H, s), 4.80 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.4), 6.33 (1H, s), 7.03 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.34-7.46 (8H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, s).

[實施例51]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-3H-咪唑-4-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

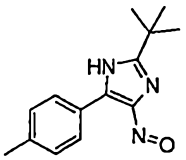


a. 2-第三-丁基-5-對-甲苯基-1H-咪唑(中間產物51a)



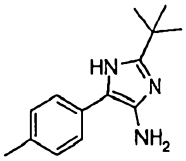
2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽(Atlantic，1.00克，7.32毫莫耳)，2-溴-4'-甲基苯以酮(Aldrich，1.56克，7.32毫莫耳)及碳酸鉀(1.52克，11.0毫莫耳)於DMF(20毫升)之紅色懸浮液於75℃攪拌3小時。混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，懸浮於水(25毫升)及以DCM(2x25毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料，於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(5毫升)，施用至SCX-2卡匣(20克)及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(60毫升)洗提；於減壓下濃縮留下黃色泡沫體(1.26克)。FCC使用1-5% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色固體(770毫克，49%)。LCMS (方法3)：Rt 2.26 min, m/z 215[MH^+]。

b. 2-第三丁基-4-亞硝基-5-對-甲苯基-1H-咪唑(中間產物51b)



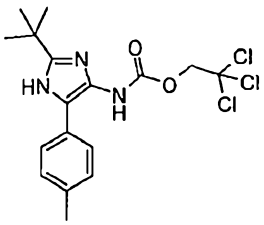
中間產物51a(390毫克，1.82毫莫耳)及亞硝酸異丙基酯(0.294毫升，2.18毫莫耳)於THF(10毫升)之黃色溶液於50℃攪拌8小時，然後冷卻至室溫及於減壓下濃縮留下深綠色油。FCC使用0-25% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈綠色固體(154毫克，35%)。LCMS (方法3)：Rt 3.82 min, m/z 244[MH^+]。

c. 2-第三丁基-5-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基胺(中間產物51c)



中間產物51b(150毫克，0.617毫莫耳)及Pd/C(10%，15毫克)於乙醇(10毫升)之懸浮液於室溫於氫氣下攪拌2小時。燒瓶抽真空及使用氮氣掃除三次，然後混合物通過矽藻土過濾，濾餅以乙醇(10毫升)洗滌。組合有機層於減壓下濃縮留下紅褐色膠狀物。FCC使用1-6% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈黃橙色膠狀物(96.3毫克，68%)。LCMS (方法3)：Rt 2.26 min, m/z 230[MH^+]。

d. (2-第三丁基-5-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物51d)



於中間產物51c(45.3毫克，0.197毫莫耳)於乙酸乙酯(1毫升)及水性氫氧化鈉(1M，0.49毫升)之溶液內添加氯甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(0.0326毫升，0.237毫莫耳)及所得混合物於室溫攪拌45分鐘。分離各層及水層以乙酸乙酯(2毫升)萃取。組合有機層以鹽水(2毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下橙紅色膠狀物。FCC使用0-50% EtOAc於環己

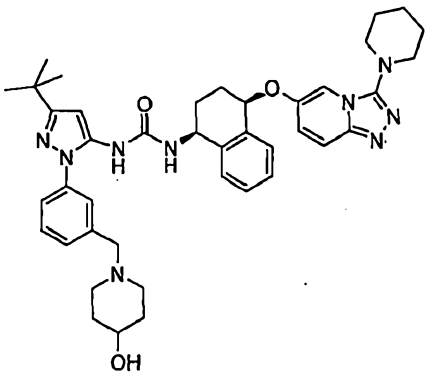
烷獲得標題化合物呈淡橙色薄膜(44.1毫克，55%)。LCMS (方法3)：Rt 2.87 min, m/z 404, 406[MH^+]。

e. 1-(2-第三丁基-5-對-甲苯基-3H-咪唑-4-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例51)

中間產物51d(65.4毫克，0.162毫莫耳)、中間產物3c(55.9毫克，0.153毫莫耳)及DIPEA(0.042毫升，0.242毫莫耳)於二噁烷(2毫升)之橙色溶液於60℃攪拌18小時。冷卻後，混合物於減壓下濃縮，懸浮於水(5毫升)及以DCM(2x5毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下橙褐色膠狀物。FCC使用2-8% MeOH於DCM獲得淡黃色固體(50.5毫克)。藉HPLC進一步純化(C18 XBridge管柱，25-75% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色固體(33.3毫克，33%)。LCMS (方法5)：Rt 3.35 min, m/z 619[MH^+]。^1H NMR(400 MHz, d_6-DMSO): 3:1之互變異構物比：1.30

(6.75H, s), 1.31 (2.25H, s), 1.61 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.30 (0.75H, s), 2.32 (2.25H, s), 3.13 (4H, q, J 5.2), 4.87 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.3), 7.14-7.19 (2.5H, m), 7.21 (1.5H, d, J 8.2), 7.25-7.40 (4H, m), 7.54 (1.5H, d, J 8.3), 7.60-7.71 (3.5H, m), 11.56 (0.75H, s), 11.68 (0.25H, s).

[實施例52]



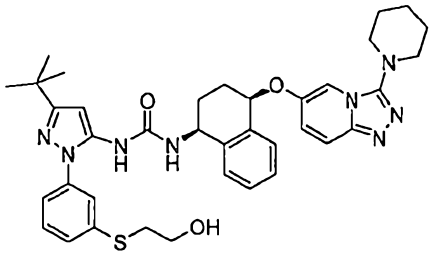
1-{5-第三丁基-2-[3-(4-羥基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

於實施例29(150毫克，0.24毫莫耳)及Et_3N(98微升，0.71毫莫耳)於DCM(7毫升)於0℃之溶液內添加甲烷磺醯氯(28微升，0.28毫莫耳)，及混合物攪拌1小時。溶液以水洗滌，脫水及於減壓下濃縮獲得甲烷磺酸3-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-苯甲基酯。此化合物即刻溶解於THF(2.5毫升)及DIPEA(83微升，0.47毫莫耳)，然後添加4-羥基哌啶(83微升，0.71毫莫耳)及溶液回流攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得產物。此產物藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，20-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)，獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(30毫克，18%)。LCMS (方法5)：Rt 3.41 min, m/z 718 [MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

1.28 (9H, s), 1.34-1.40 (2H, m), 1.60-1.75 (7H, m), 1.81-1.96 (3H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 3.14 (4H, t, J 5.2), 3.40-3.45 (1H, m), 3.47 (2H, s), 4.51 (1H, d, J 3.9), 4.82 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.4), 6.33 (1H, s), 7.04 (1H, d, J 8.5), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.26-7.33 (4H, m), 7.35-7.46 (4H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, s).

[實施例53]

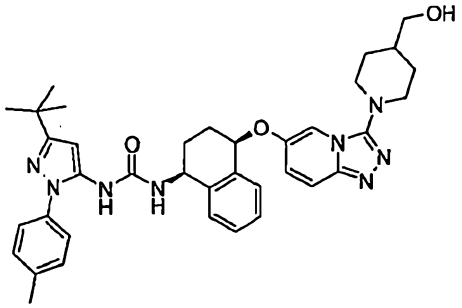


1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

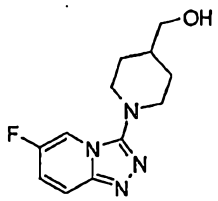
中間產物3c(107毫克，0.29毫莫耳)及中間產物53c(151毫克，0.32毫莫耳)於THF(3毫升)及DIPEA(169微升，0.97毫莫耳)之溶液回流攪拌20.5小時。冷反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得產物。此殘餘物進一步藉HPLC(XBridge C18管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)純化，獲得標題化合物於凍乾後呈白色粉末(21毫克，10%)。LCMS (方法5)：Rt 4.42 min, m/z 681[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.60-1.63 (2H, m), 1.69-1.74 (4H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.13 (1H, m), 3.09 (2H, t, J 6.8), 3.14 (4H, t, J 5.2), 3.59 (2H, q, J 6.2), 4.80 (1H, m), 4.95 (1H, t, J 5.6), 5.54 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.1), 7.35-7.47 (8H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.14 (1H, s).

[實施例54]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

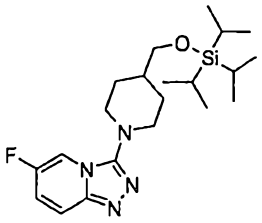


a. [1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-4-基]-甲醇(中間產物54a)



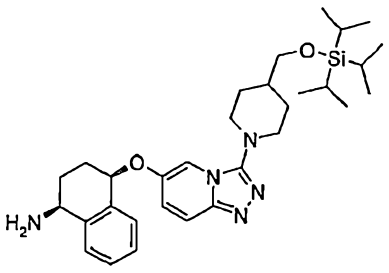
中間產物24b(593毫克，3.45毫莫耳)及4-哌啶甲醇(1.59克，13.8毫莫耳)於NMP(10毫升)之溶液於170℃微波加熱3小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣(70克)，以甲醇洗滌然後以0.4-2M NH_3於甲醇洗提鹼性成分。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-15% MeOH於EtOAc獲得標題化合物呈褐色膠狀物(481毫克，56%)。LCMS(方法3)：Rt 2.12 min, m/z 251[MH^+]。

b. 6-氟-3-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物54b)



於中間產物54a(470毫克，1.88毫莫耳)及Et_3N(390微升，2.82毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液內添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(607微升，2.26毫莫耳)及混合物於室溫攪拌0.5小時。混合物以飽和水性碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-100%乙酸乙酯於環己烷，然後10%甲醇於乙酸乙酯純化獲得標題化合物呈淡黃色固體(565毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 5.21 min, m/z 407[MH^+]。

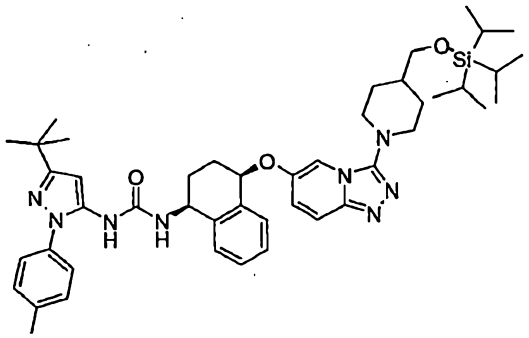
c. (1S,4R)-4-[3-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物54c)



於中間產物A(223毫克，1.37毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，168毫克，4.20毫莫耳)及混合物於室溫攪拌15分鐘。添加中間產物54b(555毫克，1.37毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌1.75小

時。冷混合物以水稀釋及以DCM(5x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈褐色膠狀物(344毫克，46%)。LCMS (方法3)：Rt 3.29 min, m/z 550[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物54d)



中間產物54c(171毫克，0.311毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；132毫克，0.327毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(87微升，0.50毫莫耳)之溶液於90℃攪拌3小時，然後於100℃攪拌2.5小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-8% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡褐色固體(215毫克，86%)。LCMS (方法3)：Rt 5.70 min, m/z 805.4[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

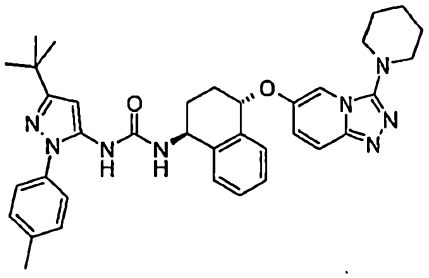
基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例54)

中間產物54d(210毫克，0.261毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.31毫升，0.31毫莫耳)於THF(5毫升)之溶液於室溫攪拌1.25小時。混合物以水稀釋及以DCM(3x15毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-16% MeOH於DCM，獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(134毫克，79%)。LCMS (方法5)：Rt 4.24 min, m/z 649.2[MH^+]。

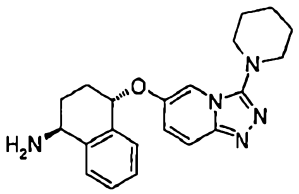
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.38-2.16 (9H, m), 2.36 (3H, s), 2.85-2.97 (2H, m), 3.28-3.49 (4H, m), 4.52 (1H, t, J 5.2), 4.78-4.85 (1H, m), 5.55 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.6), 7.15 (1H, dd, J 9.7, 2.1), 7.25-7.41 (8H, m), 7.60 (1H, d, J 9.7), 7.64 (1H, d, J 1.6), 8.04 (1H, s).

[實施例55]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4S)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



a. (1S,4S)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物55a)



中間產物B(74.0毫克，454微莫耳)於室溫添加至NaH(60%於礦油，27.2毫克，681微莫耳)於DMF(2.5毫升)於室溫之混合物內及攪拌15分鐘。然後添加中間產物3b(100毫克，454微莫耳)及所得混合物加熱至60℃ 1小時。冷卻後，反應以飽和水性氯化銨溶液淬熄。混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。組合有機萃取物於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用0至10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈橙色殘餘物(122毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 2.13 min, m/z 364[MH^+]。

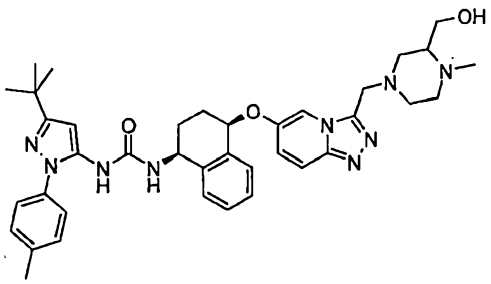
c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4S)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例55)

中間產物55a(120毫克，0.33毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；147毫克，0.36毫莫耳)、DIPEA(86.0微升，0.50毫莫耳)及1,4-二㗁烷(2.5毫升)之混合物加熱至60℃歷18小時。冷卻後於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得灰黃色泡沫體。此泡沫體經凍乾獲得標題化合物呈灰白

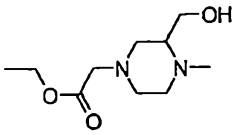
色固體(28毫克，20%)。LCMS (方法5)：Rt 4.76 min, m/z 619[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.26 (9H, s), 1.61 (2H, m), 1.72 (5H, m), 2.02-2.17 (3H, m), 2.35 (3H, s), 3.13 (4H, m), 4.90 (1H, m), 5.58 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.99 (1H, d, J 7.8), 7.19 (1H, dd, J 9.7, 2.2), 7.26-7.43 (8H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.98 (1H, s).

[實施例56]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-羥基甲基-4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. (3-羥基甲基-4-甲基-哌啡-1-基)-乙酸乙基酯(中間產物56a)

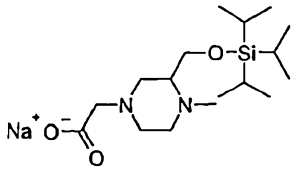


(1-甲基-2-哌啡基)甲醇二鹽酸鹽(500毫克，2.46毫莫耳)、溴乙酸乙基酯(410毫克，2.46毫莫耳)、碳酸鉀(1.02克，7.38毫莫耳)及MeCN(15毫升)之混合物回流加熱18小時。冷卻後，混合物經過濾及於減壓下濃縮。標題化合物分離呈無色油(525毫克，98%)且未經進一步純化即供使用。

^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$): 1.25 (3H, t, J 7.0), 2.35 (3H, s), 2.35-2.59 (4H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.19 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J 11.3, 2.0), 3.87 (1H, dd, J 11.3, 4.0), 4.15 (2H, q, J 7.1).

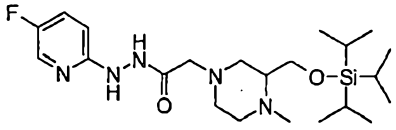
b. (4-甲基-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌咁-1-基)-乙酸鈉(中間產物56b)



於中間產物56a(520毫克，2.40毫莫耳)，Et_3N(485毫克，4.80毫莫耳)及DCM(15毫升)之混合物內，添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(774微升，2.88毫莫耳)。混合物攪拌1小時。混合物以DCM稀釋及以水、飽和水性$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，及於減壓下濃縮。標題化合物分離成淡黃色油(882毫克，定量產率)且未經進一步純化即供使用。

粗產物經矽烷基保護之產物(440毫克，1.18毫莫耳)、NaOH(47.0毫克，1.18毫莫耳)、水(10毫升)及THF(10毫升)之混合物攪拌18小時。混合物於減壓下濃縮獲得標題化合物呈桃紅色固體(393毫克，91%)。LCMS (方法3)：Rt 2.81 min, m/z 345[M-Na+2H$^+$]。

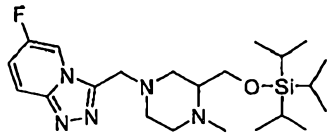
c. (4-甲基-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌咁-1-基)-乙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物56c)



於中間產物56b(390毫克，1.06毫莫耳)、(5-氟-吡啶-2-基)-

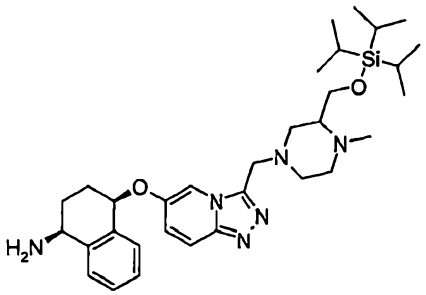
肼(135毫克，1.06毫莫耳)及HOBt.H_2O(14.4毫克，106微莫耳)於DCM(15毫升)之混合物內添加EDC(245毫克，1.27毫莫耳)及攪拌18小時。混合物以水、飽和水性$NaHCO_3$及鹽水洗滌，於減壓下濃縮留下標題化合物呈褐色殘餘物(412毫克，86%)。LCMS (方法3)：Rt 3.00 min, m/z 454 [MH^+]。

d. 6-氟-3-(4-甲基-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物56d)



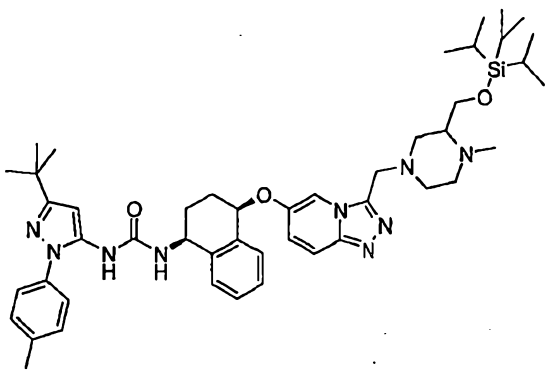
六氯己烷(426毫克，1.80毫莫耳)分成數份添加至中間產物56c(410毫克，0.90毫莫耳)，Ph_3P(472毫克，1.80毫莫耳)及Et_3N(500微升，3.60毫莫耳)於THF(15毫升)於室溫經攪拌之混合物內。反應混合物攪拌18小時，然後過濾及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用0-25% MeOH於EtOAc，獲得標題化合物(237毫克，60%)。LCMS (方法3)：Rt 2.95 min, m/z 436[MH^+]。

e. (1S,4R)-4-[3-(4-甲基-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物56e)



中間產物A(115.4毫克，0.71毫莫耳)於室溫添加至NaH(60%於礦油，87.2毫克，2.18毫莫耳)於DMF(4毫升)之混合物內及攪拌15分鐘。然後添加中間產物56d(237毫克，0.54毫莫耳)及所得混合物加熱至60℃歷2小時。冷卻後，反應以飽和水性NH_4Cl溶液淬熄。混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。組合有機萃取物以飽和水性$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，及於減壓下濃縮。所得殘餘物載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇然後以1M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈褐色殘餘物(91毫克，29%)。LCMS (方法3)：Rt 3.08 min, m/z 579[MH^+]。

f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物56f)



中間產物56e(87.0毫克，0.15毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；66.8毫克，0.17毫莫耳)、DIPEA(39.2微升，0.23毫莫耳)及1,4-二噁烷(2.5毫升)之混合物加熱至60℃歷18小時。冷卻後，於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡黃色泡沫體(64毫克，51%)。LCMS (方法3)：Rt 3.63 min, m/z 834[MH^+]。

g. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-羥基甲基-4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例56)

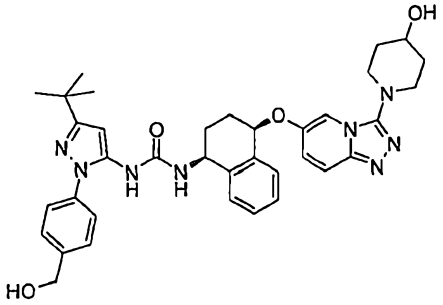
中間產物56f(60.0毫克，72.0微莫耳)及TBAF(1M於THF，144微升，144微莫耳)於THF(3毫升)之混合物於室溫攪拌1小時。混合物以水稀釋及以EtOAc萃取(3次)。組合有機萃取物以鹽水洗滌，及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈灰白色固體(24.9毫克，51%)。LCMS (方法5)：Rt 3.54 min, m/z 678 [MH^+]。

^{1}H NMR

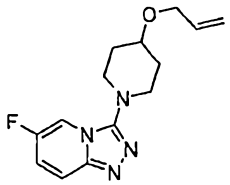
(400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.82-2.01 (4H, m), 2.01-2.25 (7H, m), 2.53-2.88 (3H, m), 3.21 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.96-4.11 (2H, m), 4.37 (1H, dt, J 12.5, 5.4), 4.84 (1H, m), 5.47 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.10 (1H, d, J 8.4), 7.22-7.44 (9H, m), 7.72 (1H, d, J 10.3), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, m).

[實施例57]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



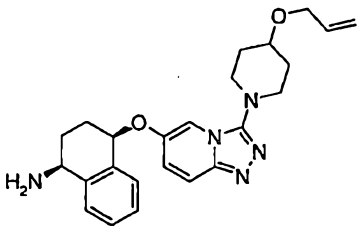
a. 3-(4-烯丙基氧基-哌啶-1-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物57a)



於0℃氬氣下，中間產物24c(510毫克，2.16毫莫耳)於無水THF之不透明淡黃色溶液內添加NaH(60%於油之分散液，216毫克，5.40毫莫耳)(小心：氣體逸出)及所得懸浮液於0℃攪拌30分鐘。添加烯丙基溴(0.467毫升，5.40毫莫耳)及懸浮液於室溫氬氣下攪拌1小時及於70℃攪拌18小時。加水(25毫升)至冷溶液，然後混合物以乙酸乙酯(3x25毫升)萃取。組合有機層以鹽水(25毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下深褐色油。FCC使用0-8% MeOH於EtOAc，獲得標題化合物呈褐色油(171毫克，29%)。LCMS (方法3)：Rt

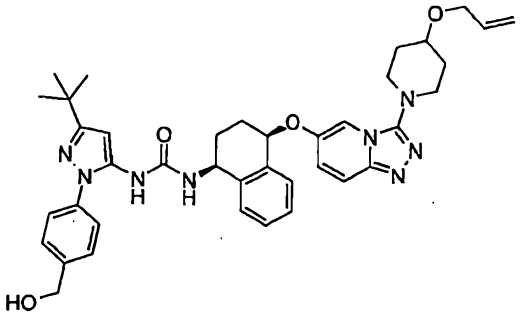
2.81 min, m/z 277[MH^+]。

b. {(1S,4R)-4-[3-(4-烯丙基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}胺(中間產物57b)



中間產物A(108毫克，0.661毫莫耳)及NaH(60%於油之分散液，72.1毫克，180毫莫耳)於無水DMF(5毫升)懸浮液於室溫氬氣下攪拌1小時(小心：氣體逸出)。然後添加中間產物57a(166毫克，0.601毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之溶液及深褐色溶液於60℃攪拌90分鐘。溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(5毫升)及乙酸(0.171毫升，3.00毫莫耳)。溶液施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(75毫升)洗提；於減壓下濃縮留下深褐色固體。FCC使用2-8%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈深褐色油(204毫克，81%)。LCMS (方法3)：Rt 2.34 min, m/z 420 [MH^+]。

c. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-烯丙基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-脲(中間產物57c)



中間產物33a(99.6毫克，0.237毫莫耳)、中間產物57b (90.3毫克，0.215毫莫耳)及DIPEA(0.047毫升，0.269毫莫耳)於二噁烷(3毫升)之黃褐色溶液於60℃攪拌18小時。冷卻後，混合物於減壓下濃縮，懸浮於水(5毫升)及以DCM(2x5毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用2-8% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡黃色固體(96.4毫克，65%)。LCMS (方法3)：Rt 3.54 min, m/z 691[MH^+]。

d. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例57)

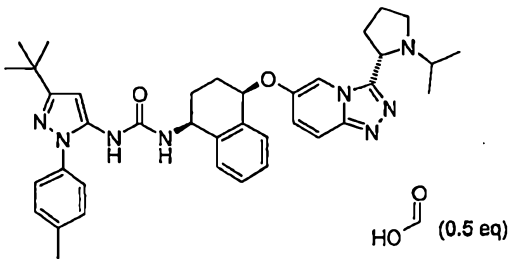
於室溫氬氣下經歷30分鐘使氬氣通過中間產物57c(93.0毫克，0.135毫莫耳)及1,3-二甲基巴比妥酸(63.0毫克，0.404毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液，然後添加$Pd(PPh_3)_4$ (15.6毫克，0.0135毫莫耳)及橙色溶液於室溫攪拌1小時，然後回流攪拌17小時。懸浮液於減壓下濃縮，殘餘物再度溶解於DCE(10毫升)及混合物通氬氣30分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$ (15.6毫克，0.0135毫莫耳)及不透明橙紅色溶液於75℃氬氣下攪

拌2小時。冷溶液於減壓下濃縮至約3毫升體積，然後施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇(25毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(20毫升)；於減壓下濃縮留下橙色固體。FCC使用5-15% MeOH於DCM，獲得淡橙色固體(46.0毫克)。藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，20-80% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(27.1毫克，31%)。LCMS (方法5)：Rt 3.59 min, m/z 651[MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.23 (9H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 1.76-1.92 (4H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 4.51 (2H, d, J 4.2), 4.70 (1H, d, J 3.9), 4.77 (1H, m), 5.25 (1H, t, J 5.3), 5.50 (1H, t, J 4.4), 6.29 (1H, s), 7.05 (1H, d, J 8.5), 7.10 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.21-7.25 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.39 (2H, d, J 9.1), 7.40 (2H, d, J 9.1), 7.56 (1H, dd, J 9.9, 0.8), 7.61 (1H, dd, J 2.1, 0.9), 8.04 (1H, s).

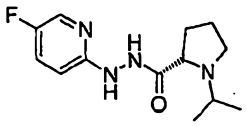
[實施例58]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽



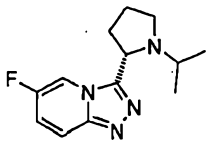
a. (S)-1-異丙基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼

(中間產物58a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(200毫克，1.57毫莫耳)於DMF(15.0毫升)之溶液內添加(S)-1-異丙基-吡咯啶-2-羧酸(Chem. Commun. 2006, 14, 1482; 247毫克，1.57毫莫耳)、EDC(332毫克，1.73毫莫耳)及HOBt.H_2O(20.0毫克，0.16毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物(346毫克，83%)。LCMS (方法1)：Rt 0.37 min, m/z 267.1[MH^+]。

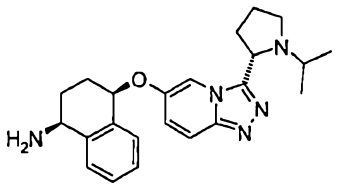
b. 6-氟-3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物58b)



於中間產物58a(346毫克，1.30毫莫耳)、Ph_3P(681毫克，2.60毫莫耳)及Et_3N(723微升，5.20毫莫耳)於THF(10.0毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(616毫克，2.60毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜及然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡

匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(220毫克，68%)。LCMS (方法4)：Rt 0.32 min, m/z 249.1[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物58c)



於NaH(60%於礦油，142毫克，3.56毫莫耳)於DMF(2.00毫升)之懸浮液內添加(1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚中間產物A(145毫克，0.88毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物58b(220毫克，0.88毫莫耳)於DMF(2.00毫升)之溶液及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(145毫克，44%)。LCMS (方法4)：Rt 0.29 min, m/z 392.2 [MH^+]。

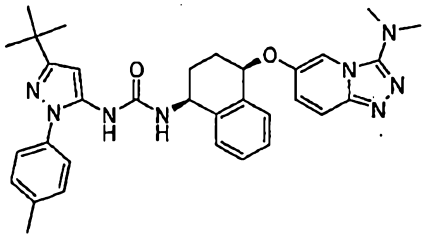
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽(實施例58)

於中間產物58c(140毫克，0.37毫莫耳)於1,4-二㗁烷(3.00毫升)之溶液內添加DIPEA(130微升，0.75毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；151毫克，0.37毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-5% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(60毫克，25%)。LCMS (方法5)：Rt 3.84 min, m/z 647.3[MH^+]。

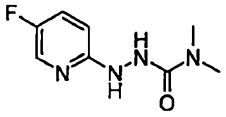
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0.99 (6H, d, J 6.5), 1.29 (9H, s), 1.90-2.06 (5H, m), 2.11 (1H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.73-2.84 (2H, m), 3.25 (1H, m), 4.59 (1H, t, J 7.3), 4.90 (1H, dd, J 9.1, 5.7), 5.29 (1H, t, J 4.1), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (9H, m), 7.65 (1H, d, J 10.0), 8.25 (0.5H, br s), 8.42 (1H, d, J 1.8).

[實施例59]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

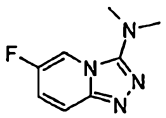


a. 2-(5-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基肼羧醯胺(中間產物59a)



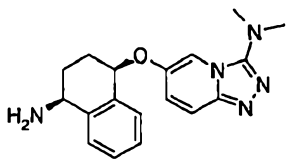
(5-氟-吡啶-2-基)-肼(500毫克，3.93毫莫耳)，二甲基胺基甲醯氯(505毫克，4.72毫莫耳)及DIPEA(1.01克，7.86毫莫耳)於DCM(20毫升)之溶液回流攪拌16小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮及然後以乙醚濕磨獲得標題化合物(600毫克，77%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.99 (6H, s), 6.46 (2H, m), 6.75 (1H, dd, J 9.1, 3.5), 7.22-7.32 (1H, m), 8.03 (1H, d, J 2.7).

b. (6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-二甲基-胺(中間產物59b)



於中間產物59a(590毫克，2.98毫莫耳)，Ph_3P(1.56克，5.96毫莫耳)及Et_3N(1.20克，11.9毫莫耳)於THF(40毫升)之溶液內添加六氯乙烷(1.41克，5.96毫莫耳)及混合物於60℃攪拌9小時。混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋，以水、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及然後於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，然後以乙醚濕磨獲得標題化合物(78毫克，14%)。LCMS (方法1)：Rt 2.24 min, m/z 181[MH^+]。

c. [6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)- [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-二甲基-胺(中間產物59c)



於中間產物A(75毫克，0.458毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，50毫克，1.25毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，隨後添加中間產物59b(75毫克，0.416毫莫耳)。此混合物於60℃攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黃色膠狀物(82毫克，61%)。LCMS (方法4)：Rt 1.49 min, m/z 324[MH^+]。

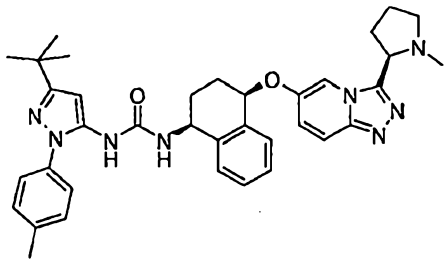
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例59)

中間產物59c(80毫克，0.25毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；150毫克，0.370毫莫耳)及DIPEA(129毫克，1.00毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液於60℃攪拌30分鐘。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-5%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈灰白色固體(75毫克，52%)。LCMS (方法5)：Rt 4.39 min, m/z 579.1[MH^+]。^1H

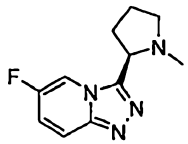
NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.29 (9H, s), 1.83-2.17 (3H, m), 2.17-3.00 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.92 (6H, s), 4.88 (1H, dd, J 8.5, 5.4), 5.41 (1H, t, J 3.0), 6.33 (1H, s), 7.14-7.36 (9H, m), 7.50 (1H, d, J 9.7), 7.70 (1H, d, J 1.4).

[實施例60]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. 6-氟-3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物60a)

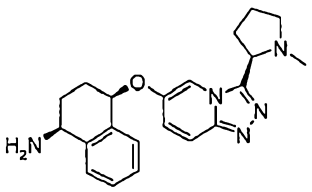


(5-氟-吡啶-2-基)-肼(889毫克，7.00毫莫耳)、N-甲基-D-脯胺酸鹽酸鹽(1.274克，7.7毫莫耳)及HOBt.H_2O(95毫克，0.70毫莫耳)於DCM(20毫升)之混合物使用EDC(1.494克，7.8毫莫耳)處理，混合物於室溫攪拌6.5小時。然後混合物以飽和水性$NaHCO_3$溶液稀釋，添加NaCl，及混合物以DCM(8x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮獲得(R)-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼呈淡橙色固體(1.09克)。

此固體溶解於THF(20毫升)然後循序添加Ph_3P(2.40克，

9.16毫莫耳)、Et_3N(2.6毫升，18.3毫莫耳)及六氯乙烷(2.17克，9.16毫莫耳)。混合物於室溫攪拌4小時，然後過濾，濾餅以乙醚洗滌，組合有機層於減壓下濃縮。殘餘物於SCX-2卡匣(50克)上純化，以甲醇洗滌，然後以0.2-2M氨於甲醇洗提鹼性成分。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC進一步純化，使用0-100% EtOAc於環己烷，然後8-10% MeOH於EtOAc獲得標題化合物呈淡紅色油(876毫克，57%)。LCMS (方法3)：Rt 0.55 min, m/z 221 [MH^+]。

b. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物60b)



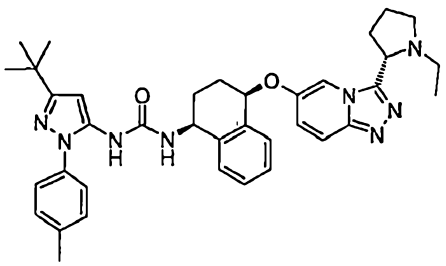
中間產物A(245毫克，1.50毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，180毫克，4.50毫莫耳)及混合物於室溫攪拌0.5小時。添加中間產物60a(330毫克，1.50毫莫耳)於DMF(5毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌2小時。冷溶液以水稀釋及以DCM(5x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-15% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物於凍乾後呈褐色固體(408毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 364[MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例60)

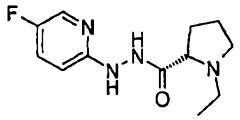
中間產物60b(123毫克，0.339毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；140毫克，0.346毫莫耳)於1,4-二噁烷(4毫升)及DIPEA(91微升，0.52毫莫耳)之溶液於93℃攪拌3.25小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，獲得不純產物。藉HPLC進一步純化(C18X-選擇管柱，25-70% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(118毫克，56%)。LCMS (方法5)：Rt 3.67 min, m/z 619.2 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.80-2.27 (11H, m), 2.31-2.40 (4H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.98 (1H, t, J 8.2), 4.78-4.86 (1H, m), 5.42 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.5), 7.26-7.42 (9H, m), 7.75 (1H, dd, J 9.7, 1.0), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d, J 1.0).

[實施例61]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

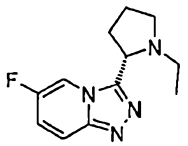


a. (S)-1-乙基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物61a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(178毫克，1.39毫莫耳)於DMF(10.0毫升)之溶液內添加(S)-1-乙基-吡咯啶-2-羧酸(200毫克，1.39毫莫耳)、EDC(293毫克，1.53毫莫耳)及HOBt.H_2O(18.0毫克，0.14毫莫耳)。反應攪拌4小時然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(190毫克，54%)。LCMS (方法4)：Rt 0.29 min, m/z 253.1[MH^+]。

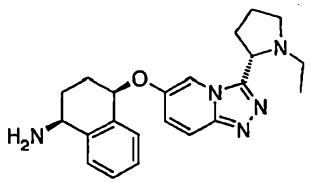
b. 6-氟-3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物61b)



於中間產物61a(190毫克，0.75毫莫耳)，Ph_3P(395毫克，1.51毫莫耳)及Et_3N(419微升，3.01毫莫耳)於THF(6.00毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(357毫克，1.51毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過

濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(157毫克，89%)。LCMS (方法2)：Rt 0.28 min, m/z 235.2[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物61c)



於NaH(60%於礦油，107毫克，2.68毫莫耳)於DMF(2.00毫升)之懸浮液內添加中間產物A(110毫克，0.67毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物61b(150毫克，0.67毫莫耳)於DMF(2.00毫升)及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，隨後以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(72.0毫克，28%)。LCMS (方法4)：Rt 0.29 min, m/z 378.2[MH^+]。

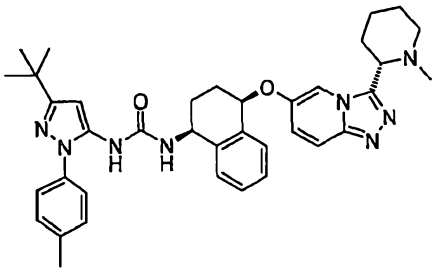
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例61)

於中間產物61c(72.0毫克，0.19毫莫耳)於1,4-二噁烷(2.00毫升)之溶液內添加DIPEA(66微升，0.38毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；77.0毫克，0.19毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-7.5% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，20-70% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(37毫克，31%)。LCMS (方法5)：Rt 3.73 min, m/z 633.2[MH^+]。

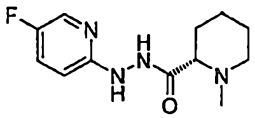
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0.94 (3H, t, J 7.2),
1.30 (9H, s), 1.89-2.16 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.49 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.11 (1H, t, J 8.0), 4.90 (1H, dd, J 9.0, 5.6), 5.28 (1H, t, J 4.1), 6.33 (1H, s), 7.19-7.36 (9H, m), 7.65 (1H, dd, J 10.0, 0.7), 8.37 (1H, d, J 1.9).

[實施例62]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

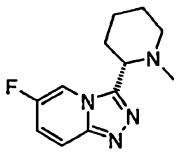


a. (S)-1-甲基-哌啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物62a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(250毫克，1.96毫莫耳)於DMF(20.0毫升)之溶液內添加(S)-1-甲基-哌啶-2-羧酸(281毫克，1.96毫莫耳)、EDC(416毫克，2.16毫莫耳)及HOBt.H_2O(25.0毫克，0.20毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物於甲醇中吸取及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(331毫克，67%)。LCMS (方法1)：Rt 0.35 min, m/z 253.2[MH^+]。

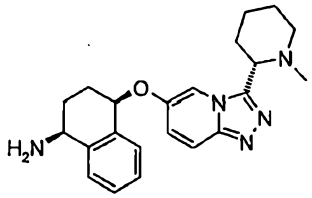
b. 6-氟-3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物62b)



於中間產物62a(331毫克，1.31毫莫耳)、Ph_3P(688毫克，2.63毫莫耳)及Et_3N(731微升，5.25毫莫耳)於THF(13.0毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(622毫克，2.63毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸

乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(250毫克，81%)。LCMS (方法4)：Rt 0.31 min, m/z 235.1[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物62c)



於NaH(60%於礦油，171毫克，4.27毫莫耳)於DMF(4.00毫升)之懸浮液內添加中間產物A(175毫克，1.07毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物62b(250毫克，1.07毫莫耳)於DMF(2.00毫升)及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，隨後以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及產物以2M氨於甲醇洗提。所得殘餘物藉FCC純化，使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(287.0毫克，71%)。LCMS (方法1)：Rt 1.64 min, m/z 378.2[MH^+]。

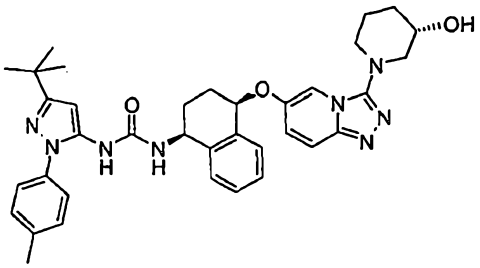
d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例62)

於中間產物62c(140毫克，0.37毫莫耳)於1,4-二㗁烷(4.00毫升)之溶液內添加DIPEA(129微升，0.74毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；150毫克，0.37毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-7.5% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(73毫克，31%)。LCMS(方法5)：Rt 3.75 min, m/z 633.2 [MH^+]。

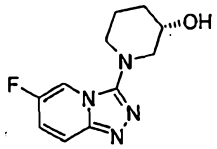
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.60-1.83 (3H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 1.93-2.07 (5H, m), 2.11 (1H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.05 (1H, dt, J 11.8, 2.8), 3.79 (1H, dd, J 10.9, 2.8), 4.91 (1H, dd, J 9.0, 5.7), 5.32 (1H, t, J 4.0), 6.33 (1H, s), 7.19-7.36 (9H, m), 7.64 (1H, d, J 10.0), 8.43 (1H, d, J 1.7).

[實施例63]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

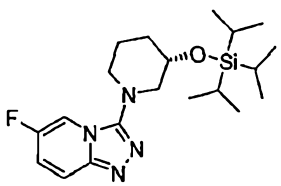


a. (S)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-3-醇(中間產物63a)



中間產物24b(394毫克，2.30毫莫耳)、(S)-3-羥基哌啶鹽酸鹽(1.00克，7.27毫莫耳)及DIPEA(1.27毫升，7.30毫莫耳)於DMA(8毫升)之混合物於170-180℃微波加熱9.5小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣(70克)，以甲醇洗滌然後以0.4-2M NH_3於甲醇洗提鹼性成分。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡褐色固體(204毫克，38%)。LCMS (方法3)：Rt 2.02 min, m/z 237[MH^+]。

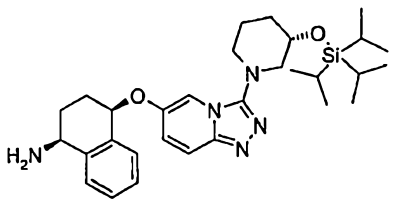
b. 6-氟-3-((S)-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物63b)



於中間產物63a(204毫克，0.864毫莫耳)及Et_3N(180微升，1.3毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液內添加三氟甲烷磺酸三異

丙基矽烷基酯(279微升，1.04毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。混合物以飽和水性碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-100%乙酸乙酯於環己烷，然後10%甲醇於乙酸乙酯純化獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(290毫克，86%)。LCMS (方法3)：Rt 4.99 min, m/z 393[MH^+]。

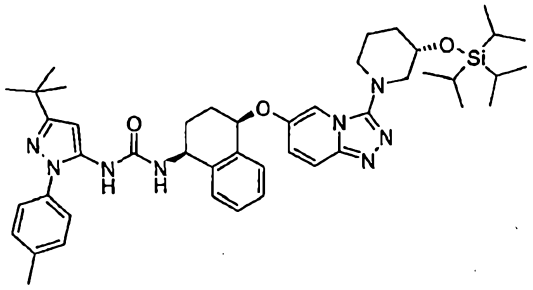
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物63c)



中間產物A(116毫克，0.714毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，44毫克，1.1毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘。添加中間產物63b(280毫克，0.714毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌25分鐘，及高達至150℃攪拌20分鐘。冷溶液以水稀釋及以DCM(4x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-12% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈深褐色膠狀物(141毫克，37%)。LCMS (方法3)：Rt 3.12 min, m/z 536[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物63d)



中間產物63c(140毫克，0.261毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；106毫克，0.261毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(70微升，0.4毫莫耳)之溶液於90℃攪拌3小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(124毫克，60%)。LCMS (方法3)：Rt 5.43 min, m/z 791 [MH^+]。

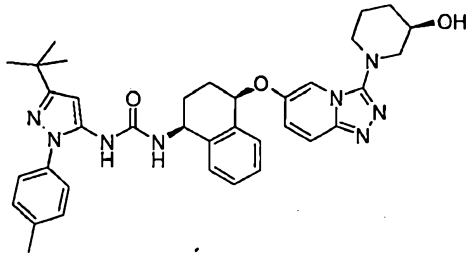
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例63)

中間產物63d(123毫克，0.156毫莫耳)及TBAF(1M於THF，195微升，0.195毫莫耳)於THF(4毫升)之溶液於室溫攪拌1小時。混合物以水稀釋及以DCM(4x15毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-12% [2M

NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(82毫克，83%)。LCMS (方法5)：Rt 4.27 min, m/z 635.2[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.38-1.47 (1H, m), 1.62-1.74 (1H, m), 1.79-1.98 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.20-3.36 (2H, m, 水下信號), 3.77-3.86 (1H, m), 4.77-4.86 (1H, m), 4.90 (1H, d, J 5.2), 5.53 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.7), 7.16 (1H, dd, J 10.1, 2.1), 7.26-7.41 (8H, m), 7.61 (1H, d, J 10.0), 7.69 (1H, d, J 1.4), 8.03 (1H, s).

[實施例64]

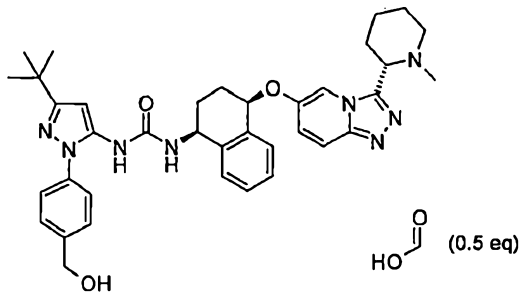


1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

標題化合物係使用類似對實施例63所述方法始於(R)-3-羥基哌啶鹽酸鹽製備。LCMS (方法5)：Rt 4.27 min, m/z 635.2[MH^+]。 ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.36-1.47 (1H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 1.77-1.98 (4H, m), 1.99-2.17 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.20-3.37 (2H, m, 水下信號), 3.75-3.84 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 4.90 (1H, d, J 5.0), 5.51 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.4), 7.17 (1H, dd, J 10.0, 2.2), 7.26-7.41 (8H, m), 7.61 (1H, d, J 10.0), 7.69 (1H, d, J 1.4), 8.03 (1H, s).

[實施例65]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽

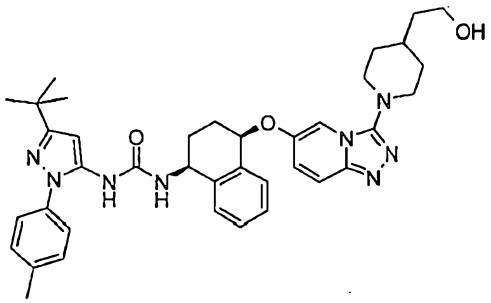


於中間產物62c(117毫克，0.31毫莫耳)於1,4-二噁烷(3.00毫升)之溶液內添加DIPEA(108微升，0.62毫莫耳)及中間產物33a(130毫克，0.31毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(80毫克，39%)。LCMS (方法5)：Rt 3.31 min, m/z 649.3 [MH^+]。

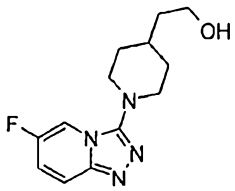
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.31 (9H, s), 1.49 (1H, m), 1.60-2.05 (7H, m), 2.05 (3H, s), 2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J 10.9, 2.4), 4.65 (2H, s), 4.91 (1H, m), 5.33 (1H, t, J 4.0), 6.34 (1H, s), 7.19-7.33 (5H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 7.65 (1H, d, J 9.6), 8.26 (0.5H, br s), 8.43 (1H, d, J 1.7).

[實施例66]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

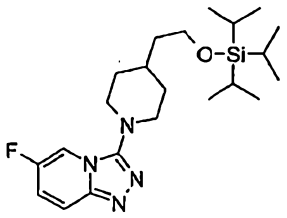


a. [1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-4-基]-乙醇(中間產物66a)



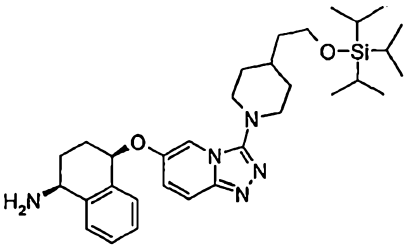
中間產物24b(542毫克，3.17毫莫耳)及4-哌啶乙醇(1.54克，11.9毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於170℃微波加熱3小時。冷混合物施用至SCX-2卡匣(50克)，以甲醇洗滌然後以0.4-2M NH_3於甲醇洗提鹼性成分。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色固體(324毫克，41%)。LCMS(方法3)：Rt 2.28 min, m/z 265[MH^+]。

b. 6-氟-3-(4-三異丙基矽烷基氧基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物66b)



於中間產物66a(319毫克，1.21毫莫耳)及Et_3N(252微升，1.82毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液內添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(319微升，1.45毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1.5小時。混合物以飽和水性碳酸氫鈉溶液洗滌、脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈橙色固體(465毫克，92%)。LCMS (方法3)：Rt 5.35 min, m/z 421[MH^+]。

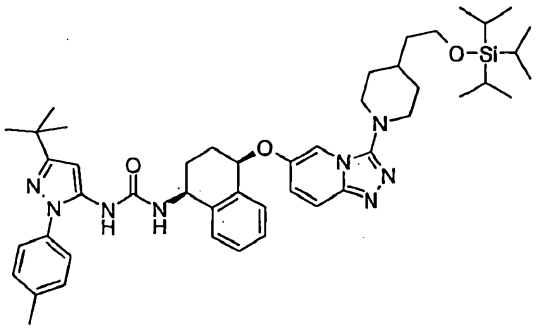
c. (1S,4R)-4-[3-(4-三異丙基矽烷基氧基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物66c)



於中間產物A(122毫克，0.75毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，60毫克，1.5毫莫耳)及混合物於室溫攪拌25分鐘。添加中間產物66b(315毫克，0.75毫莫耳)於DMF(2.5毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌1.5小時。冷混合物以水稀釋及以DCM(5x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14%

[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈深褐色膠狀物(180毫克，42%)。LCMS (方法3)：Rt 3.35 min, m/z 564[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-三異丙基矽烷基氧基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物66d)



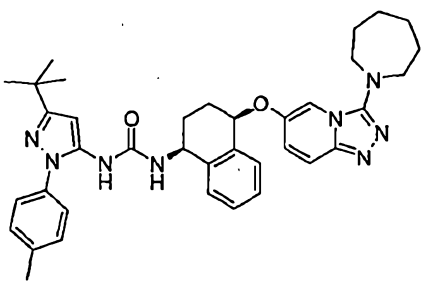
中間產物66c(178毫克，0.316毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；128毫克，0.316毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(83微升，0.474毫莫耳)之溶液於95℃攪拌4小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈褐色泡沫體(208毫克，81%)。LCMS (方法3)：Rt 5.96 min, m/z 819[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例66)

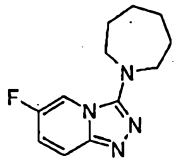
中間產物66d(207毫克，0.253毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.303毫升，0.303毫莫耳)於THF(4毫升)之溶液於室溫攪拌2.25小時。混合物以水稀釋及以DCM(4x15毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-15% MeOH於DCM，獲得產物。產物進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)純化，獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(114毫克，68%)。LCMS (方法5)：Rt 4.29 min, m/z 663.3[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.38-1.51 (4H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.72-1.97 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 3.30-3.52 (4H, m, 水下信號), 4.38 (1H, s), 4.77-4.85 (1H, m), 5.55 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.26-7.40 (8H, m), 7.61 (1H, d, J 9.9), 7.65 (1H, d, J 1.4), 8.06 (1H, s).

[實施例67]

1-[(1S,4R)-4-(3-吖咩-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲

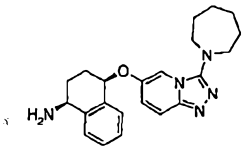


a. 6-氟-3-吖咩-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物67a)



中間產物24b(451毫克，2.50毫莫耳)及吖啡(990毫克，10.0毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於175-180℃微波加熱6小時。混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM獲得不純產物。進一步藉FCC純化使用0-12% MeOH於DCM獲得不純產物。進一步藉FCC純化，使用0-6% MeOH於EtOAc，獲得標題化合物呈綠色膠狀物(260毫克，44%)。LCMS (方法3)：Rt 2.76 min, m/z 235[MH^+]。

b. (1S,4R)-4-(3-吖啡-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物67b)



中間產物A(137毫克，0.84毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，68毫克，1.7毫莫耳)及混合物於室溫攪拌25分鐘。添加中間產物67a(197毫克，0.84毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌1.25小時。冷溶液以水稀釋及以DCM(5x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-14% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈深褐色膠狀物(175毫克，55%)。LCMS (方法3)：Rt 2.22 min, m/z 378 [MH^+]。

c. 1-[(1S,4R)-4-(3-吖啡-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-

基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲(實施例67)

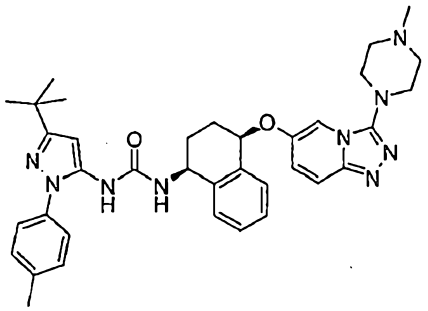
中間產物67b(173毫克，0.458毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；186毫克，0.458毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(122微升，0.700毫莫耳)之溶液於95℃攪拌3.5小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-14% [2M NH_3於MeOH]於DCM。進一步藉FCC純化使用0-10% MeOH於DCM，獲得不純產物。進一步藉HPLC純化(C18X-選擇管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得不純產物。進一步藉HPLC純化(XBridge管柱，35-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)，凍乾後獲得灰白色粉末(50毫克)。此材料進一步藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(28毫克，10%)。LCMS(方法5)：Rt 4.77 min, m/z 633.2 [MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.64-1.71 (4H, m), 1.74-1.97 (6H, m), 1.99-2.18 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.38-3.43 (4H, m, 水下信號), 4.77- 4.85 (1H, m), 5.47 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.07-7.14 (2H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 8.06 (1H, s).

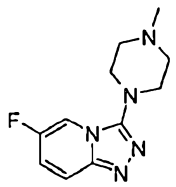
[實施例68]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

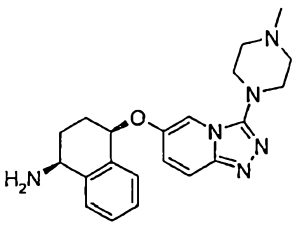


a. 6-氟-3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物68a)



中間產物24b(451毫克，2.50毫莫耳)及N-甲基-哌啡(1.11毫升，10.0毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於微波於170℃加熱8小時。混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈橙色膠狀物(190毫克，32%)。LCMS (方法3)：Rt 0.43 min, m/z 236[MH^+]。

b. (1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基(中間產物68b)



中間產物A(125毫克，0.766毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，62毫克，1.54毫莫耳)及混

合物於室溫攪拌0.5小時。添加中間產物68a(180毫克，0.766毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌1.75小時。冷溶液以水稀釋及以DCM(5x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(225毫克，78%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 379 [MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例68)

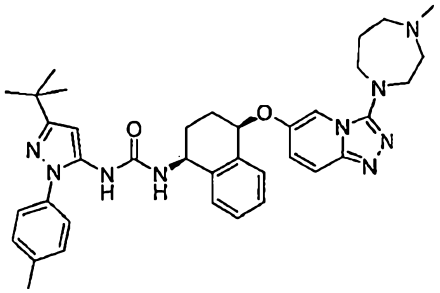
中間產物68b(215毫克，0.560毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；226毫克，0.560毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(146微升，0.840毫莫耳)之溶液於65℃攪拌18小時。冷混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用10% MeOH於DCM，然後0-14% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得不純產物。藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，35-95% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(205毫克，58%)。LCMS (方法5)：Rt 3.58 min, m/z 634.2 [MH^+]。

^1H NMR (400 MHz,

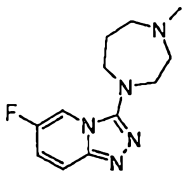
d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.79-1.98 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52-2.57 (4H, m), 3.15-3.24 (4H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 5.56 (1H, t, J 4.4), 6.33 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.6), 7.15 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.26-7.40 (8H, m), 7.62 (1H, d, J 9.9), 7.68 (1H, d, J 1.8), 8.04 (1H, s).

[實施例69]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-[1,4]二吖平-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



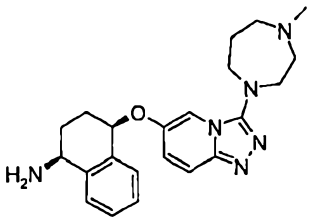
a. 6-氟-3-(4-甲基-[1,4]二吖平-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物69a)



中間產物24b(451毫克，2.50毫莫耳)及1-甲基-[1,4]二吖平(1.14毫升，10.0毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於微波於175℃加熱6小時。混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈褐色油(480毫克，77%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 250[MH^+]。

b. (1S,4R)-4-[3-(4-甲基-[1,4]二吖平-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺基(中間產物

69b)



中間產物A(183毫克，1.12毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，149毫克，2.24毫莫耳)及混合物於室溫攪拌0.5小時。添加中間產物69a(400毫克，1.12毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液及混合物於60℃攪拌1.5小時。冷溶液以水稀釋及以DCM(3x20毫升)及DCM-MeOH (4:1，2x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-25% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈深褐色膠狀物(179毫克，41%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 393 [MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-[1,4]二吖呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例69)

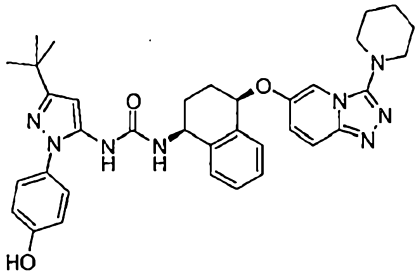
中間產物69b(170毫克，0.43毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；174毫克，0.43毫莫耳)於1,4-二噁烷(3毫升)及DIPEA(113微升，0.65毫莫耳)之溶液於65℃攪拌18小時。冷混合物於減壓下濃縮。

殘餘物藉FCC純化，使用10% MeOH於DCM，然後0-15% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得不純產物。藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，35-95% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(186毫克，67%)。LCMS(方法5)：Rt 3.57 min, m/z 648.2 [MH^+]。

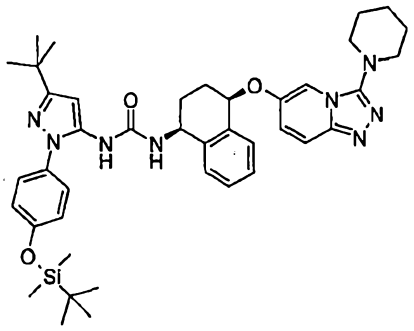
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.79-1.98 (4H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 3.44-3.52 (4H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 5.49 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.5), 7.11 (1H, dd, J 9.7, 2.0), 7.26-7.40 (8H, m), 7.58 (1H, d, J 9.7), 7.63 (1H, d, J 1.9), 8.03 (1H, s).

[實施例70]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



a. 1-{5-第三丁基-2-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物70a)



標題化合物係使用實施例30之製備的類似程序而從5-第三丁基-2-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺(參考：US2006/035922)及中間產物3c合成。米色固體。LCMS (方法3)：Rt 4.78 min, m/z 735 [MH^+]。

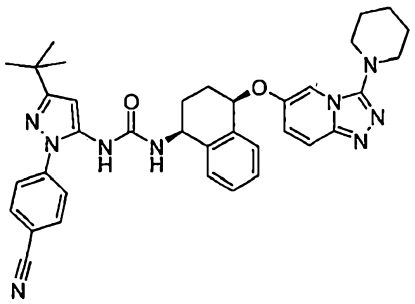
b. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例70)

中間產物70a(124毫克，169微莫耳)及TBAF(1M於THF，0.34毫升，0.34毫莫耳)於THF(5毫升)之混合物攪拌1小時。混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取(三次)。組合有機萃取物以鹽水洗滌及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，然後進一步藉HPLC純化(30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物呈灰白色固體(18.4毫克，18%)。LCMS (方法5)：Rt 4.22 min, m/z 621[MH^+]。

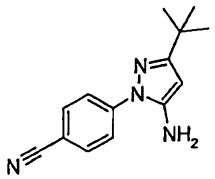
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.25 (9H, s), 1.61 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.79-1.98 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 3.13 (4H, m), 4.81 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.5), 6.29 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.09 (1H, d, J 8.7), 7.14 (1H, dd, J 9.7, 2.0), 7.20-7.39 (6H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.95 (1H, s), 9.77 (1H, br s).

[實施例71]

1-[5-第三丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

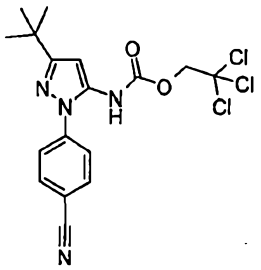


a. 4-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯甲腈(中間產物71a)



4-氰基肼鹽酸鹽(1.70克，10.0毫莫耳)及4,4-二甲基-3-側氧基戊腈(1.31克，10.5毫莫耳)於乙醇(25毫升)之乳酪色懸浮液回流攪拌4小時，然後於室溫攪拌64小時，及再度回流攪拌24小時。溶液冷卻至室溫，於減壓下濃縮，及分溶於水(50毫升)及乙酸乙酯(75毫升)。有機層以鹽水(50毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下橙色固體(2.28克，95%)。LCMS (方法3)：Rt 3.45 min, m/z 241 [MH^+]。

b. [5-第三丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物71b)



於中間產物71a(2.28克，9.49毫莫耳)於乙酸乙酯(25毫升)及水性NaOH(1M，23.7毫升，23.7毫莫耳)之懸浮液內以2分鐘時間添加氯甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(1.57毫升，11.4毫莫耳)。15分鐘後所形成的沈澱再度溶解，然後橙色溶液於室溫攪拌90分鐘。添加氯甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(0.391毫升，2.85毫莫耳)及橙色混合物於室溫攪拌16小時。分離各層，水層以乙酸乙酯(25毫升)萃取。組合有機層以鹽水(25毫升)洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下濃縮留下橙紅色油。從環己烷再結晶獲得灰白色固體(3.12克，79%)。LCMS (方法3)：Rt 4.46 min, m/z 415, 417[MH^+]。

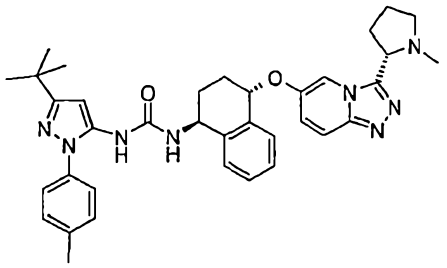
c. 1-[5-第三丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例71)

中間產物71b(114毫克，0.275毫莫耳)、中間產物3c(91.0毫克，0.250毫莫耳)及DIPEA(0.054毫升，0.313毫莫耳)於二㗁烷(3毫升)之褐色溶液於60℃攪拌16小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，殘餘物懸浮於水(4毫升)及以DCM(2x4毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。FCC使

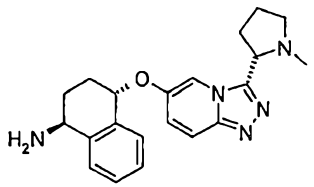
用3% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得淡黃色固體(99.5毫克，63%)。LCMS (方法5)：Rt 4.63 min, m/z 630 [MH^+]。^{1}H NMR(400 MHz, d_6-DMSO): 1.29 (9H, s), 1.60-1.64 (2H, m), 1.70-1.76 (4H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 3.14 (4H, t, J 5.2), 4.79 (1H, m), 5.54 (1H, t, J 4.3), 6.38 (1H, s), 7.12 (1H, d, J 8.6), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.25 (1H, d, J 7.7), 7.27-7.37 (2H, m), 7.39 (1H, d, J 7.6), 7.60-7.63 (2H, m), 7.78 (2H, d, J 8.6), 7.98 (2H, d, J 8.6), 8.30 (1H, s).

[實施例72]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. (1S,4S)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物72a)



中間產物B(179毫克，1.10毫莫耳)於無水DMF(2.5毫升)之溶液於室溫添加NaH(60%於礦油，333毫克，5.00毫莫耳)及攪拌15分鐘。然後添加中間產物5b(220毫克，1.00毫莫耳)於DMF(2.5毫升)，及混合物於60℃攪拌1小時。冷卻後，所

得深褐色混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物，凍乾後呈淺褐色粉末(224毫克，61%)。LCMS (方法3)：Rt 1.34 min, m/z 364[MH^+]。

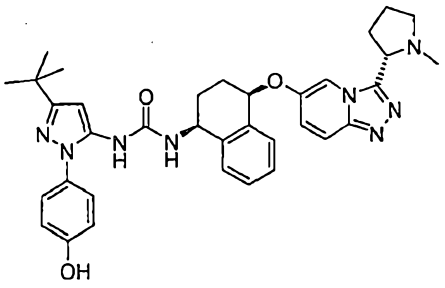
b. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例72)

中間產物72a(219毫克，0.60毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；269毫克，0.66毫莫耳)及DIPEA(317微升，1.14毫莫耳)於THF(6毫升)之經攪拌之溶液回流加熱23小時。冷卻之反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得不純產物。此殘餘物進一步藉HPLC純化(ChiralPak IC管柱，50%異丙醇於庚烷類)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(225毫克，60%)。LCMS (方法5)：Rt 3.65 min, m/z 619[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

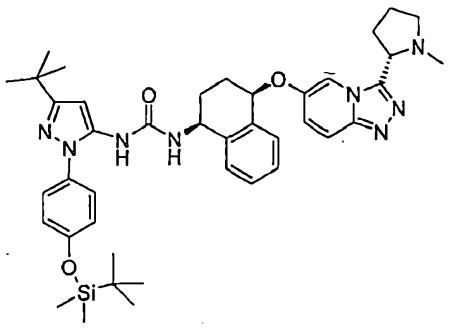
1.26 (9H, s), 1.74 (1H, m), 1.93-1.99 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.13-2.20 (4H, m), 2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.14 (1H, td, J 8.1, 2.5), 3.95 (1H, t, J 8.1), 4.90 (1H, m), 5.48 (1H, t, J 4.0), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, d, J 8.2), 7.33-7.45 (9H, m), 7.74 (1H, dd, J 9.9, 0.8), 7.98 (1H, s), 8.24 (1H, d, J 2.1).

[實施例73]

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. 1-{5-第三丁基-2-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物73a)



標題化合物係使用實施例30之製備的類似程序而從5-第三丁基-2-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺(參考：US2006/035922)及中間產物5c合成。黃色粉末。LCMS (方法3)：Rt 3.59 min, m/z 735 [MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

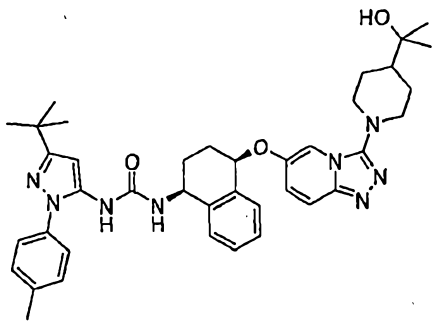
[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例73)

中間產物73a(160毫克，0.21毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.26毫升，0.26毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液於室溫攪拌30分鐘，然後以水稀釋及以DCM(3x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(107毫克，79%)。LCMS (方法5)：Rt 3.24 min, m/z 621[MH^+]。

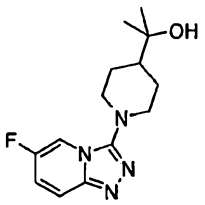
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.26 (9H, s), 1.81-2.25 (11H, m), 2.34-2.36 (1H, m), 3.12-3.14 (1H, m), 3.99 (1H, t, J 8.2), 4.81-4.84 (1H, m), 5.39 (1H, t, J 4.3), 6.29 (1H, s), 6.85-6.88 (2H, m), 7.09 (1H, d, J 8.6), 7.28-7.39 (7H, m), 7.75 (1H, dd, J 9.9, 0.8), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, d, J 2.1), 9.72 (1H, s).

[實施例74]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲

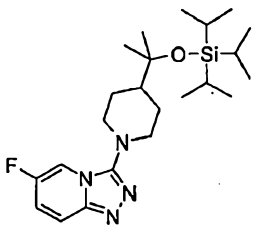


a. 2-[1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-4基]-丙-2-醇(中間產物74a)



中間產物24b(666毫克，3.88毫莫耳)及2-哌啶基丙-2-醇(TCI，1.39克，9.71毫莫耳)於DMA(10毫升)之褐色溶液於微波照射至175℃歷時3小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及鹽水(10毫升)，然後以DCM(2x20毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色油(1.3克)。FCC使用5% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡黃色固體(484毫克，45%)。LCMS (方法3)：Rt 2.42 min, m/z 279[MH^+]。

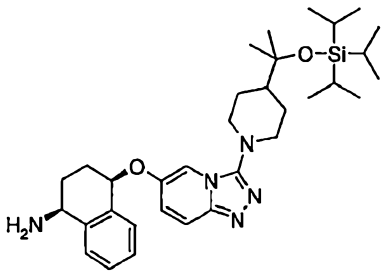
b. 6-氟-3-[4-(1-甲基-1-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物74b)



中間產物74a(480毫克，1.72毫莫耳)，三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(0.579毫升，2.16毫莫耳)及Et_3N(0.361毫升，2.59毫莫耳)於無水DCM(5毫升)之溶液於氮氣下回流攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，然後添加Et_3N(0.361毫升，2.59毫莫耳)及三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(0.579毫升，2.16毫莫耳)，橙色溶液回流攪拌3小時。於冷溶液內加水(5毫升)

及混合物經振搖。水層以DCM(5毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下橙色油。FCC使用1-3% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色固體(592毫克，79%)。LCMS (方法3)：Rt 5.66 min, m/z 435[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(1-甲基-1-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)胺(中間產物74c)



於中間產物A(129毫克，0.788毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液內於室溫氬氣下添加NaH(60%於油之分散液，45.0毫克，1.13毫莫耳)(小心：氣體逸出)及所得不透明褐色溶液於室溫攪拌45分鐘。添加中間產物74b(326毫克，0.750毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液及所得深褐色溶液於60℃攪拌2.5小時。溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)及乙酸(0.100毫升)，施用至SCX-2卡匣及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(75毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得黏稠深褐色油。FCC使用1-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黏稠褐色油(131毫克，30%)。LCMS (方法3)：Rt 3.53 min, m/z 578[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(實施例74)

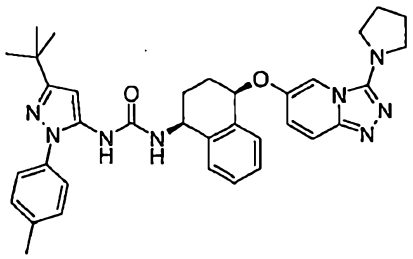
(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；89.6毫克，0.221毫莫耳)，中間產物74c(128毫克，0.221毫莫耳)及DIPEA(0.048毫升，0.277毫莫耳)於二㗁烷(3毫升)之褐色溶液於60℃攪拌16小時，及於80℃攪拌6小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(4毫升)及以DCM(2x4毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下黏稠褐色油。FCC使用1-4% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-甲基-1-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲呈黃色固體(125毫克)。

固體溶解於THF(3毫升)，以TBAF(1M於THF，0.161毫升，0.161毫莫耳)處理及溶液於室溫攪拌2小時，然後回流1小時。溶液冷卻至約40℃，然後添加TBAF(1M於THF，0.161毫升，0.161毫莫耳)及溶液回流攪拌16小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以EtOAc-MeOH(19:1，2x10毫升)萃取。組合有機層以鹽水(10毫升)洗滌、脫水(硫

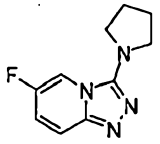
酸鈉)、過濾及於減壓下濃縮留下深綠色殘餘物。FCC使用2-7% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色固體(60.6毫克，41%)。LCMS (方法5)：Rt 4.42 min, m/z 677[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.09 (6H, s), 1.27 (9H, s), 1.37-1.44 (1H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.80 (2H, d, J 12.6), 1.83-1.96 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.81-2.90 (2H, m), 3.49 (2H, t, J 11.2), 4.16 (1H, s), 4.81 (1H, td, J 8.5, 5.5), 5.56 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.6), 7.14 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.27-7.40 (8H, m), 7.61 (1H, d, J 9.9), 7.66 (1H, d, J 2.0), 8.04 (1H, s).

[實施例75]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



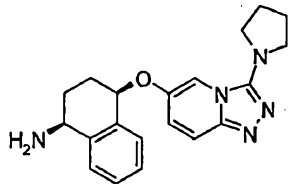
a. 6-氟-3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物75a)



中間產物24b(515毫克，3.00毫莫耳)、吡咯啶(0.85克，12.0毫莫耳)及DMA(10毫升)之混合物使用微波照射加熱至175℃4小時。冷卻後，於減壓下去除溶劑及所得殘餘物藉FCC純化，使用0-15% 甲醇於DCM，獲得標題化合物呈褐

色膠狀物(285毫克，26%)。LCMS (方法3)：Rt 1.95 min, m/z 207[MH^+]。

b. (1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物75b)



中間產物A(222毫克，1.36毫莫耳)於室溫添加至NaH(60%於礦油，163毫克，4.08毫莫耳)於DMF(15毫升)之混合物內及攪拌30分鐘。然後添加中間產物75a(280毫克，1.36毫莫耳)及所得混合物加熱至60℃歷1小時。冷卻後，反應以飽和水性NH_4Cl溶液淬熄。混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。組合有機萃取物以飽和水性$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用0-15% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈褐色固體(65.0毫克，14%)。LCMS (方法3)：Rt 1.89 min, m/z 350 [MH^+]。

c. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例75)

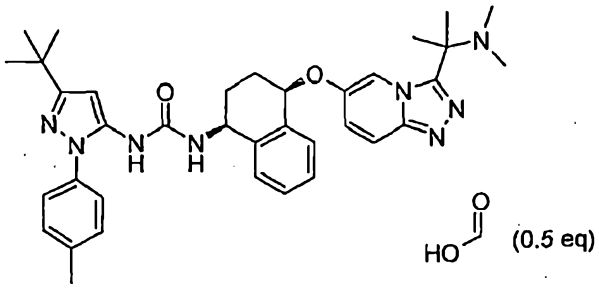
中間產物75b(62.0毫克，0.18毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；78.9毫克，

0.195毫莫耳)、DIPEA(46.3微升，0.27毫莫耳)及1,4-二㗁烷(2.5毫升)加熱至60℃18小時。冷卻後於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物藉FCC純化使用0-10% MeOH於DCM，然後進一步藉HPLC純化(30-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物呈灰白色固體(22毫克，20%)。LCMS (方法5) Rt 4.30 min, m/z 605 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

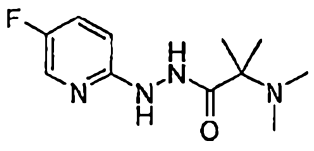
1.27 (9H, s), 1.79-2.15 (8H, m), 2.36 (3H, s), 3.49 (4H, m), 4.81 (1H, m), 5.51 (1H, t, J 4.5), 6.30 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J 10.1, 2.2), 7.09 (1H, d, J 8.5), 7.25-7.40 (8H, m), 7.51 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.07 (1H, s).

[實施例76]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽



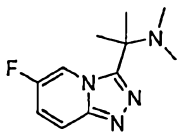
a. 2-二甲基胺基-2-甲基-丙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物76a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(200毫克，1.57毫莫耳)於DMF(10.0

毫升)之溶液內添加2-二甲基胺基-2-甲基-丙酸(206毫克，1.57毫莫耳)，EDC(332毫克，1.73毫莫耳)及HOBt.H_2O(21.0毫克，0.16毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(195毫克，51%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (6H, s), 2.28 (6H, s), 6.44 (1H, br s), 6.62 (1H, dd, J 9.1, 3.6), 7.27 (1H, ddd, J 9.1, 8.0, 3.1), 8.03 (1H, d, J 2.9), 9.04 (1H, br s).

b. [1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-二甲基-胺(中間產物76b)

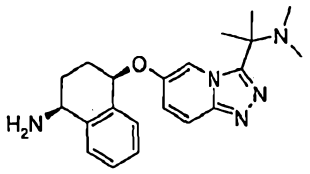


於中間產物76a(195毫克，0.81毫莫耳)、Ph_3P(426毫克，1.62毫莫耳)及Et_3N(452微升，3.25毫莫耳)於THF(9.00毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(385毫克，1.62毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜及然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提。反應顯示50%轉化，因此再度置於50℃反應條件下隔夜。重複後續處理之純化程序獲得標題化合物(153毫克，85%)。

^{1}H NMR (300

MHz, $CDCl_3$): 1.60 (6H, s), 2.20 (6H, s), 7.16 (1H, ddd, J 9.9, 7.4, 2.4), 7.71 (1H, ddd, J 9.9, 5.0, 0.8), 8.89 (1H, ddd, J 4.4, 2.4, 0.8).

c. (1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物76c)



於NaH(60%於礦油，112毫克，2.80毫莫耳)於DMF(2.50毫升)之懸浮液內添加中間產物A(114毫克，0.70毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物76b(153毫克，0.70毫莫耳)於DMF(2.50毫升)之溶液及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(120毫克，47%)。LCMS (方法4)：Rt 0.31 , m/z 366 [MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽(實施例76)

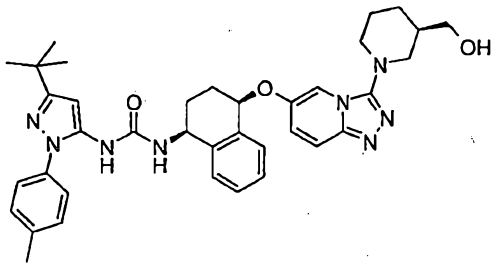
於中間產物76c(120毫克，0.33毫莫耳)於1,4-二噁烷(3.00毫升)之溶液內添加DIPEA(117微升，0.66毫莫耳)及(5-第三-

丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；133毫克，0.33毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-8% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18-選擇管柱，25-60% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(21毫克，10%)。LCMS (方法5)：Rt 3.86 min, m/z 621.1[MH^+]。

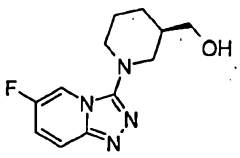
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.88-2.04 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 4.90 (1H, dd, J 5.7, 8.7), 5.30 (1H, t, J 4.1), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (9H, m), 7.60-7.64 (1H, d, J 9.9), 8.51 (0.5H, br s), 8.66 (1H, d, J 1.9).

[實施例77]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

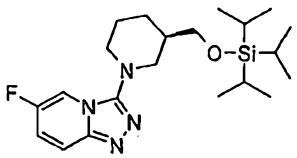


a. [(R)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-3基]-甲醇(中間產物77a)



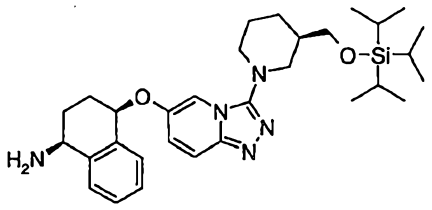
中間產物24b(565毫克，3.29毫莫耳)及R-3-羥基甲基哌啶(雀斯公司(Chess GmbH)，948毫克，8.23毫莫耳)於DMA(10毫升)之褐色溶液於微波照射至175℃歷時3小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及鹽水(10毫升)，然後以DCM(2x20毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色油。FCC使用4-5% MeOH於DCM獲得標題化合物呈黏稠黃色油(237毫克，29%)。LCMS (方法3)：Rt 2.11 min, m/z 251[MH^+]。

b. 6-氟-3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物77b)



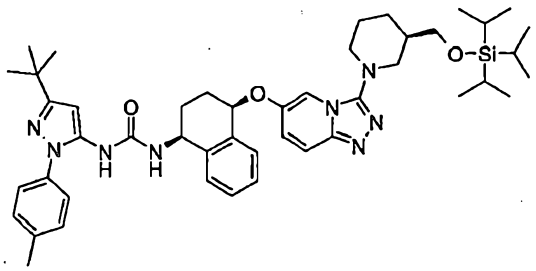
於中間產物77a(233毫克，0.931毫莫耳)及Et_3N(0.195毫升，1.40毫莫耳)於無水DCM(5毫升)之溶液內於室溫於氮氣下添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(0.313毫升，1.16毫莫耳)及黃色溶液於室溫攪拌30分鐘。加水(5毫升)及混合物經振搖。水層以DCM(5毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下黃色油。FCC純化使用1-5% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈黃色油(333毫克，88%)。LCMS (方法3)：Rt 5.23 min, m/z 407[MH^+]。

c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物77c)



於中間產物A(140毫克，0.860毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液內於室溫氬氣下添加NaH(60%於油之分散液，49.0毫克，1.23毫莫耳)(小心：氣體逸出)及所得不透明褐色溶液於室溫攪拌45分鐘。添加中間產物77b(333毫克，0.819毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液及所得深褐色溶液於60℃氬氣下攪拌2.5小時。溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)及乙酸(0.100毫升)，施用至SCX-2卡匣及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(75毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得黏稠深褐色油。FCC使用2-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黃褐色黏稠油(257毫克，57%)。LCMS (方法3)：Rt 3.27 min, m/z 550[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-三異丙基矽烷基氧基-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物77d)



(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；103毫克，0.255毫莫耳)、中間產物77c(140毫克，0.255毫莫耳)及DIPEA(0.055毫升)於二噁烷(3毫升)之橙褐色溶液於60℃攪拌16小時，及於80℃攪拌2小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(4毫升)及以DCM(2x4毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮至約0.5毫升體積。FCC使用2-3% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黃色固體(136毫克，66%)。LCMS (方法3)：Rt 5.65 min, m/z 805 [MH^+]。

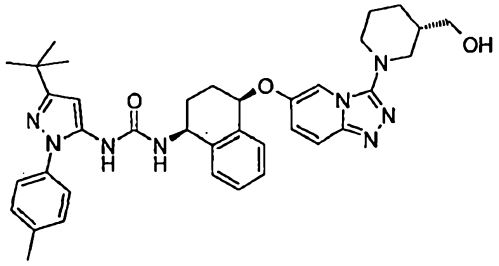
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例77)

中間產物77d(135毫克，0.168毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.184毫升，0.184毫莫耳)於THF(3毫升)之褐色溶液於室溫攪拌1小時。溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以EtOAc-MeOH(19:1，2x10毫升)萃取。組合有機層以鹽水(10

毫升)洗滌、脫水(硫酸鈉)、過濾及於減壓下濃縮留下褐色固體。FCC使用5-9% MeOH於DCM，獲得淡褐色固體。藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，25-75% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(63.9毫克，59%)。LCMS (方法5)：Rt 4.33 min, m/z 649[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9 H, s), 1.29-1.35 (1H, m), 1.71-1.77 (3H, m), 1.82-1.96 (3H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.02-3.07 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J 11.9, 3.3), 3.25-3.28 (1H, m), 3.42 (1H, dt, J 10.5, 5.0), 3.52-3.58 (1H, m), 4.69 (1H, t, J 5.1), 4.81 (1H, td, J 8.6, 5.4), 5.48 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.3), 7.12 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.27-7.39 (8H, m), 7.60 (1H, d, J 9.9), 7.80 (1H, d, J 2.1), 8.04 (1H, s).。

[實施例78]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

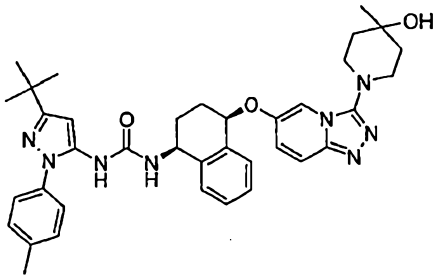


標題化合物係使用實施例77所述類似程序始於(S)-3-羥基甲基哌啶(Chess GmbH)製備。LCMS (方法5)：Rt 4.33 min, m/z 649[MH^+]。^1H NMR (400 MHz,

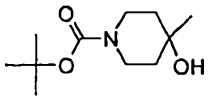
d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.27 (1H, m), 1.69-1.79 (3H, m), 1.82-1.96 (3H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J 11.9, 8.2), 3.02-3.08 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J 11.9, 3.3), 3.29 (1H, m), 3.43 (1H, dt, J 10.6, 5.1), 3.47-3.54 (1H, m), 4.65 (1H, t, J 5.2), 4.81 (1H, td, J 8.5, 5.4), 5.50 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.5), 7.13 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.27-7.40 (8H, m), 7.60 (1H, d, J 9.9), 7.78 (1H, s), 8.05 (1H, s).

[實施例79]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



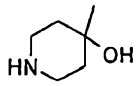
a. 4-羥基-4-甲基-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物79a)



於1-Boc-4-哌啶酮(10.0克，50.0毫莫耳)於乙醚(100毫升)之溶液內於0℃添加溴化甲基鎂(3.0M於Et_2O，22.3毫升，67.0毫莫耳)，溫度維持低於+10℃。讓反應混合物以1小時時間溫熱至室溫。反應藉添加飽和NH_4Cl溶液淬熄，然後混合物以乙醚萃取(2次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-100%於環己烷獲得標題化合物(6.76克，62%)。 ^{1}H NMR (400 MHz,

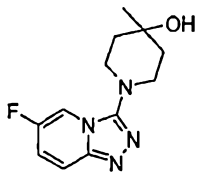
$CDCl_3$): 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.48-1.62 (4H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.70 (2H, d, J 12.5).

b. 4-甲基-哌啶-4-醇(中間產物79b)



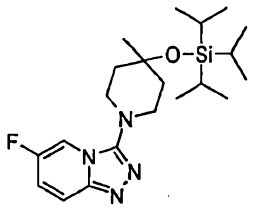
中間產物79a(5.50克，25.6毫莫耳)於TFA(20毫升)及DCM(40毫升)之溶液於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(2x70克)及以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(3.19克，99%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, s), 1.51-1.61 (4H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 2.89-3.02 (2H, m).

c. 1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4-甲基-哌啶-4-醇(中間產物79c)



中間產物24b(400毫克，2.32毫莫耳)及中間產物79b(1.33克，11.6毫莫耳)於NMP(5毫升)之混合物於微波於170℃加熱3小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-8% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(190毫克，32%)。LCMS (方法1)：Rt 2.01 min, m/z 251[MH^+]。

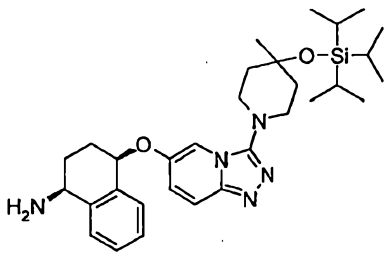
d. 6-氟-3-(4-甲基-4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物79d)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(550毫克，1.81毫莫耳)添加至中間產物79c(150毫克，0.60毫莫耳)及Et_3N(242毫克，2.40毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液及混合物回流攪拌1小時。反應混合物以DCM(30毫升)稀釋，以水(2次)、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及然後於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物(235毫克，96%)。^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$): 1.00-1.20 (21H, m), 1.40 (3H, s), 1.76-1.93 (4H, m), 3.18-3.29 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m).

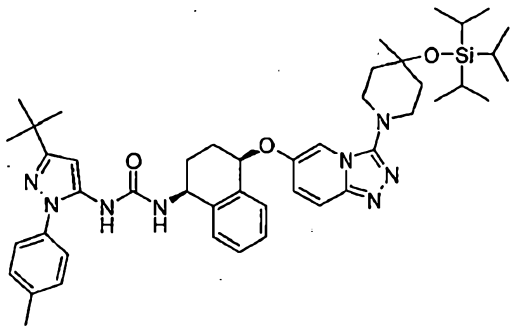
e. (1S,4R)-4-[3-(4-甲基-4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物79e)



於中間產物A(111毫克，0.680毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，68毫克，1.70毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，接著添加中間產物79d(230毫克，0.566毫莫耳)。此混合物於60℃攪拌1小時。冷反應混合物以EtOAc(100毫升)稀釋，以水(2次)、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)

及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(160毫克，51%)。LCMS (方法1)：Rt 3.06 min, m/z 550[MH^+]。

f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-4-三異丙基矽烷基氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物79f)



中間產物79e(160毫克，0.291毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；176毫克，0.437毫莫耳)及DIPEA(150毫克，1.16毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液於50℃攪拌1小時。反應混合物以EtOAc稀釋及以水(2次)、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(210毫克，93%)。LCMS (方法4)：Rt 5.32 min, m/z 805[MH^+]。

g. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑

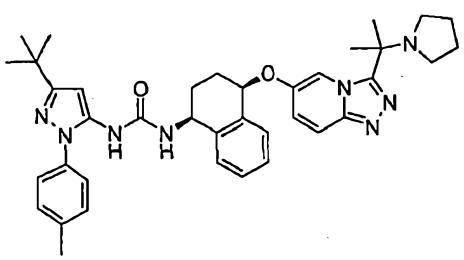
并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例79)

於中間產物79f(210毫克，0.260毫莫耳)於THF(4毫升)之溶液內於-30℃添加TBAF(1M於THF，390微升，0.390毫莫耳)及讓混合物以1小時時間溫熱至室溫。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，及然後從沸騰EtOAc(約40毫升)再結晶獲得標題化合物呈白色粉末(67毫克，40%)。LCMS (方法5)：Rt 4.31 min, m/z 649.1[MH^+]。

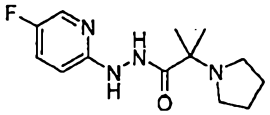
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.30 (3H, s), 1.33 (9H, s), 1.71-1.77 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 1.95-2.17 (3H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 4.72-4.92 (1H, m), 5.47 (1H, t, J 4.4), 6.36 (1H, s), 6.88 (1H, d, J 9.3), 7.21-7.40 (8H, m), 7.58 (1H, d, J 9.7), 7.62 (1H, d, J 1.7).

[實施例80]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



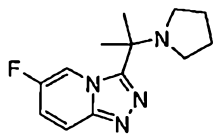
a. 2-甲基-2-吡咯啶-1-基-丙酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物80a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(200毫克，1.57毫莫耳)於DMF(10.0毫升)之溶液內添加2-甲基-2-吡咯啶-1-基-丙酸(246毫克，1.57毫莫耳)、EDC(332毫克，1.73毫莫耳)及HOBt.H_2O(21.0毫克，0.16毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(260毫克，62%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (6H, s),

1.76-1.84 (4H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 6.62 (1H, dd, J 9.0, 3.6), 7.28 (1H, ddd, J 9.0, 8.0, 2.9), 8.03 (1H, d, J 2.9), 9.06 (1H, br s).

b. 6-氟-3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物80b)

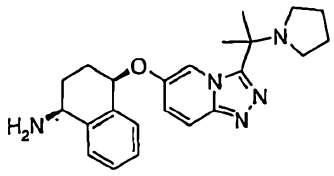


於中間產物80a(260毫克，0.98毫莫耳)、Ph_3P(511毫克，1.95毫莫耳)及Et_3N(544微升，3.91毫莫耳)於THF(10.0毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(462毫克，1.95毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜及然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。反應顯

示50%轉化故於50℃重新接受反應條件隔夜。重複後續處理及純化程序獲得標題化合物(209毫克，86%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.64 (6H, s), 1.74-1.82 (4H, m), 2.52-2.57 (4H, m), 7.16 (1H, ddd, J 9.8, 7.4, 2.3), 7.69 (1H, m), 8.93 (1H, ddd, J 4.5, 2.3, 0.7).

c. (1S,4R)-4-[3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物80c)



於NaH(60%於礦油，135毫克，3.37毫莫耳)於DMF(4.50毫升)之懸浮液內添加中間產物A(137毫克，0.84毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物80b(209毫克，0.84毫莫耳)於DMF(1.50毫升)之溶液及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(180毫克，55%)。LCMS (方法4)：Rt 0.31, m/z 392.2 [MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施

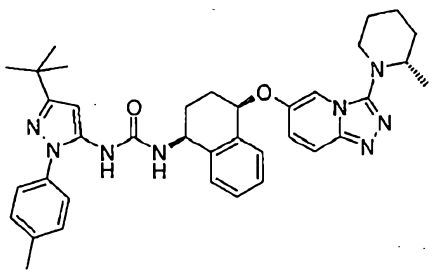
例80)

於中間產物80c(180毫克，0.46毫莫耳)於1,4-二㗁烷(5.00毫升)之溶液內添加DIPEA(160微升，0.92毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；185毫克，0.46毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-8% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(58毫克，20%)。LCMS (方法 5) : Rt 3.84 min, m/z 647.2[MH^+] 。

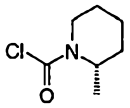
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.60 (6H, s), 1.70-1.76 (4H, m), 1.86-2.06 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.45-2.52 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 4.89 (1H, dd, J 5.6, 8.9), 5.29 (1H, t, J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (9H, m), 7.62 (1H, d, J 9.9), 8.77 (1H, d, J 2.0).

[實施例81]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



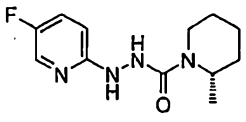
a. (S)-2-甲基-哌啶-1-甲醯基氯(中間產物81a)



於三光氣(742毫克，2.50毫莫耳)及吡啶(0.404毫升，5.00毫莫耳)於無水DCM(10毫升)之淡黃色溶液內於10℃氮氣下以2分鐘時間小心添加(S)-2-甲基哌啶(Aldrich，0.603毫升，5.00毫莫耳)。鮮明橙色溶液於室溫攪拌18小時，然後循序添加吡啶(0.404毫升，5.00毫莫耳)及三光氣(742毫克，2.50毫莫耳)(小心：添加三光氣時放熱)及橙色溶液於室溫攪拌4小時。添加水性鹽酸溶液(1M, 10毫升)及混合物激烈攪拌至氣體逸出停止為止(30分鐘)。水層以DCM(10毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈深紅色油(745毫克，92%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, d, J 7.0), 1.42-1.77 (6H, m), 3.07 (1H, br s), 4.17 (1H, dd, J 13.8, 4.0), 4.62 (1H, 顯著五峰 , J 6.3).

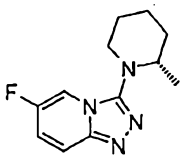
b. (S)-2-甲基-哌啶-1-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物81b)



於(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(582毫克，4.58毫莫耳)及DIPEA(0.997毫升，5.72毫莫耳)於無水DCM(20毫升)之溶液內添加中間產物81a(740毫克，4.58毫莫耳)及所得紅色溶液於室溫攪拌66小時，及回流4小時。冷溶液內加水(20毫升)

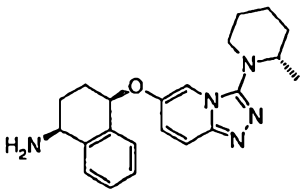
及混合物經振搖。水層以DCM(20毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下淡褐色固體。FCC使用0-5% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色固體(657毫克，57%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, d, J 6.9), 1.40-1.77 (6H, m), 2.96 (1H, td, J 13.0, 2.9), 3.85 (1H, ddd, J 13.3, 4.5, 2.2), 4.31 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.59 (1H, br s), 6.75 (1H, ddd, J 9.0, 3.6, 0.7), 7.27 (1H, ddd, J 9.1, 8.1, 3.1), 8.02 (1H, d, J 2.9).

c. 6-氟-3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物81c)



於中間產物81b(657毫克，2.60毫莫耳)，Ph_3P(1.37克，5.21毫莫耳)及Et_3N(1.45毫升，10.4毫莫耳)於THF(20毫升)之溶液內於0℃添加六氯乙烷(1.23克，5.21毫莫耳)及所得黃色懸浮液於室溫攪拌2小時，及回流19小時。冷溶液經過濾及於減壓下濃縮。褐色油再溶解於甲醇(3毫升)及施用至SCX-2卡匣(20克)，以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(75毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得褐色油。FCC使用1-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈褐色油(542毫克，89%)。LCMS (方法3)：Rt 3.00 min, m/z 235 [MH^+]。

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1;2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物81d)



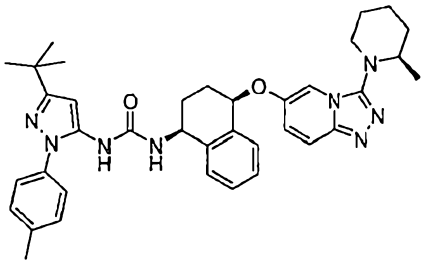
於中間產物A(374毫克，2.29毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之溶液內於氮氣下添加NaH(60%於油之分散液，183毫克，4.58毫莫耳)及所得不透明褐色溶液於室溫攪拌45分鐘(小心：氣體逸出)。添加中間產物81c(537毫克，2.29毫莫耳)於無水DMF(7毫升)之溶液及深褐色溶液於60℃氮氣下攪拌90分鐘。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(3毫升)及乙酸(0.10毫升)及然後施用至SCX-2卡匣(20克)，以甲醇(50毫升)洗提。產物以2M氨於甲醇(50毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得深褐色固體。FCC使用2-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色泡沫體(505毫克，58%)。LCMS (方法3)：Rt 2.29 min, m/z 378[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例81)

(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；106毫克，0.263毫莫耳)，中間產物81d(94.4毫克，0.250毫莫耳)及DIPEA(0.054毫升，0.313毫莫耳)於無水二噁烷(3毫升)之橙褐色溶液於70℃攪拌16小時。冷卻之溶

液於減壓下濃縮，懸浮於水(5毫升)及以DCM(2x5毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用2-6% MeOH於DCM獲得淡黃色固體(123毫克)。藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，40-90% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(72.4毫克，46%)。LCMS (方法5)：Rt 5.04 min, m/z 633 [MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J 6.3), 1.27 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.75-1.97 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.90 (1H, ddd, J 12.1, 9.0, 3.9), 3.16 (1H, dt, J 12.1, 4.3), 3.29 (1H, m), 4.82 (1H, td, J 8.6, 5.5), 5.51 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.6), 7.19 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.25-7.38 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J 9.8, 0.8), 7.69 (1H, d, J 2.1), 8.04 (1H, s).

[實施例82]



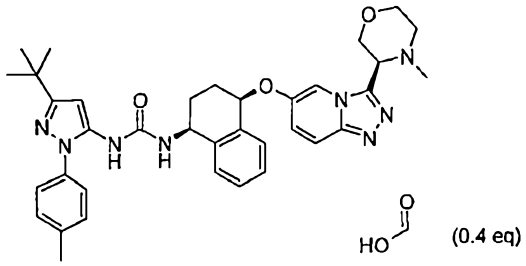
1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

標題化合物係使用實施例81所述之類似程序始於(R)-2-甲基哌啶(ABCR)製備。LCMS (方法5)：Rt 5.03 min, m/z 633[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.88

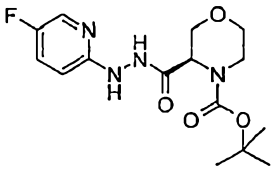
(3H, d, J 6.3), 1.27 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.76-1.98 (4H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.94 (1H, ddd, J 12.2, 8.1, 4.8), 3.17 (1H, dt, J 12.1, 4.3), 3.26-3.30 (1H, m), 4.82 (1H, td, J 8.6, 5.4), 5.54 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J 8.6), 7.18 (1H, dd, J 9.8, 2.2), 7.26-7.38 (8H, m), 7.64 (1H, d, J 9.9), 7.70 (1H, d, J 2.1), 8.04 (1H, s).

[實施例83]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽



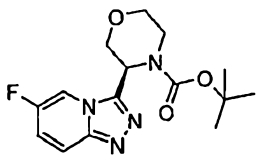
a. (R)-3-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-味啉-4-羧酸第三丁基酯(中間產物83a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(143毫克，1.13毫莫耳)於DCM(10.0毫升)之溶液內添加(R)-味啉-3,4-二羧酸4-第三丁基酯(260毫克，1.13毫莫耳)，EDC(238毫克，1.24毫莫耳)及HOBt.H_2O(15.0毫克，0.11毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘

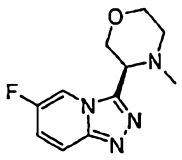
物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(375毫克，98%)。LCMS (方法1)：Rt 2.69, m/z 341.2[MH^+]。

b. (S)-3-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-味啉-4-羧酸第三丁基酯(中間產物83b)



於中間產物83a(375毫克，1.10毫莫耳)，Ph_3P(578毫克，2.20毫莫耳)及Et_3N(614微升，4.41毫莫耳)於THF(11.00毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(523毫克，2.20毫莫耳)。反應於室溫攪拌隔夜及然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(297毫克，84%)。LCMS (方法1)：Rt 2.73, m/z 323.2[MH^+]。

c. 6-氟-3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物83c)

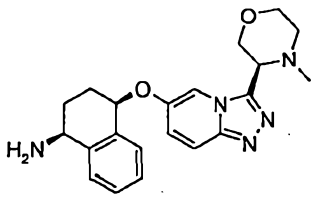


於中間產物83b(297毫克，0.92毫莫耳)於DCM(8.0毫升)之溶液內於0℃添加TFA(400微升)及反應於室溫攪拌隔夜。進

一步添加TFA(600微升)及反應攪拌1小時然後分溶於DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液。然後水層以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物攝取於DCM(4.0毫升)及添加甲醇(3滴)。添加甲醛溶液(37 wt%於水，162微升，2.00毫莫耳)接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(372毫克，2.40毫莫耳)。反應攪拌隔夜然後載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物(75.0毫克，34%)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD):
2.09 (3H, s), 2.49 (1H, td, J 11.4, 3.8), 2.98 (1H, dt, J 11.9, 2.0), 3.79-3.90 (3H, m), 3.94 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J 10.1, 4.0), 7.50 (1H, ddd, J 10.0, 7.7, 2.2), 7.81 (1H, ddd, J 10.1, 4.9, 0.8), 8.98 (1H, ddd, J 4.0, 2.3, 0.8).

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物83d)



於NaH(60%於礦油，51.0毫克，1.27毫莫耳)於DMF(1.50毫升)之懸浮液內添加中間產物A(51.0毫克，0.32毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物83c(75.0毫克，0.32毫莫耳)於DMF(1.50毫升)之溶液及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；

於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(31毫克，26%)。LCMS (方法4)：Rt 0.32, m/z 380.0 [MH^+]。

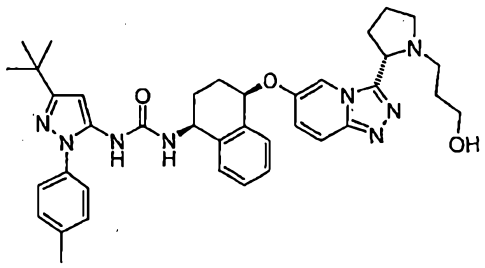
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲，部分甲酸鹽(實施例83)

於中間產物83d(31.0毫克，0.082毫莫耳)於1,4-二噁烷(2.00毫升)之溶液內添加DIPEA(28.0微升，0.16毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；33.0毫克，0.082毫莫耳)。反應加熱至60℃隔夜然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM。藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(10毫克，19%)。LCMS (方法5)：Rt 3.90 min, m/z 635.2 [MH^+]。

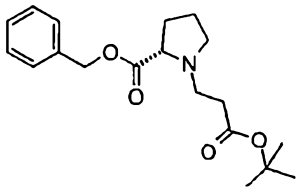
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.86-2.06 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.46 (1H, td, J 11.7, 3.5), 2.92 (1H, dt, J 11.8, 1.7), 3.73-3.91 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J 9.9, 4.0), 4.90 (1H, dd, J 8.6, 5.6), 5.39 (1H, t, J 4.1), 6.33 (1H, s), 7.21-7.36 (9H, m), 7.65 (1H, d, J 9.9), 8.24 (0.4H, br s), 8.55 (1H, d, J 1.4).

[實施例84]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-羥基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲



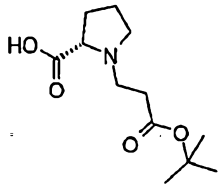
a. (S)-1-(2-第三-丁氧基甲醯基-乙基)-吡咯啶-2-羧酸苯甲基酯(中間產物84a)



丙烯酸第三丁基酯(5.00毫升)添加至L-脯胺酸苯甲基酯鹽酸鹽(1.10克，4.54毫莫耳)及Et_3N(632微升，4.54毫莫耳)於第三丁醇(5.00毫升)之溶液。反應加熱至80℃3小時，然後於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-50% EtOAc於環己烷獲得標題化合物(1.20克，79%)。

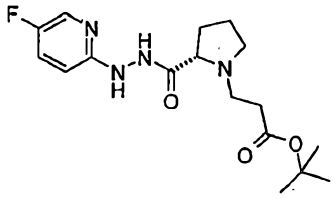
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (9H, s),
1.72-2.00 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.39-2.48 (3H, m), 2.72 (1H, ddd, J 12.2, 8.4, 6.7), 3.00 (1H, dt, J 12.3, 7.8), 3.13 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J 8.6, 5.4), 5.13 (1H, d, J 12.3), 5.18 (1H, d, J 12.3), 7.29-7.39 (5H, m).

b. (S)-1-(2-第三-丁氧基甲醯基-乙基)-吡咯啶-2-羧酸(中間產物84b)



中間產物84a(1.10克，3.29毫莫耳)於IMS(25.0毫升)之溶液添加至鈀/木炭(10 wt%，110毫克)及反應於氫氣下攪拌1小時。混合物通過矽藻土過濾及於減壓下蒸發獲得標題化合物(840毫克，99%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOD): 1.48 (9H, s), 1.91 (1H, m), 2.02-2.24 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.74 (2H, t, J 7.1), 3.13 (1H, ddd, J 11.1, 10.2, 7.0), 3.32-3.53 (2H, m), 3.72 (1H, ddd, J 11.0, 7.2, 3.5), 3.89 (1H, dd, J 9.5, 5.3).

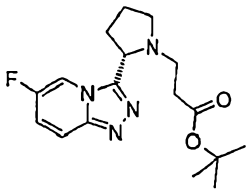
c. 3-{(S)-2-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-吡咯啶-1-基}-丙酸第三丁基酯(中間產物84c)



HOBt.H_2O(695毫克，3.62毫莫耳)添加至(5-氟-吡啶-2-基)-肼(418毫克，3.29毫莫耳)，中間產物84b(840毫克，3.29毫莫耳)，及EDC(44.0毫克，0.33毫莫耳)於DMF(25.0毫升)之懸浮液內。反應攪拌隔夜及然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(1.16克，99%)。LCMS (方法1)：Rt 2.06 mins, m/z 353.3[MH^+]。

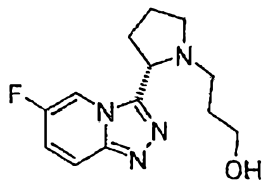
d. 3-[(S)-2-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶

-1-基]-丙酸第三丁基酯(中間產物84d)



六氯乙烷(1.56克，6.58毫莫耳)添加至中間產物84c(1.16克，3.29毫莫耳)，Ph_3P(1.72克，6.58毫莫耳)及Et_3N(1.80毫升，13.1毫莫耳)於THF(30.0毫升)於0℃之溶液。反應攪拌隔夜然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用EtOAc然後10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(1.06克，99%)。LCMS (方法4)：Rt 1.97 min, m/z 335.1[MH^+]。

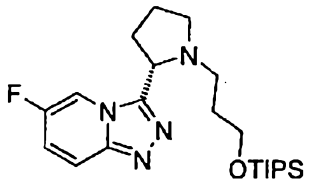
e. 3-[(S)-2-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-1-基]-丙-1-醇(中間產物84e)



氫化鋰鋁溶液(2M於THF，1.64毫升，3.28毫莫耳)於-10℃添加至中間產物84d(550毫克，1.64毫莫耳)於THF(15.0毫升)之溶液。反應攪拌1小時然後藉逐滴添加水(125微升)、氫氧化鈉(3M水性，125微升)及水(375微升)淬熄。反應攪拌10分鐘然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減

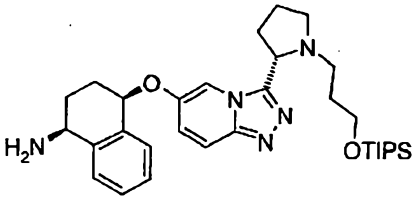
壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(145毫克，33%)。LCMS (方法4)：Rt 0.32 mins, m/z 265.2[MH^+]。

f. 6-氟-3-[(S)-1-(3-三異丙基矽烷基氧基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物84f)



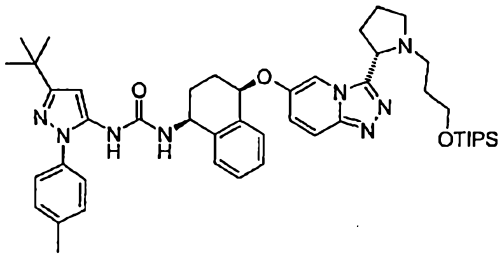
三異丙基矽烷基氯(266微升，1.24毫莫耳)添加至中間產物84e(218毫克，0.82毫莫耳)及Et_3N(266微升，1.24毫莫耳)於DCM(8.00毫升)之溶液。反應攪拌隔夜然後添加4-(二甲基胺基)吡啶(10.0毫克，0.082毫莫耳)。反應攪拌3小時然後分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-7.5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(317毫克，92%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (21H, s), 1.56-1.68 (2H, m), 1.89-2.10 (3H, m), 2.21-2.40 (3H, m), 2.56 (1H, dt, J 12.1, 7.9), 3.40 (1H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 4.22 (1H, t, J 8.4), 7.16 (1H, ddd, J 9.9, 7.5, 2.3), 7.71 (1H, ddd, J 10.0, 4.9, 0.6), 8.64 (1H, m).

g. (1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-三異丙基矽烷基氧基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物84g)



於NaH(60%於礦油，121毫克，3.02毫莫耳)於DMF(2.00毫升)之懸浮液內添加中間產物A(122毫克，0.75毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物84f(317毫克，0.75毫莫耳)於DMF(2.00毫升)之溶液及反應加熱至60℃歷1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(140毫克，33%)。LCMS (方法4)：Rt 2.37, m/z 564.2 [MH^+]。

h. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-三異丙基矽烷基氧基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物84h)



於中間產物84g(140毫克，0.25毫莫耳)於1,4-二㗁烷(3.00毫升)之溶液內添加DIPEA(86.0微升，0.50毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基

酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；100毫克，0.25毫莫耳)。反應於60℃加熱隔夜然後進一步添加(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(50.0毫克，0.12毫莫耳)及於60℃持續加熱隔夜。反應經冷卻及分溶於乙酸乙酯與水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(70.0毫克，34%)。LCMS (方法1)：Rt 3.46, m/z 820.4 [MH^+]。

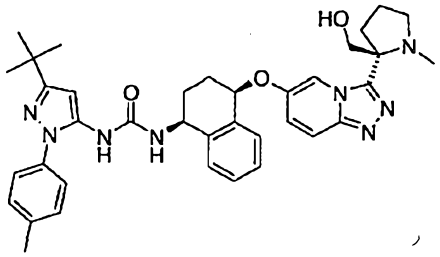
i. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-羥基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(實施例84)

TBAF(1M於THF，100微升，0.10毫莫耳)添加至中間產物84h(70.0毫克，0.085毫莫耳)於THF(2.00毫升)之溶液。反應攪拌2小時然後分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM。藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)，獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(29毫克，52%)。LCMS (方法5)：Rt 3.63 min, m/z 663.3[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.30 (9H, s), 1.54-

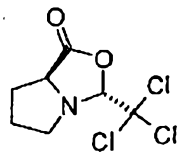
1.62 (2H, quin, J 7.0), 1.88-2.15 (6H, m), 2.20-2.37 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (1H, dt, J 12.0, 8.1), 3.32-3.48 (3H, m), 4.11 (1H, t, J 8.0), 4.90 (1H, dd, J 9.1, 5.7), 5.31 (1H, t, J 4.0), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (9H, m), 7.65 (1H, d, J 9.9), 8.32 (1H, d, J 1.7).

[實施例85]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



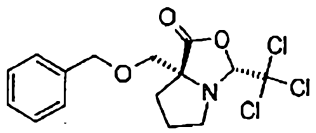
a. (3R,7aS)-3-三氯甲基-四氫-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮(中間產物85a)



L-脯胺酸(10.0克，87.0毫莫耳)及水合三氯乙醛(21.6克，130毫莫耳)於氯仿(100毫升)之懸浮液於進給有硫酸鈉的索氏(soxlet)連接器下回流加熱6小時。冷混合物以水洗滌(2次)，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。產物從沸騰絕對乙醇再結晶獲得標題化合物呈白色針狀物(13.3克，63%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.65-1.83 (1H, m), 1.86-2.01 (1H, m), 2.04-2.31 (2H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.36-3.49 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J 4.6, 4.0), 5.16 (1H, s).

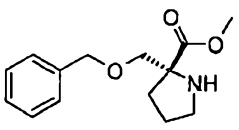
b. (3R,7aR)-7a-苯甲基氧基甲基-3-三氯甲基-四氫-吡咯并[1,2-c]味唑-1-酮(中間產物85b)



於LDA(531毫升，0.109M，58.1毫莫耳)於-78℃之溶液內添加中間產物85a(10.0克，41.2毫莫耳)於THF(200毫升)之溶液經歷30分鐘維持溫度低於-70℃。混合物於-78℃攪拌2小時，然後添加苯甲基氧基甲基氯(11.6克，74.1毫莫耳)於THF(50毫升)之溶液，溫度維持低於-70℃。讓混合物以3小時時間溫熱至-30℃隨後逐滴添加水(300毫升)淬熄。水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-60%乙醚於環己烷，獲得標題化合物呈澄清油(6.39克，42%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63-1.77 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.74, (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.99 (1H, s), 7.26-7.37 (5H, m).

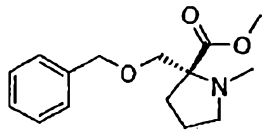
c. (R)-2-苯甲基氧基甲基-吡咯啶-2-羧酸甲基酯(中間產物85c)



中間產物85b(6.39克，17.9毫莫耳)及甲氧化鈉(580毫克，10.8毫莫耳)於甲醇(100毫升)之溶液於室溫攪拌18小時。混合物冷卻至0℃，然後添加乙醯氯(28.4克，359毫莫耳)。此

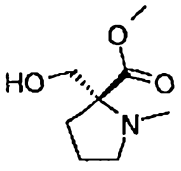
混合物回流攪拌1小時，然後冷卻及於減壓下濃縮。殘餘物經分割，施用至SCX-2卡匣(3x70克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡黃色油(3.92克，87%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.62-1.86 (3H, m), 1.07-2.13 (1H, m), 2.48 (1H, br s), 2.93-3.11 (2H, m), 3.69-3.78 (4H, m), 4.53 (1H, d, J 12.9), 4.55 (1H, d, J 12.9), 7.21-7.37 (5H, m).

d. (R)-2-苯甲基氧基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸甲基酯(中間產物85d)



中間產物85c(3.37克，13.5毫莫耳)及甲醛(37%水性，4.38毫升，54.1毫莫耳)於DCM(140毫升)之溶液於室溫攪拌30分鐘，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.74克，27.1毫莫耳)。此混合物於室溫攪拌18小時，然後以飽和水性碳酸氫鈉溶液洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈澄清油(2.59克，72%)。LCMS (方法4)：Rt 1.85 min, m/z 263[MH^+]。

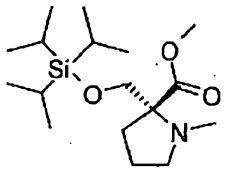
e. (R)-2-羥基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸甲基酯(中間產物85e)



中間產物85d(2.59克，9.84毫莫耳)，氫氧化鈀/木炭(10%，250毫克)及冰醋酸(1毫升)於IMS(20毫升)之懸浮液於氫氣(1大氣壓下)環境於室溫攪拌5日。混合物經過濾及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈澄清油(1.70克，99%)，呈甲基酯與乙基酯之混合物。主要產物甲基酯之資料：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.75-1.95 (2H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.86-2.99 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.19 (2H, m), 4.91 (1H, br s).

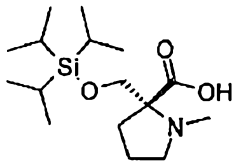
f. (R)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-羧酸甲基酯(中間產物85f)



三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(11.7克，38.1毫莫耳)添加至中間產物85e(2.20克，12.7毫莫耳)及Et_3N(12.8克，127毫莫耳)於DCM(100毫升)於0℃之溶液，然後混合物於室溫攪拌30分鐘。混合物以DCM稀釋及以10%水性碳酸鉀溶液、水、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色固體(2.51克，65%)。

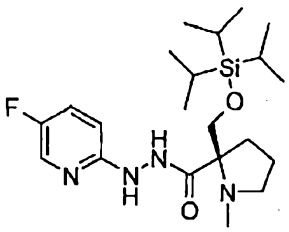
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97-1.15 (21H, m), 1.72-1.96 (2H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.89-2.99 (2H, m), 3.69 (3H, m), 4.12-4.22 (2H, m).

g. (R)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-羧酸(中間產物85g)



中間產物85f(2.50克，7.93毫莫耳)及氫氧化鋰一水合物(3.33克，79.3毫莫耳)於甲醇及水(50毫升)之溶液回流攪拌2小時。冷溶液以1M鹽酸酸化至pH 5。於減壓下去除甲醇及所得水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物呈白色泡沫體(2.21克，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00-1.21 (21H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.96-3.09 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.20 (1H, d, J 10.9), 4.22 (1H, d, J 10.9).

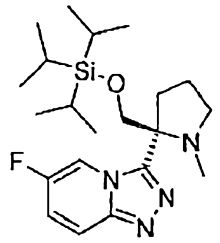
h. (R)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物85h)



於中間產物85g(1.08克，3.58毫莫耳)、(5-氟-吡啶-2-基)-肼(500毫克，3.93毫莫耳)及DIPEA(1.38克，10.7毫莫耳)於DCM(120毫升)之溶液內添加HATU(2.04克，5.37毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。溶液以10%水性碳酸鉀溶液、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色油(1.37克，90%)。LCMS (方法4)：Rt 2.74 min, m/z

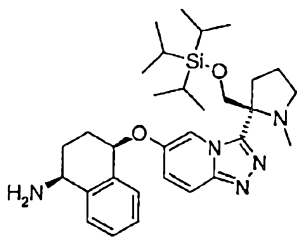
425[MH^+]。

i. 6-氟-3-((S)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物85i)



於中間產物85h(1.37克，2.08毫莫耳)，Ph_3P(1.09克，4.16毫莫耳)及Et_3N(840毫克，8.32毫莫耳)於THF(60毫升)之溶液內添加六氯乙烷(980毫克，4.16毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20小時。混合物以DCM稀釋，以10%水性碳酸鉀溶液、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-100% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈澄清油(350毫克，41%)。LCMS (方法4)：Rt 3.07 min, m/z 407[MH^+]。

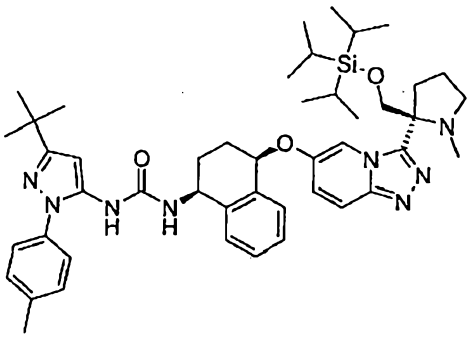
j. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物85j)



於中間產物A(170毫克，1.03毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，103毫克，2.59毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，然後添加中間產物85i(350毫克，0.862毫莫

耳)。此混合物於60℃攪拌4小時。冷混合物以乙酸乙酯稀釋，以水(3次)、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈澄清黏稠油(230毫克，48%)。LCMS (方法1)：Rt 2.28 min, m/z 550[MH^+]。

k. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-2-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物85k)



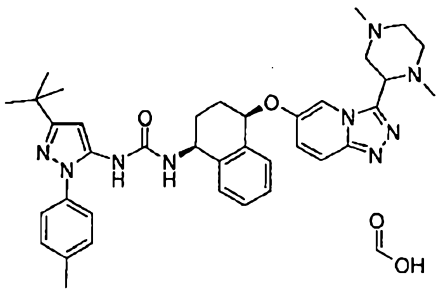
中間產物85j(230毫克，0.418毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；253毫克，0.628毫莫耳)及DIPEA(215毫克，1.67毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液於50℃攪拌1小時。混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌(2次)，以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈白色泡沫體(250毫克，48%)。LCMS (方法3)：Rt 3.70 min, m/z 805[MH^+]。

1. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例85)

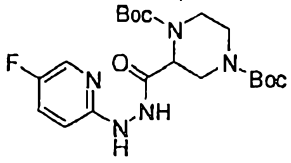
於中間產物85k(250毫克，0.310毫莫耳)於THF(10毫升)於-30℃之溶液內添加TBAF(1M於THF，620微升，0.620毫莫耳)及讓混合物以2小時時間溫熱至室溫。反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC純化使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得粗產物。從熱乙醚(50毫升)、乙酸乙酯(10毫升)及環己烷(20毫升)再結晶獲得標題化合物呈白色粉末(113毫克，56%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 649.1[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.29 (9H, s), 1.86-2.34 (11H, m), 2.38 (3H, s), 3.02 (1H, m), 3.09 (1H, dt, J 8.8, 3.5), 4.07 (1H, d, J 11.0), 4.25 (1H, d, J 4.3), 4.52 (1H, br s), 4.90 (1H, m), 5.25 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.18-7.36 (9H, m), 7.62 (1H, d J 7.6), 8.44 (1H, s).

[實施例86]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



a. 2-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-哌啡-1,4-二羧酸二第三丁基酯(中間產物86a)



於哌啡-1,2,4-三羧酸-1,4-二第三丁基酯(780毫克，2.4毫莫耳)及(5-氟-吡啶-2-基)-肼(250毫克，2.0毫莫耳)及Et_3N(0.83毫升，6毫莫耳)於DCM(20毫升)之溶液內循序添加$HOBt.H_2O$(27毫克，0.2毫莫耳)及EDC(542毫克，2.4毫莫耳)，然後混合物於室溫攪拌隔夜。混合物分溶於乙酸乙酯/水及以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水，過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈褐色固體(550毫克，63%)。LCMS(方法4)：Rt 3.28, m/z 440[MH^+]。

b. 6-氟-3-哌啡-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物86b)

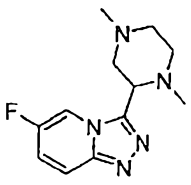


於中間產物86a(550毫克，1.25毫莫耳)，Et_3N(0.69毫升，5

毫莫耳)及Ph_3P(657毫克，2.5毫莫耳)於THF(20毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(590毫克，2.5毫莫耳)，及混合物攪拌10分鐘。讓溶液溫熱至室溫，攪拌1小時，然後分溶於乙酸乙酯/水及以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-100% EtAc於環己烷，獲得粗產物2-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啡-1,4-二羧酸二第三丁基酯，污染有氧化三苯基膦，呈淡褐色固體(500毫克)。

固體(500毫克)以4M HCl於二噁烷(30毫升)之溶液處理，及混合物於室溫攪拌2小時。懸浮液以甲醇稀釋，然後施用至SCX-2卡匣上及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡黃色固體(100毫克，23%經2步驟)。LCMS (方法4)：Rt 0.26, m/z 222 [MH^+]。

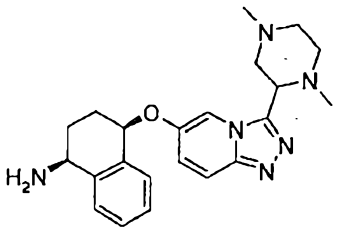
c. 3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物86c)



於中間產物86b(100毫克)於1,2-二氯乙烷(10毫升)之懸浮液內循序添加甲醛(30%於水，104微升，1.13毫莫耳)及$NaBH(OAc)_3$(240毫克，1.13毫莫耳)。混合物於室溫攪拌2小時，然後施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨

於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡黃色固體(100毫克，89%)。LCMS (方法4)：Rt 0.49, m/z 250 [MH^+]。

d. (1S,4R)-4-[3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物86d)



於中間產物86c(100毫克，0.40毫莫耳)及中間產物A(79毫克，0.40毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內分成數份添加NaH(60%於礦油，56毫克，1.4毫莫耳)。混合物於60℃攪拌1.5小時然後讓其冷卻至室溫。藉傾倒入甲醇(10毫升)內小心淬熄混合物然後施用至SCX-2卡匣及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈褐色油(104毫克，66%)。LCMS (方法4)：Rt 0.26, m/z 393 [MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例86)

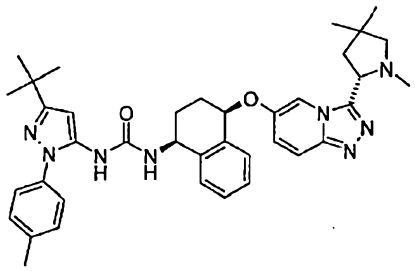
標題化合物係以實施例1步驟d之類似方式使用(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯

(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；107毫克，0.26毫莫耳)及中間產物86d(104毫克，0.26毫莫耳)製備成灰白色固體(70毫克，42%)。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 648[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

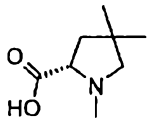
1.27 (9H, s), 1.83-1.98 (5H, m), 2.05-2.25 (6H, m), 2.30-2.42 (5H, m), 2.75 (2H, d, J 10.7), 2.89-2.94 (1H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 5.38-5.46 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.10 (1H, d, J 8.6), 7.26-7.42 (9H, m), 7.75 (1H, d, J 9.7), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.46-8.50 (1H, m).

[實施例87]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



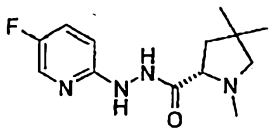
a. (S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-羧酸(中間產物87a)



4,4-二甲基-L-脯胺酸鹽酸鹽(900毫克，5.00毫莫耳)、甲醛(37%水性，450微升)、DIPEA(645毫克，5.00毫莫耳)及鈀/碳(10%，400毫克)於IMS(50毫升)之懸浮液於氫氣(1大氣壓)環境下攪拌4小時。懸浮液經過濾及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈黏性桃紅色油(780毫克，99%)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): 1.47 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.04-2.16 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.86 (1H, br s).

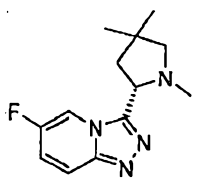
b. (S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物87b)



於中間產物87a(1.70克，5.00毫莫耳)、(5-氟-吡啶-2-基)-肼(600毫克，5.00毫莫耳)及DIPEA(1.29克，10.0毫莫耳)於DCM之溶液內添加HATU(2.28克，6.00毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈黃色油(950毫克，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.74 (1H, dd, J 12.5, 6.2), 2.12 (1H, dd, J 11.6, 10.0), 2.29 (1H, d, J 8.9), 2.46 (3H, s), 2.88 (1H, d, J 8.9), 3.15 (1H, dd, J 9.7, 6.5), 6.56-6.65 (2H, m), 7.28 (1H dt, J 8.6, 2.9), 8.03 (1H, d, J 2.5), 9.09 (1H, br s).

c. 6-氟-3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物87c)

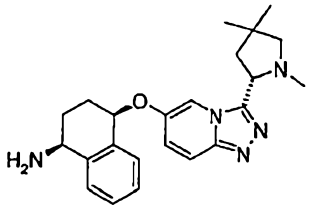


於中間產物87b(950毫克，3.57毫莫耳)、Ph_3P(1.87克，7.14毫莫耳)及Et_3N(1.44克，14.28毫莫耳)於THF(40毫升)之溶液

內添加六氯乙烷(1.65克，7.14毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20小時。反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈澄清油(750毫克，84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.84 (1H, dd, J 12.7, 10.8), 2.04 (1H, dd, J 12.4, 7.4), 2.16 (3H, s), 2.25 (1H, d J, 9.1), 3.04 (1H, d, J 9.3), 4.22 (1H, dd, J 10.0, 7.6), 7.14-7.23 (1H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.75-8.80 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物87d)



於中間產物A(552毫克，3.89毫莫耳)於DMF(25毫升)之溶液內添加NaH(60%於油，338毫克，8.46毫莫耳)及混合物於室溫攪拌20分鐘，然後添加中間產物87c(700毫克，2.82毫莫耳)。此混合物於60℃攪拌1小時。冷反應混合物施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(820毫克，74%)。LCMS (方法4)：Rt 1.53 min, m/z 392[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

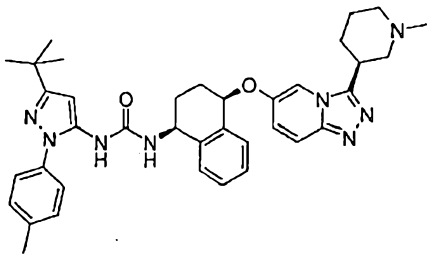
基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例87)

中間產物87d(150毫克，0.383毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；232毫克，0.575毫莫耳)及DIPEA(198毫克，1.53毫莫耳)於DMF(4毫升)之溶液於50℃攪拌1小時。冷卻之反應混合物施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮獲得殘餘物。FCC使用0-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM，然後以乙醚濕磨獲得標題化合物呈灰白色粉末(170毫克，68%)。LCMS (方法5)：Rt 3.80 min, m/z 647.5[MH^+]。

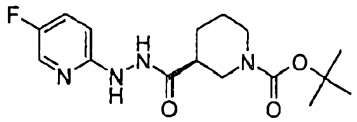
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOH): 1.15 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.30 (9H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.19-2.31 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.97 (1H, d, J 10.3), 3.45 (1H, dd, J 7.5, 6.1), 4.06 (1H, t, J 9.3), 4.90 (1H, m), 5.30 (1H, t, J 4.2), 6.33 (1H, s), 7.20-7.36 (9H, m), 7.65 (1H, d, J 10.8), 8.46 (1H, d, J 1.1).

[實施例88]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

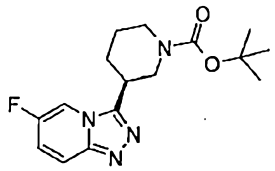


a. (S)-3-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物88a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(1.27克，10.0毫莫耳)、(S)-1-BOC哌啶-3-羧酸(Alfa Aesar，2.29克，10.0毫莫耳)及HOBt.H_2O(153毫克，1.00毫莫耳)於DCM(50毫升)之溶液內添加EDC(2.30克，12.0毫莫耳)及所得橙色溶液於室溫攪拌16小時。加水(25毫升)及混合物經振搖。水層以DCM(25毫升)萃取然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下灰褐色泡沫體。FCC使用0-5% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈灰橙色泡沫體(3.21克，95%)。LCMS (方法3)：Rt 3.14 min, m/z 361[MNa^+]。

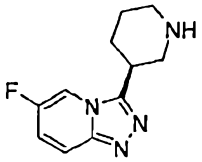
b. (S)-3-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物88b)



於中間產物88a(3.21克，9.49毫莫耳)、Ph_3P(4.98克，19.0毫莫耳)及Et_3N(5.29毫升，37.9毫莫耳)於THF(100毫升)於0℃之溶液內添加六氯乙烷(4.49克，19.0毫莫耳)及所得不透明橙色溶液於室溫激烈攪拌2小時。懸浮液經過濾，濾餅以THF(20毫升)洗滌。組合有機層於減壓下濃縮，再度溶解於

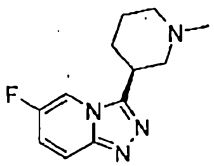
甲醇(5毫升)，施用至SCX-2卡匣(70克)及以甲醇(150毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(150毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得灰橙色固體(2.62克)。FCC使用2-5% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈灰黃色固體(2.01克，66%)。LCMS (方法3)：Rt 3.09 min, m/z 221[M-$C_5H_9O_2$+H^+]。

c. 6-氟-3-(S)-哌啶-3-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物88c)



中間產物88b(2.01克，6.27毫莫耳)及TFA(11.0毫升，148毫莫耳)於DCM(50毫升)之黃色溶液回流攪拌30分鐘。冷溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(3毫升)，施用至SCX-2卡匣(50克)及以甲醇(150毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(100毫升)洗提；於減壓下濃縮留下標題化合物呈灰橙色固體(1.26克，91%)。LCMS (方法3)：Rt 0.35 min, m/z 221 [MH^+]。

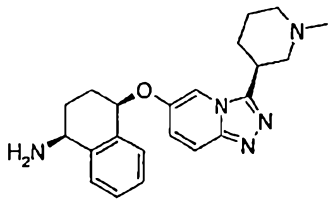
d. 6-氟-3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物88d)



於中間產物88c(220毫克，1.00毫莫耳)、甲醛(37%於水，

0.811毫升，10.0毫莫耳)及乙酸(0.057毫升，1.00毫莫耳)於DCM-MeOH(5:1，12毫升)之黃色溶液內添加$NaBH(OAc)_3$(424毫克，2.00毫莫耳)(小心：氣體逸出)及溶液於室溫攪拌2小時。溶液於減壓下濃縮至約5毫升體積，然後施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(50毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈灰黃色膠狀物，靜置時變成白色固體(234毫克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 0.45 min, m/z 235[MH^+]。

e. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物88e)



於中間產物A(196毫克，1.20毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之溶液內於室溫氮氣下添加NaH(60%於油之分散液，80毫克，2.00毫莫耳)及所得不透明褐色溶液攪拌45分鐘。添加中間產物88d(234毫克，1.00毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液及所得深褐色於60℃攪拌90分鐘。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)及乙酸(0.1毫升)，施用至SCX-2卡匣及以甲醇(75毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(60毫升)洗提；於減壓下濃縮留下深褐色固體。FCC使用3-13% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物，凍乾後呈淺褐色固

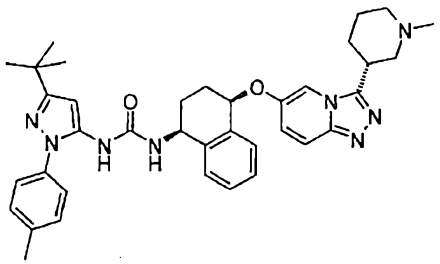
體(280毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 378[MH^+]。

f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例88)

(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；243毫克，0.600毫莫耳)、中間產物88e(151毫克，0.400毫莫耳)及DIPEA(0.122毫升，0.700毫莫耳)於無水二噁烷(5毫升)之橙褐色溶液於65℃攪拌15小時。冷溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(30毫升)洗提；於減壓下濃縮留下褐色固體。FCC使用2-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈灰黃色固體(188毫克，74%)。LCMS (方法5)：Rt 3.63 min, m/z 633[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.55 (1H, qd, J 11.9, 5.3), 1.68-1.79 (2H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.22 (1H, t, J 10.9), 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.83 (1H, br d, J 10.9), 3.01 (1H, ddd, J 11.1, 3.6, 1.6), 3.54 (1H, tt, J 11.1, 3.7), 4.83 (1H, td, J 8.4, 5.5), 5.57 (1H, t, J 4.5), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.5), 7.15 (1H, dd, J 9.8, 2.0), 7.27-7.42 (8H, m), 7.68 (1H, d, J 9.9), 8.03 (1H, s), 8.32 (1H, d, J 2.0).

[實施例89]

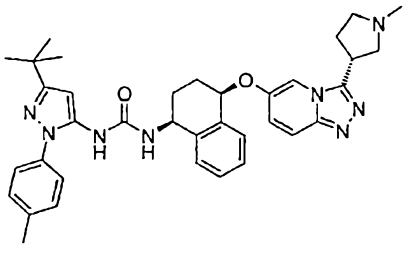


1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

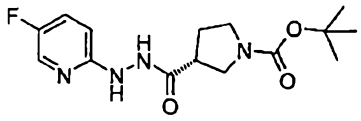
標題化合物係使用類似實施例88所述程序始於(R)-1-BOC-哌啶-3-羧酸(Alfa Aesar)製備。LCMS (方法5)：Rt 3.62 min, m/z 633[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.55 (1H, qd, J 12.0, 5.5), 1.67-1.79 (2H, m), 1.82-2.16 (6H, m), 2.22 (3H, s), 2.23 (1H, t, J 11.0), 2.36 (3H, s), 2.83 (1H, br d, J 11.0), 2.99 (1H, br d, J 11.2), 3.53 (1H, tt, J 11.1, 3.7), 4.83 (1H, td, J 8.4, 5.5), 5.57 (1H, t, J 4.5), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8.5), 7.16 (1H, dd, J 9.8, 2.1), 7.35-7.33 (8H, m), 7.68 (1H, d, J 9.9), 8.04 (1H, s), 8.29 (1H, d, J 2.0).

[實施例90]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

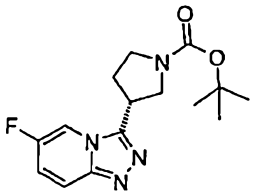


a. (R)-3-[N'-(5-氟-吡啶-2-基)-肼基甲醯基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物90a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(590毫克，4.64毫莫耳)，(R)-1-N-BOC-β脯胺酸(Manchester Organics，1.00克，4.64毫莫耳)及HOBt.H_2O(71.1毫克，0.464毫莫耳)於DCM(20毫升)之褐色溶液內於室溫添加EDC(1.07克，5.57毫莫耳)(小心：放熱至約35℃)及所得溶液於室溫攪拌4小時。加水(20毫升)及混合物經振搖。水層以DCM(20毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮至約1毫升體積。FCC使用1-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色泡沫體(1.37克，91%)。LCMS (方法3)：Rt 2.93 min, m/z 347[MNa^+]。

b. (R)-3-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯(中間產物90b)

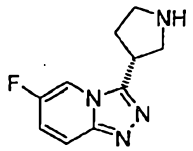


於中間產物90a(1.37克，4.22毫莫耳)、Ph_3P(2.22克，8.45毫莫耳)及Et_3N(2.35毫升，16.9毫莫耳)於THF(25毫升)於0℃之褐色溶液內以1分鐘間隔時間分成3份添加六氯乙烷(2.00克，8.45毫莫耳)。溶液於0℃攪拌30分鐘及於室溫攪拌3.5小時。懸浮液經過濾及濾餅以THF(10毫升)洗滌。組合有機層施用至SCX-2卡匣(50克)，然後以DCM-MeOH(1:1，50毫升)及以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(75毫升)洗

提；於減壓下濃縮獲得褐色油，油於靜置時固化。

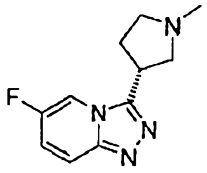
固體溶解於DCM(10毫升)然後循序添加Et_3N(0.580毫升，4.16毫莫耳)及BOC酐(454毫克，2.08毫莫耳)。溶液於室溫攪拌45分鐘，然後加水(10毫升)及水層以DCM(5毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC使用2.5-3% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色固體(933毫克，73%)。LCMS (方法3)：Rt 2.94 min, m/z 207[MH^+-$C_5H_9O_2$]。

c. 6-氟-3-(R)-吡咯啶-3-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物90c)



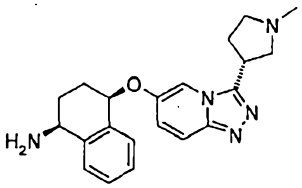
中間產物90b(335毫克，1.09毫莫耳)及TFA(0.812毫升，10.9毫莫耳)於DCM(5毫升)之混合物回流攪拌45分鐘。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇洗提；於減壓下濃縮留下標題化合物呈灰黃色固體(225毫克，>99%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 207 [MH^+]。

d. 6-氟-3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物90d)



於中間產物90c(225毫克，1.09毫莫耳)、甲醛(37%於水，0.885毫升，10.9毫莫耳)及乙酸(0.0625毫升，1.09毫莫耳)於DCM(20毫升)及MeOH(1毫升)之溶液內添加$NaBH(OAc)_3$(462毫克，2.18毫莫耳)(小心：氣體逸出)及淡黃色溶液於室溫攪拌16小時。溶液於減壓下濃縮至約2毫升體積，然後施用至SCX-2卡匣及以甲醇(25毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(25毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡褐色黏稠油(228毫克，95%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 221[MH^+]。

e. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物90e)



於中間產物A(203毫克，1.24毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之溶液於氮氣下添加NaH(60%於油之分散液，83.0毫克，2.07毫莫耳)(小心：氣體逸出)及所得不透明褐色溶液於室溫攪拌45分鐘。添加中間產物90d(228毫克，1.03毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液及所得深褐色於60℃氮氣下攪拌90分鐘。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)及

乙酸(0.1毫升)，施用至SCX-2卡匣(20克)及以甲醇(75毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(50毫升)洗提；於減壓下濃縮留下深褐色固體。FCC使用5-15% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物，凍乾後呈淺褐色粉末(299毫克，80%)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 364[MH^+]。

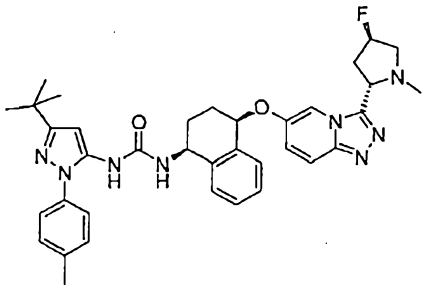
f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例90)

(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯 (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；227毫克，0.560毫莫耳)、中間產物90e(145毫克，0.400毫莫耳)及DIPEA(0.111毫升，0.640毫莫耳)於無水二噁烷(5毫升)之褐色溶液於65℃攪拌15小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(10克)及以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M氨於甲醇(30毫升)洗提；於減壓下濃縮留下褐色固體。FCC使用2-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得灰褐色固體(195毫克)。進一步藉MDAP(方法8)純化獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(10.0毫克，4%)。LCMS (方法5)：Rt 3.62 min, m/z 619 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.83-1.98 (2H, m), 2.08-

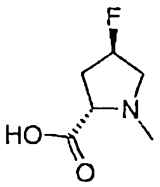
2.20 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.33-2.40 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J 9.2, 6.1), 2.96 (1H, t, J 8.7), 3.93-4.01 (1H, m), 4.83 (1H, td, J 8.4, 5.4), 5.46 (1H, t, J 4.6), 6.32 (1H, s), 7.10 (1H, d, J 8.5), 7.18 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.27-7.40 (8H, m), 7.69 (1H, dd, J 9.9, 0.8), 8.04 (1H, s), 8.44 (1H, d, J 2.0).

[實施例91]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. (2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸(中間產物91a)

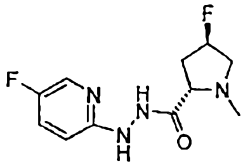


(2S,4R)-4-氟吡咯啶-2-羧酸(1.00克，7.52毫莫耳)、甲醛(37%wt於水，100毫升，30.8毫莫耳)、12N鹽酸(0.5毫升)係於IMS(38毫升)之溶液使用氬氣掃除。於溶液內添加Pd/C(100毫克)，然後燒瓶抽真空及填充氫氣，所得懸浮液於室溫攪拌3日。反應混合物通過矽藻土襯墊及混合物於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡黃色膠狀物(600毫克，54%)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 2.29-2.37 (1H, m), 2.63-2.67 (1H,

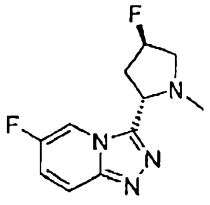
m), 2.97 (3H, s), 3.44-3.53 (1H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J 11.6, 7.11), 5.41-5.45 (1H, m).

b. (2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物91b)



(5-氟-吡啶-2-基)-肼(378毫克，2.98毫莫耳)、中間產物91a(600毫克，4.08毫莫耳)及HOBt.H_2O(44毫克，0.12毫莫耳)於DCM(10毫升)及DMF(3毫升)之溶液於室溫分成數份添加EDC(628毫克，3.28毫莫耳)及混合物於室溫攪拌17小時。溶液以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-7.5% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物呈淺橙色粉末(366毫克，35%)。LCMS(方法3)：Rt 0.56 min, m/z 257[MH^+]。

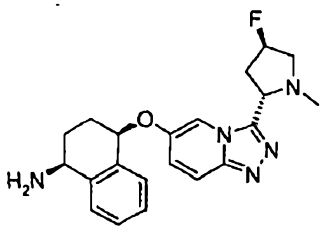
c. 6-氟-3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物91c)



中間產物91b(189毫克，0.79毫莫耳)、Ph_3P(416毫克，1.59毫莫耳)及Et_3N(0.44毫升，3.17毫莫耳)於THF(10毫升)之溶液於室溫分成數份添加六氯乙烷(375毫克，1.59毫莫耳)及混合物攪拌4小時。溶液以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層

經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物呈淺黃色粉末(214毫克，63%)。LCMS (方法3)：Rt 0.42 min, m/z 239 [MH^+]。

d. (1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物91d)



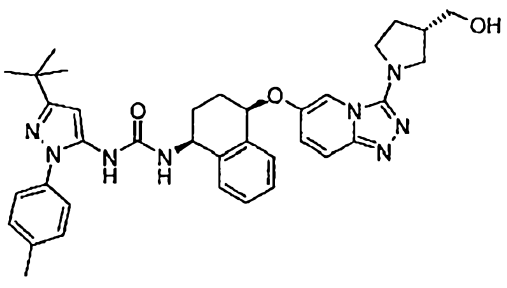
於中間產物A(161毫克，0.99毫莫耳)於無水DMF(2.5毫升)之溶液內於室溫添加NaH(60%於礦油，108毫克，2.70毫莫耳)及混合物攪拌15分鐘。然後添加中間產物91c(214毫克，0.89毫莫耳)於DMF(2.5毫升)及混合物於60℃攪拌1小時。冷卻後所得深褐色混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% MeOH於DCM純化獲得粗產物。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淺褐色泡沫體(175毫克，51%)。LCMS (方法3)：Rt 0.43 min, m/z 382 [MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例91)

中間產物91d(164毫克，0.43毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；191毫克，0.47毫莫耳)及DIPEA(225微升，1.14毫莫耳)於THF(5毫升)之溶液回流攪拌18.5小時。冷卻之反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得不純產物。此殘餘物藉HPLC進一步純化(XBridge C18管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(63毫克，23%)。LCMS (方法5)：Rt 3.88 min, m/z 637[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.88-1.93 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.61-2.64 (2H, m), 3.49 (1H, ddd, J 25.6, 11.5, 5.5), 4.54 (1H, t, J 7.7), 4.80-4.83 (1H, m), 5.49 (1H, t, J 4.3), 6.32 (1H, s), 7.10 (1H, d, J 8.5), 7.30-7.42 (9H, m), 7.75 (1H, dd, J 9.9, 0.8), 8.05 (1H, s), 8.35 (1H, d, J 2.1).

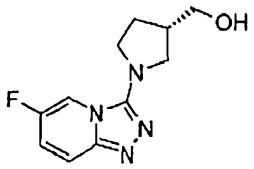
[實施例92]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



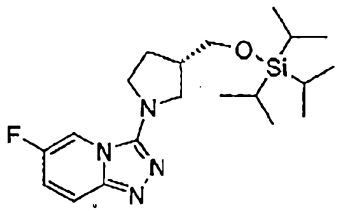
a. [(S)-1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-吡咯啶-3-

基]-甲醇(中間產物92a)



中間產物24b(485毫克，2.83毫莫耳)及(S)-3-(羥基甲基)吡咯啶(1.00克，9.90毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於175℃微波加熱2.5小時。冷卻之混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物呈褐色膠狀物(670毫克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 0.44 min, m/z 237[MH^+]。

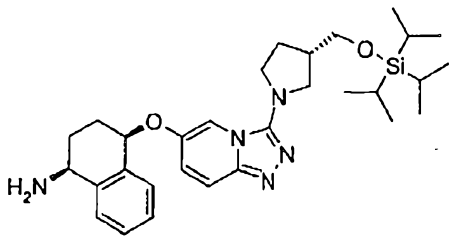
b. 6-氟-3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物92b)



於中間產物92a(667毫克，2.83毫莫耳)及Et_3N(630微升，4.53毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液內添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(950微升，3.54毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。混合物以飽和碳酸氫鈉溶液然後以鹽水洗滌、脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC以2-6% MeOH於DCM純化獲得標題化合物呈淡綠色黏稠油(1.11克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 4.76 min, m/z 393[MH^+]。

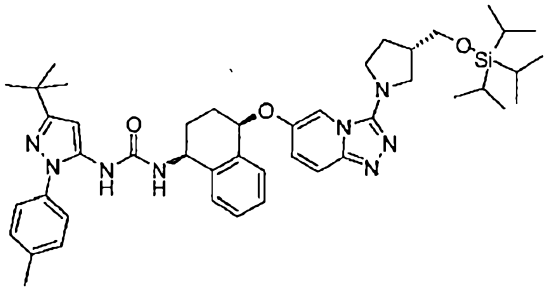
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基甲基-吡咯啶

-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物92c)



於中間產物A(179毫克，1.10毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，120毫克，3.00毫莫耳)及混合物於室溫攪拌25分鐘。中間產物92b(958毫克，1.10毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液添加至其中及混合物於60℃攪拌1.5小時。溶液經冷卻、加水，及混合物以DCM(4x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-16% MeOH於DCM純化，獲得標題化合物呈褐色膠狀物(216毫克，37%)。LCMS (方法3)：Rt 3.08 min, m/z 536[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-三異丙基矽烷基氧基-甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物92d)



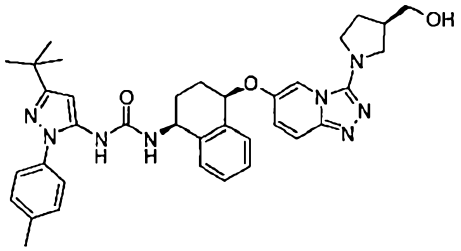
中間產物92c(210毫克，0.39毫莫耳)及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；159毫克，0.390毫莫耳)於1,4-二噁烷(4毫升)及DIPEA(105微升，0.600毫莫耳)之溶液於65℃攪拌15.5小時及於90℃攪拌1.5小時。冷卻之混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% MeOH於DCM純化，獲得標題化合物呈淡褐色固體(242毫克，79%)。LCMS (方法3)：Rt 5.18 min, m/z 791[MH^+]。

e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例92)

於中間產物92d(240毫克，0.300毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.400毫升，0.400毫莫耳)於THF(3毫升)之溶液於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM(4x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-14% MeOH於DCM純化，獲得標題化合物，凍乾後呈灰白色粉末(154毫克，81%)。LCMS (方法5)：Rt 4.01 min, m/z 635.3 [MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.68-1.79 (1H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 1.98-2.14 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.41-3.64 (5H, m), 4.71 (1H, t, J 5.3), 4.77-4.85 (1H, m), 5.51 (1H, br t, J 4.4), 6.33 (1H, s), 7.03-7.10 (2H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, d, J 9.9), 7.82 (1H, d, J 1.8), 8.03 (1H, s).

[實施例93]

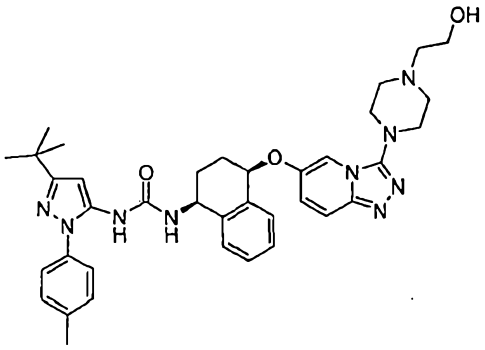


1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

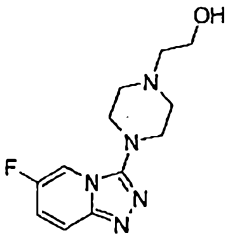
標題化合物係使用對實施例92所描述之類似程序始於(R)-3-(羥基甲基)吡咯啶製備。LCMS (方法5)：Rt 4.01 min, m/z 635.3[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.67-1.77 (1H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.41-3.62 (5H, m), 4.71 (1H, t, J 5.3), 4.77-4.85 (1H, m), 5.51 (1H, br t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, d, J 9.9), 7.82 (1H, d, J 1.6), 8.04 (1H, s).

[實施例94]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲

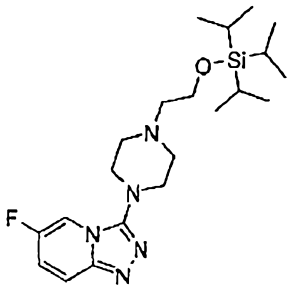


a. 2-[4-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-哌啡-1-基]-乙醇(中間產物94a)



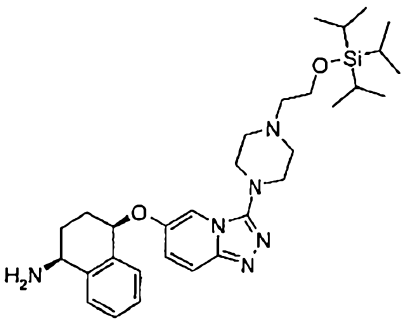
中間產物24b(485毫克，2.82毫莫耳)及1-(2-羥基乙基)-哌啡(1.39毫升，11.3毫莫耳)於DMA(10毫升)之溶液於170℃微波加熱8小時。冷卻之混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-20% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得不純產物。進一步藉FCC純化使用0-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(175毫克，23%)。LCMS (方法3)：Rt 0.43 min, m/z 266[MH^+]。

b. 6-氟-3-[4-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物94b)



於中間產物94a(169毫克，0.64毫莫耳)及Et_3N(265微升，1.91毫莫耳)於DCM(6毫升)之溶液內添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷基酯(189微升，0.70毫莫耳)。溶液攪拌2.5小時，然後以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(242毫克，90%)。LCMS (方法3)：Rt 2.93 min, m/z 422[MH^+]。

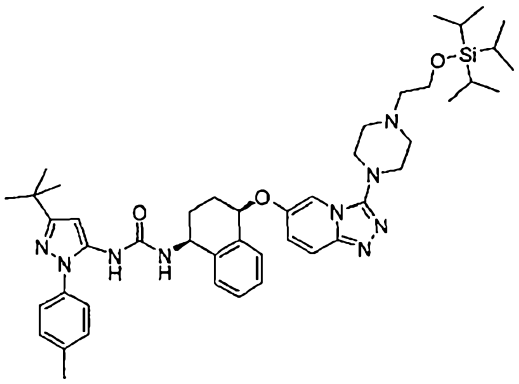
c. (1S,4R)-4-{3-[4-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物94c)



於中間產物A(102毫克，0.63毫莫耳)於DMF(1.5毫升)之溶液內添加NaH(60%於油之分散液，68毫克，1.71毫莫耳)。混合物於室溫攪拌5分鐘，中間產物94b(240毫克，0.57毫莫耳)於DMF(1.5毫升)之溶液添加至其中及混合物於60℃攪拌1.25小時。冷卻之混合物以水稀釋及以DCM(4x25毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物呈淡褐色膠狀物(219毫克，68%)。LCMS (方法3)：Rt 2.65 min, m/z

565[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(中間產物94d)



中間產物94c(170毫克，0.42毫莫耳)，5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；170毫克，0.42毫莫耳)及DIPEA(199微升，1.14毫莫耳)於THF(4毫升)之溶液回流攪拌15.5小時。冷卻之反應混合物以水稀釋及以DCM萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-7.5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黃色粉末(293毫克，93%)。LCMS (方法3)：Rt 3.70 min, m/z 820[MH^+]。

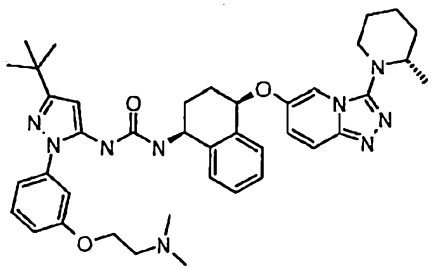
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲(實施

例94)

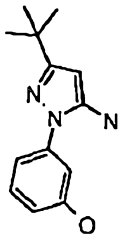
於中間產物94d(243毫克，0.29毫莫耳)及TBAF(1M於THF，0.53毫升，0.53毫莫耳)於THF(3.5毫升)之溶液於室溫攪拌45分鐘，然後以水稀釋及以DCM(3x20毫升)萃取。組合有機層經脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-7.5%[2M NH_3於MeOH]於DCM純化，獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(135毫克，58%)。LCMS (方法5)：Rt 3.52 min, m/z 664[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.86-1.92 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.48 (2H, q, J 5.8), 2.66 (4H, t, J 4.8), 3.19 (4H, t, J 4.5), 3.55 (2H, q, J 5.8), 4.44 (1H, t, J 5.4), 4.79-4.82 (1H, m), 5.57 (1H, t, J 4.4), 6.32 (1H, s), 7.07 (1H, d, J 8.5), 7.15 (1H, dd, J 9.9, 2.1), 7.32-7.44 (8H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.68 (1H, d, J 2.0), 8.04 (1H, s).

[實施例95]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

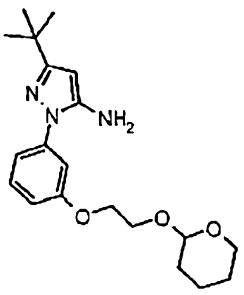


a. 3-(5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基-酚(中間產物95a)



5-第三丁基-2H-吡唑-3-基胺(1克，7.18毫莫耳)、3-碘酚(1.74克，7.90毫莫耳)、碘化銅(I)(68毫克，0.36毫莫耳)、(1S,2S)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(204毫克，1.44毫莫耳)及碳酸鉀(2.08克，15.09毫莫耳)於甲苯(8毫升)之混合物經除氣及使用氬氣滌淨(3次)。然後反應混合物於150℃歷1小時以微波照射處理。混合物以EtOAc(20毫升)稀釋及以水(20毫升)洗滌。水層又以20毫升EtOAc萃取及組合有機層以鹽水(20毫升)洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用0-100% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈褐色膠狀物(1.42克，86%)。LCMS (方法3)：Rt 2.21 min, m/z 232[MH^+]。

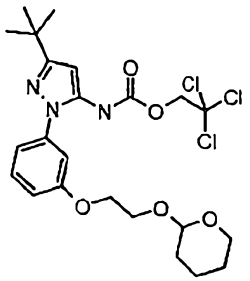
b. 5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基胺(中間產物95b)



中間產物95a(1.42克，6.15毫莫耳)及三苯基膦(3.22克，12.29毫莫耳)於THF(50毫升)之溶液於氬氣環境下使用2-(四

氫-哌喃-2-基氧基)-乙醇(1.25毫升，9.22毫莫耳)處理，接著逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯(1.94毫升，12.29毫莫耳)。然後反應混合物於室溫攪拌1小時。加水(0.5毫升)及混合物於減壓下濃縮。殘餘物於EtOAc(8毫升)中提取及添加環己烷直到氧化三苯基膦已經從溶液中沈澱出。經過濾及濾液於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-100% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈橙/褐色油(2.98克，>100%)。LCMS (方法3)：Rt 3.20 min, m/z 360[MH^+]。

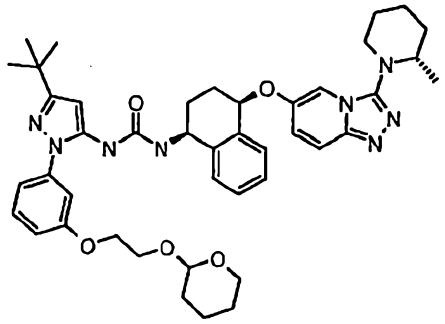
c. (5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物95c)



中間產物95b(2.21克，6.16毫莫耳)於EtOAc(20毫升)之溶液以水性NaOH(1M，11.08毫莫耳)處理，接著以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(1.01毫升，7.39毫莫耳)處理及反應混合物於室溫攪拌1小時。混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)及水(50毫升)。分離各層及水層又以50毫升EtOAc萃取。組合有機層經脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-100% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈深橙色

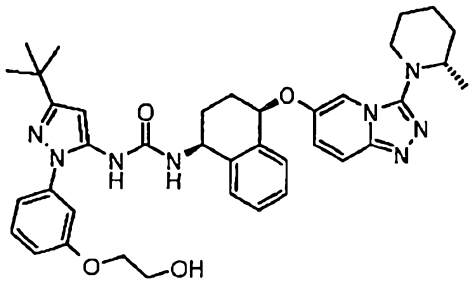
油(2.39克，73%)。LCMS (方法3)：Rt 4.70 min, m/z 534/536 [MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物95d)



中間產物95c(200毫克，0.37毫莫耳)、中間產物81d(141毫克，0.37毫莫耳)及DIPEA(98微升，0.56毫莫耳)於二㗁烷(1.5毫升)之混合物於70℃攪拌20小時。反應混合物冷卻至室溫，以DCM(5毫升)稀釋及以水(2x5毫升)洗滌。有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM純化獲得標題化合物呈黃色玻璃狀物(158毫克，55%)。LCMS (方法3)：Rt 4.25 min, m/z 763[MH^+]。

e. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物95e)



中間產物95d(158毫克，0.21毫莫耳)及對甲苯磺酸吡啶鎓(156毫克，0.62毫莫耳)於甲醇之混合物於45℃加熱18小時。混合物冷卻至室溫及分溶於DCM(5毫升)及飽和水性$NaHCO_3$(5毫升)。分離各層及有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈米色固體(105毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 3.64 min, m/z 679[MH^+]。

f. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例95)

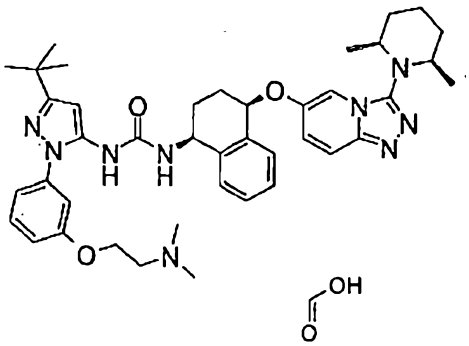
於中間產物95e(105毫克，0.15毫莫耳)及DIPEA(81微升，0.46毫莫耳)於DCM(2毫升)之溶液內添加甲烷磺醯氯(16微升，0.20毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌30分鐘。混合物以DCM(5毫升)稀釋及以水(2x5毫升)洗滌。有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。殘餘物溶解於THF(2毫升)及添加二甲基胺於THF之溶液(2M，1.55毫升)。反應混合物於密封管內於60℃加熱20小時。反應混合物冷卻至室溫及於減壓下

濃縮。殘餘物以乙醚(1毫升)濕磨，所得固體藉MDAP純化獲得標題化合物呈玻璃狀固體(44毫克，40%)。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 706.6[MH^+]。

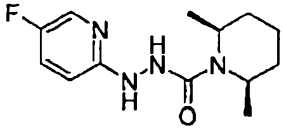
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J 6.7 Hz), 1.28 (9H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.75-1.76 (4H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.66 (2H, t, J 5.8 Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m, 被水遮蔽), 3.27 - 3.35 (1H, m, 被水遮蔽), 4.10 (2H, t, J 5.4 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J 10.0Hz), 7.25-7.43 (5H, m), 7.64 (1H, d, J 10.6 Hz), 7.69 (1H, d, J 1.8 Hz), 8.12 (1H, s).

[實施例96]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



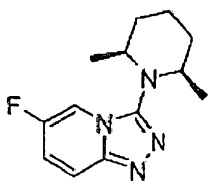
a. 順-2,6-二甲基-哌啶-1-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物96a)



吡啶(2.40毫升，29.7毫莫耳)逐滴添加至三光氣(4.42克，14.9毫莫耳)於DCM(30.0毫升)之冰冷懸浮液。添加順-2,6-二甲基哌啶(2.00毫升，14.9毫莫耳)及反應攪拌3小時，然後逐滴添加HCl(1M水性，30毫升)淬熄。混合物萃取入DCM(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。產物未經純化即用於次一步驟。

順-2,6-二甲基哌啶-胺基甲醯氯(1.79克，10.2毫莫耳)溶解於DCM(90.0毫升)，添加DIPEA(2.42毫升，13.9毫莫耳)，接著添加(5-氟-吡啶-2-基)-肼(WO2010022076，1.18克，9.30毫莫耳)及反應加熱至45℃隔夜。反應經冷卻及淬熄入水中。混合物以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(1.38克，56%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (6H, d, J 7.1 Hz), 1.48-1.90 (6H m), 4.26 (2H, qn, J 6.9 Hz), 6.39 (1H, d, J 2.3 Hz), 6.50 (1H, d, J 2.3 Hz), 6.74 (1H, dd, J 9.0, 3.6 Hz), 7.27 (1H, ddd, J 8.9, 8.0, 2.9 Hz), 8.03 (1H, d, J 2.9 Hz).

b. 3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物96b)

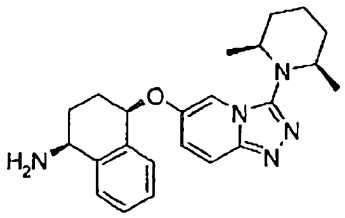


於中間產物96a(1.38克，5.19毫莫耳)於THF(50.0毫升)之冰

冷溶液內循序添加三苯基膦(2.72克，10.4毫莫耳)、Et_3N(2.89毫升，20.8毫莫耳)及六氯乙烷(2.46克，10.4毫莫耳)。移開冷卻浴及反應加熱至55℃隔夜。反應經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌及然後以2M氨於甲醇洗提。殘餘物於減壓下濃縮，然後再度置於反應條件下隔夜。於類似之後續處理後，殘餘物於減壓下濃縮獲得標題化合物(1.03克，80%)。^1H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.68 (6H, d, J 6.2 Hz), 1.36-1.68 (3H m), 1.74-1.90 (3H, m), 3.35 (2H, m), 7.14 (1H, ddd, J 9.8, 7.5, 2.3 Hz), 7.65 (1H, ddd, J 9.9, 4.7, 0.8 Hz), 8.02 (1H, ddd, J 3.2, 2.3, 0.8 Hz).

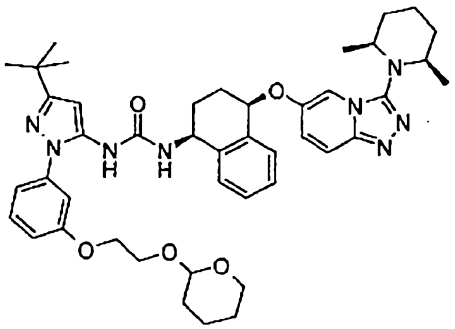
c. (1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物96c)



於氫化鈉(60%於礦油，323毫克，8.06毫莫耳)於DMF(10.0毫升)之懸浮液內添加(1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-酚(329毫克，2.02毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。中間產物96b(500毫克，2.02毫莫耳)添加於DMF(2.00毫升)，及反應加熱至60℃1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M氨

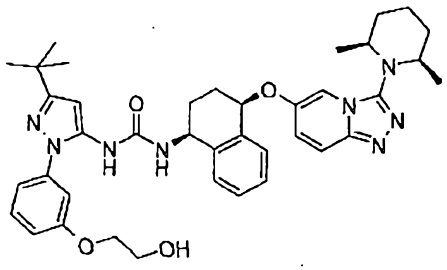
於甲醇洗提。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物(453毫克，57%)。LCMS (方法4)：Rt 2.13 min, m/z 392[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物96d)



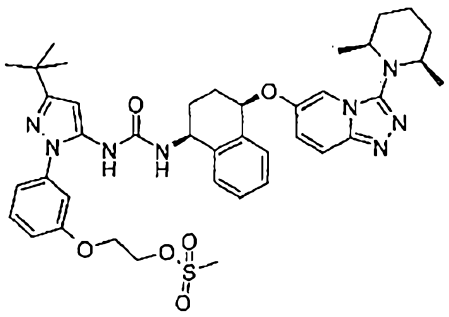
於中間產物96c(100毫克，0.25毫莫耳)於1,4-二噁烷(3.00毫升)之溶液內添加DIPEA(89.0微升，0.51毫莫耳)及中間產物39b(133毫克，0.25毫莫耳)。反應加熱至70℃隔夜然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以EtOAc萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC使用0-8% MeOH於DCM純化獲得標題化合物。LCMS (方法4)：Rt 4.09 min, m/z 777[MH^+]。

e. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物96e)



對甲苯磺酸吡啶鎓(65.0毫克，0.26毫莫耳)添加至中間產物96d於甲醇(2.0毫升)之溶液。反應加熱至60℃歷3.5小時然後冷卻及溶劑體積於減壓下縮小。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以EtOAc萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(89.0毫克，99%)。LCMS (方法4)：Rt 3.49 min, m/z 693 [MH^+]。

f. 甲烷磺酸2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯氧基}-乙基酯(中間產物96f)



甲烷磺醯氯(11.0微升，0.13毫莫耳)添加至中間產物96e(89.0毫克，0.13毫莫耳)及DIPEA(27.0微升，0.15毫莫耳)於DCM(1.5毫升)之冰冷溶液。1小時後添加額外量DIPEA(27.0微升，0.15毫莫耳)及甲烷磺醯氯(11.0微升，0.13

毫莫耳)。又經1小時後，又添加額外量DIPEA(27.0微升，0.15毫莫耳)及甲烷磺醯氯(11.0微升，0.13毫莫耳)。1小時後反應混合物分溶於DCM及水。然後水層以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發獲得標題化合物(100毫克，99%)。LCMS (方法1)：Rt 3.73 min, m/z 771[MH^+]。

g. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例96)

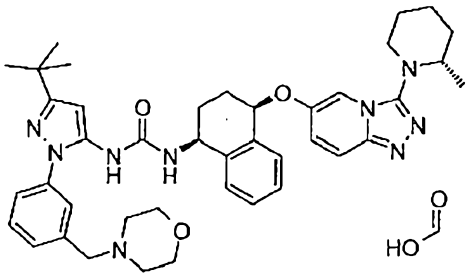
二甲基胺(2M於MeOH，520微升，1.04毫莫耳)添加至中間產物96f(100毫克，0.13毫莫耳)於THF(1.5毫升)之溶液。反應於密封環境下加熱至50℃隔夜。混合物經冷卻及分溶於EtOAc及水。然後水層以EtOAc萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM。進一步藉HPLC純化(C18 X-選擇管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)，獲得標題化合物，凍乾後呈白色粉末(50毫克，54%)。LCMS (方法5)：Rt 3.79 min, m/z 720.5[MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 0.65 (3H, d, J 6.0 Hz), 0.68

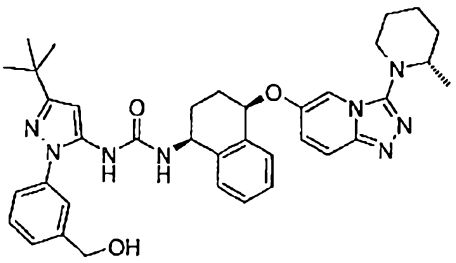
(3H, d, J 6.0 Hz), 1.31 (9H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.73-1.87 (3H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.43 (6H, s), 2.92 (2H, t, J 5.2 Hz), 3.24 (2H, m), 4.18 (2H, t, J 5.3 Hz), 4.90 (1H, dd, J 8.7, 5.8), 5.42 (1H, t, J 8.2), 6.34 (1H, s), 7.02-7.06 (1H, ddd, J 8.5, 2.4, 0.6), 7.08-7.13 (2H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.38-7.44 (1H, t, J 7.8), 7.56-7.60 (1H, dd, J 9.8, 0.7 Hz), 7.86 (1H, d, J 1.8 Hz), 8.45 (0.3H, br s).

[實施例97]

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



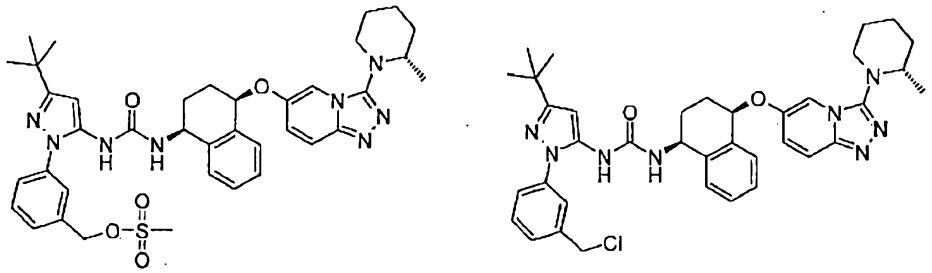
a. 1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物97a)



中間產物29c(177毫克，0.420毫莫耳)、中間產物81d(151毫克，0.400毫莫耳)及DIPEA(0.087毫升，0.50毫莫耳)於無水二噁烷(5毫升)之褐色溶液於100℃攪拌3小時。冷溶液於

減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以DCM(2x10毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下深褐色膠狀物。FCC使用3-8% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈橙色固體(188毫克，72%)。LCMS (方法4)：Rt 3.63 min, m/z 649[MH^+]。

b. 甲烷磺酸3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲基酯及1-[5-第三丁基-2-(3-氯甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(1:1混合物)(中間產物混合物97b)



於中間產物97a(187毫克，0.288毫莫耳)及DIPEA(0.151毫升，0.865毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液內於0℃添加甲烷磺醯氯(0.056毫升，0.721毫莫耳)及所得橙色溶液於0℃攪拌1小時。加水(5毫升)，及混合物經振搖。水層以DCM(5毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物之混合物呈褐色膠狀物。LCMS (方法4)：1:1

之比，Rt 3.87 min, m/z 727[MH^+]及Rt 4.11, m/z 667[MH^+]。

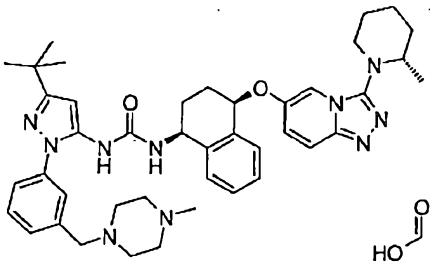
c. 1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例97)

中間產物混合物97b(0.144毫莫耳)及味啉(0.063毫升，0.72毫莫耳)於無水DMF(3毫升)之褐色溶液於75℃攪拌2小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(10毫升)及以DCM(2x10毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。FCC，3-7% MeOH於DCM，獲得淡黃色固體(58.6毫克)。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈淡黃色固體(31毫克，28%)。LCMS (方法5)：Rt 3.59 min, m/z 718.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J 6.3), 1.28 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.75-1.97 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.37 (4H, t, J 4.2), 2.90 (1H, ddd, J 12.2, 9.0, 4.0), 3.15 (1H, dt, J 12.0, 4.2), 3.51 (2H, s), 3.55 (4H, t, J 4.4), 4.82 (1H, td, J 8.6, 5.6), 5.51 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.04 (1H, d, J 8.6), 7.19 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.25-7.29 (2H, m), 7.31-7.48 (6H, m), 7.64 (1H, dd, J 9.8, 0.8), 7.69 (1H, d, J 2.1), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s).

一個1H信號在溶劑峰下方。

[實施例98]

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

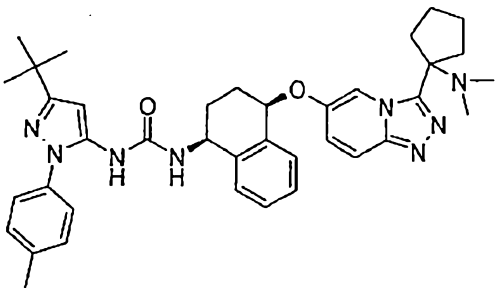


標題化合物係使用實施例97所述之類似程序始於N-甲基哌啡製備。LCMS (方法5)：Rt 3.61 min, m/z 731.6[MH^+]。

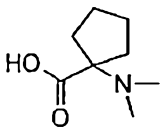
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J 6.3),
1.28 (9H, s), 1.48-1.56 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.75-1.96 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.26-2.43 (8H, m), 2.90 (1H, ddd, J 11.8, 9.2, 4.2), 3.16 (1H, dt, J 12.0, 4.2), 3.28-3.34 (1H, m), 3.50 (2H, s), 4.82 (1H, td, J 8.6, 5.5), 5.52 (1H, t, J 4.3), 6.33 (1H, s), 7.04 (1H, d, J 8.6), 7.19 (1H, dd, J 9.9, 2.2), 7.25-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J 9.8, 0.8), 7.69 (1H, d, J 2.1), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, s).

[實施例99]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-環戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. 1-二甲基胺基-環戊烷羧酸(中間產物99a)

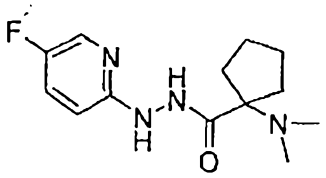


1-胺基-環戊烷羧酸(2.0克，15.5毫莫耳)及甲醛(37%水性溶液，3毫升)於甲酸(4毫升)之溶液於80℃加熱2.5小時。於減壓下濃縮去除揮發物及所得殘餘物載荷至SCX卡匣上。卡

匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提獲得標題化合物(1.82克，75%)。

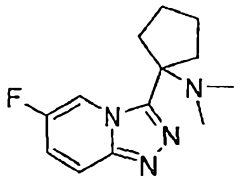
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.71-2.02 (6H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.77 (6H, s).

b. 1-二甲基胺基-環戊烷羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物99b)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(有關參考程序請參見WO2010022076；200毫克，1.57毫莫耳)於DMF(10毫升)之溶液添加中間產物99a(247毫克，1.57毫莫耳)、EDC(333毫克，1.73毫莫耳)及HOBt(21毫克，0.16毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌18小時及然後分溶於EtOAc及水。水相進一步以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用0-8% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，獲得標題化合物(282毫克，67%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.54-1.73 (4H, m), 1.76-2.04 (4H, m), 2.25 (6H, s), 6.46 (1H, s), 6.64 (1H, dd, J = 9.0, 3.5 Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.94 (1H, s).

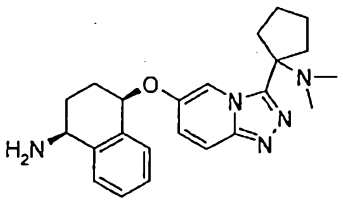
c. [1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-環戊基]-二甲基胺(中間產物99c)



六氯乙烷(503毫克，2.12毫莫耳)於室溫經5分鐘時間分成數份添加至中間產物99b(282毫克，1.06毫莫耳)，三乙基胺(590微升，4.24毫莫耳)及三苯基膦(555毫克，2.12毫莫耳)於THF(11毫升)之經攪拌之混合物內。反應混合物於50℃攪拌2.5小時及然後分溶於EtOAc及水。水相以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC使用SCX-2卡匣純化。卡匣以MeOH洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提獲得標題化合物(207毫克，79%)。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): 1.67-1.78 (4H, m), 2.10-2.22 (8H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 7.15 (1H, ddd, J = 10.0, 7.4, 2.3 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.0, 5.0 Hz), 8.65-8.68 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-環戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物99d)



於氫化鈉(60%於礦油，133毫克，3.34毫莫耳)於DMF(5毫升)之懸浮液內添加中間產物A(136毫克，0.83毫莫耳)及反應混合物攪拌20分鐘。中間產物99c(207毫克，0.83毫莫耳)添加於DMF(3毫升)，及反應混合物加熱至60℃90分鐘。冷卻後反應混合物藉小心添加甲醇淬熄，然後載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產

物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(211毫克，65%)。LCMS (方法4)：Rt 1.49 min, m/z 392[MH^+]。

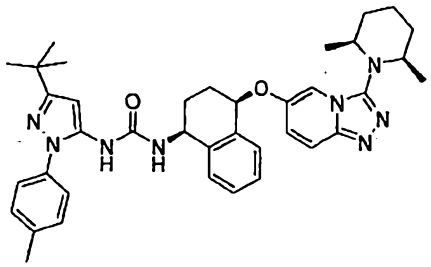
e. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-環戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例99)

中間產物99d(108毫克，0.27毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；105毫克，0.27毫莫耳)與DIPEA(93微升，0.54毫莫耳)於二㗁烷(3毫升)之混合物於60℃攪拌18小時及然後於80℃攪拌4小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及然後倒入水中。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(23毫克，13%)。LCMS (方法5)：Rt 3.90 min, m/z 647[MH^+]。

^1H

NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.34 (9H, s), 1.59-1.85 (4H, m), 1.91-2.15 (3H, m), 2.18 (6H, s), 2.21-2.36 (5H, m), 2.42 (3H, s), 4.91-4.96 (1H, m), 5.34 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.37 (1H, s), 7.22-7.40 (9H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[實施例100]



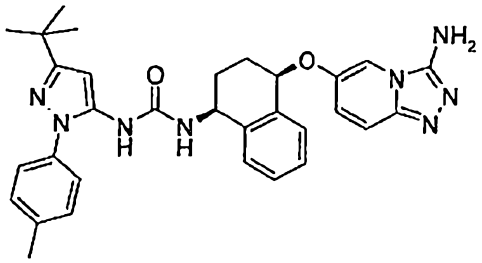
1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

使用實施例3所述之類似程序，始於中間產物96c及(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009)製備標題化合物。LCMS (方法5)：Rt 5.33 min, m/z 647[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.64-0.74 (6H, m), 1.34 (9H, s), 1.41-1.72 (3H, m), 1.75-2.19 (6H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.22-3.35 (2H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.45 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.37 (1H, s), 7.19-7.40 (9H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.9, 0.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.1 Hz).

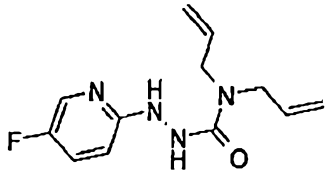
[實施例101]

1-[(1S,4R)-4-(3-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲



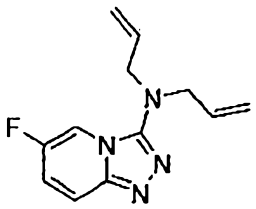
a. 2-(5-氟吡啶-2-基)-N,N-二(丙-2-烯-1-基)肼羧醯胺(中間

產物101a)



於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(有關參考程序請參見WO2010022076；2.54克，20.0毫莫耳)於DCM(150毫升)及DIPEA(3.87克，30.0毫莫耳)之溶液內添加N,N-二-2-丙烯-1-基-胺基甲醯氯(有關參考程序例如請參見Tetrahedron 1996, 52, 13739-13750；4.13克，26.0毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以甲醇(50毫升)稀釋及載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(2.30克，46%)呈黃色固體。LCMS (方法1)：Rt 2.26 min, m/z 251[MH^+]。

b.二烯丙基-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-胺(中間產物101b)

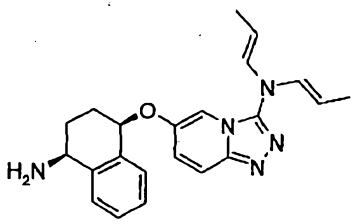


六氯乙烷(4.34克，18.4毫莫耳)於室溫經5分鐘時間分成數份添加至中間產物101a(2.30克，9.2毫莫耳)、三乙基胺(3.71

克，36.8毫莫耳)及三苯基膦(4.82克，18.4毫莫耳)於THF(90毫升)之經攪拌之混合物內。反應混合物於室溫攪拌1小時，然後以甲醇稀釋及藉FCC使用SCX-2卡匣純化。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮。所得殘餘物接受如下純化程序；FCC於二氧化矽純化(0-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM)，然後SCX-2卡匣(如前述條件)及最終進一步於二氧化矽FCC(0-2% MeOH於EtOAc)獲得標題化合物(1.34克，62%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.87 (4H, d, J = 6.2 Hz), 5.16-5.35 (4H, m), 5.85-6.02 (2H, m), 7.11 (1H, ddd, J = 10.0, 7.6, 2.3 Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m).

c. [6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-貳-((E)-丙烯基)-胺(中間產物101c)



於氫化鈉(40%於礦油，690毫克，17.31毫莫耳)於DMF(20毫升)之懸浮液內添加中間產物A(1.12克，6.92莫耳)及反應混合物於室溫攪拌20分鐘。中間產物101b(1.34克，5.77毫莫耳)添加於DMF(20毫升)，及反應混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物藉小心添加甲醇淬熄，然後載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純

化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(1.33克，61%)呈橙色膠狀物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92-1.13 (1H, m), 1.39 (6H, dd, J = 7.2, 1.7 Hz), 1.82-2.16 (4H, m), 2.26-2.38 (1H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.99-5.10 (2H, m), 5.18 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.10 (2H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.25-7.44 (3H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.57-7.66 (2H, m).

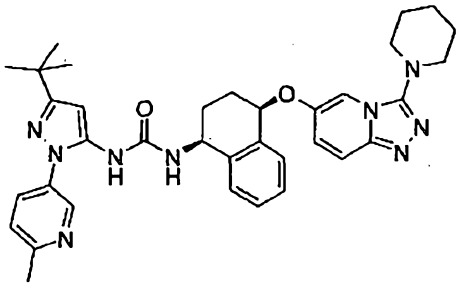
d. 1-[(1S,4R)-4-(3-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲(實施例101)

中間產物101c(1.33克，3.54毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；2.0克，4.96毫莫耳)及DIPEA(1.82克，14.16毫莫耳)於DMF(20毫升)之混合物於室溫攪拌20小時。反應混合物以甲醇稀釋及載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著從5% MeOH於DCM(添加數滴環己烷以開始再結晶)再結晶獲得標題化合物(760毫克，39%)呈灰白色粉塵。LCMS(方法5)：Rt 3.81 min, m/z 551[MH^+]。

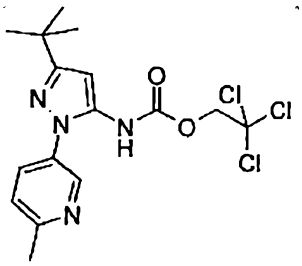
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.34 (9H, s), 1.86-2.08 (2H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.42 (3H, s), 4.89-4.96 (1H, m), 5.32 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.37 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 10.0, 2.1 Hz), 7.23-7.44 (9H, m), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[實施例102]

1-[5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-噠啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



a. [5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物102a)



於5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基胺(有關參考程序例如參見WO2003072569；833毫克，3.62毫莫耳)於NaOH(1M於水，5.4毫升，4.4毫莫耳)與EtOAc(5毫升)之混合物內添加氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(548微升，3.98毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌1小時。添加額外NaOH(1M於水，5.4毫升)及氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(548微升)及於室溫持續攪拌1小時。添加額外NaOH(1M於水，5.4毫升)及氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(548微升)及於室溫持續攪拌2小時。添加額外NaOH(1M於水，10.8毫升)及氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯

(1.10毫升)及於室溫持續攪拌24小時。水層以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用10-50% EtOAc於環己烷之梯度，獲得標題化合物(550毫克，37%)呈白色泡沫體。LCMS (方法3)：Rt 3.87 min, m/z 405[MH^+]。

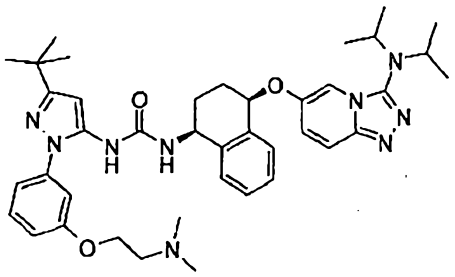
b. 1-[5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例102)

中間產物102a(84毫克，0.206毫莫耳)，中間產物3c(75毫克，0.206毫莫耳)及DIPEA(45微升，0.258毫莫耳)於二㗁烷(3毫升)之混合物於65℃攪拌16小時。冷卻後，於減壓下濃縮揮發物及所得殘餘物分溶於水及DCM。有機層經由分離器相乾燥及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用2-7% MeOH於DCM接著HPLC(XBridge C18管柱，25-75% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)，獲得標題化合物(41毫克，32%)呈白色固體。LCMS (方法5)：Rt 4.06 min, m/z 620[MH^+]。H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.77 (4H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 1.96-2.20 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.13 (4H, t, J = 5.2 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.54 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.35 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.23-7.43 (5H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 8.18 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.6 Hz).

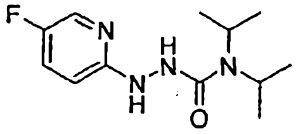
[實施例103]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡

唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

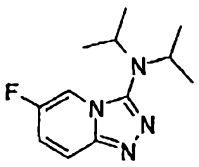


a. 2-(5-氟吡啶-2-基)-N,N-二(丙-2-基)肼羧醯胺(中間產物103a)



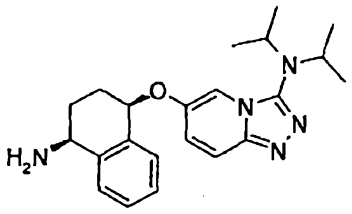
於(5-氟-吡啶-2-基)-肼(有關參考程序請參見WO2010022076；200毫克，1.57毫莫耳)於DCM(15毫升)之溶液內添加三乙基胺(328微升，2.35毫莫耳)接著添加N,N-二異丙基胺基甲醯氯(282毫克，1.73毫莫耳)。反應混合物於45℃加熱4小時，然後倒入水中及以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽上藉FCC純化，使用0-100% EtOAc於環己烷梯度獲得標題化合物(200毫克，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (12H, d, J = 6.8 Hz), 3.80-4.03 (2H, m), 6.17 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.67-6.81 (1H, m), 7.24-7.36-(1H, m), 8.02 (1H, d, J = 3.0 Hz).

b. (6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-二異丙基-胺(中間產物103b)



標題化合物係使用中間產物99c所述之類似程序始於中間產物103a製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.09 (12H, d, J = 6.5 Hz), 3.60-3.79 (2H, m), 7.11-7.24 (1H, m), 7.44-7.62 (1H, m), 7.98-8.05 (1H, m).

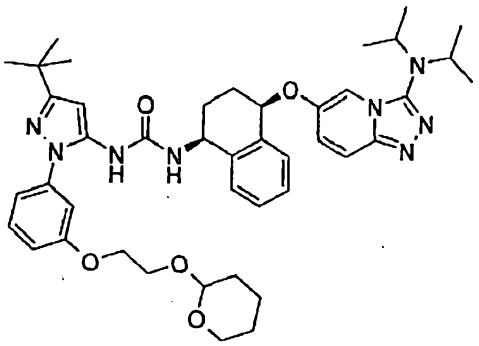
c. [6-((1R,4S)-4-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基]-二異丙基-胺(中間產物103c)



於氫化鈉(60%於礦油，136毫克，3.39毫莫耳)於DMF(5毫升)之懸浮液內添加中間產物A(138毫克，0.85毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌15分鐘。中間產物103b(200毫克，0.85毫莫耳)添加於DMF(3毫升)，及反應混合物於60℃加熱1小時。反應混合物藉小心添加甲醇淬熄，然後載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(220毫克，68%)。LCMS (方法4)：Rt 2.07 min, m/z 380[MH^+]。

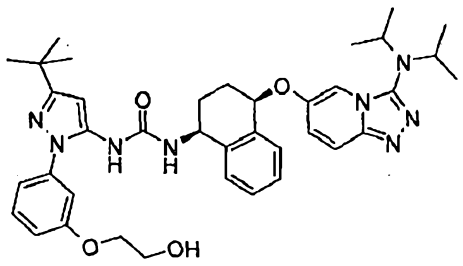
d. 1-(5-第三-丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-

苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物103d)



標題化合物係使用中間產物95d所述類似程序始於中間產物103c及中間產物95c製備。LCMS (方法4)：Rt 3.92 min, m/z 765[MH^+]。

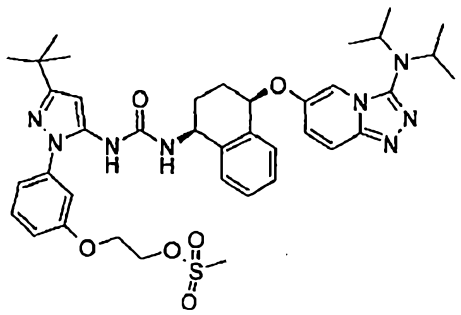
e. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物103e)



於中間產物103d(100毫克，0.13毫莫耳)於甲醇(2毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(65毫克，0.26毫莫耳)及反應混合物加熱至回流溫度歷3小時。於減壓下濃縮揮發物及所得殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，

獲得標題化合物(97毫克，99%)。LCMS (方法2)：Rt 3.39 min, m/z 681[MH^+]。

f.甲烷磺酸2-[3-(3-第三-丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-苯氧基]-乙基酯(中間產物103f)



於中間產物103e(97毫克，0.13毫莫耳)於DCM(2毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(58微升，0.32毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(22微升，0.27毫莫耳)。反應混合物攪拌2小時然後分溶於DCM及水。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(130毫克，定量產率)。LCMS (方法1)：Rt 3.69 min, m/z 759[MH^+]。

g. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例103)

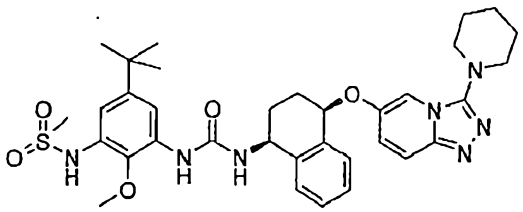
於中間產物103f(130毫克，0.13毫莫耳)於THF(1.5毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，520微升，1.04毫莫耳)。反應混合物於50℃加熱18小時，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯

及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著HPLC(C18X-選擇管柱，10-98% MeCN於水，0.1% HCO_2H梯度)，獲得標題化合物(37毫克，40%)。LCMS (方法5)：Rt 3.70 min, m/z 708[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

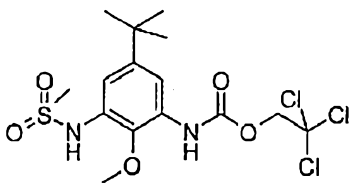
1.05 (12H, dd, J = 6.4, 1.8 Hz), 1.33 (9H, s), 21.89-2.30 (4H, m), 2.43 (6H, s), 2.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.62-3.74 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.88-4.97 (1H, m), 5.42 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.37 (1H, s), 7.04-7.13 (3H, m), 7.19-7.34 (5H, m), 7.44 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[實施例104]

N-(5-第三丁基-2-甲氧基-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-苯基)甲烷磺醯胺



a. (5-第三丁基-3-甲烷磺醯基胺基-2-甲氧基-苯基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物104a)



NaOH(199毫克，4.97毫莫耳)添加至N-[3-胺基-5-(1,1-二甲基乙基)-2-甲氧基苯基]-甲烷磺醯胺(參考程序例如參見

WO2010026096；500毫克，1.84毫莫耳)之冰浴冷卻溶液內。去除冰浴及出現反應物的完全溶解。添加氯甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(380微升，2.76毫莫耳)及反應混合物溫熱至室溫及攪拌90分鐘。反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用0-60% EtOAc於環己烷梯度，獲得標題化合物(620毫克，75%)呈白色固體。LCMS (方法1)：Rt 3.98 min, m/z 445, 447, 449[MH^+]。

b. N-(5-第三丁基-2-甲氧基-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-苯基)甲烷磺醯胺(實施例104)

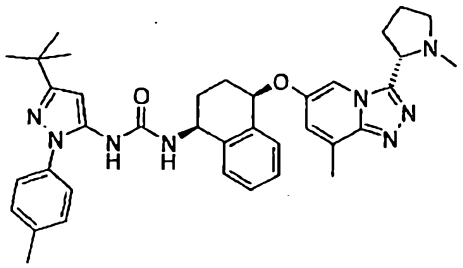
中間產物3c(50毫克，0.14毫莫耳)、中間產物104a(62毫克，0.14毫莫耳)及DIPEA(48微升，0.27毫莫耳)於二㗁烷(1.5毫升)之混合物於70℃攪拌18小時及然後於80℃攪拌48小時。反應混合物以EtOAc稀釋及然後倒入水中。水相以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用1-8% MeOH於DCM之梯度，接著HPLC(C18X-選擇管柱，10-98% MeCN於水，0.1% HCO_2H梯度)，獲得標題化合物(19毫克，21%)。LCMS (方法5)：Rt 4.47 min, m/z 662[MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, d_6-

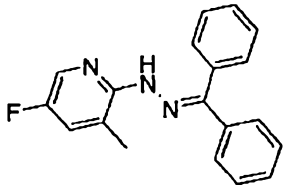
DMSO): 1.25 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 1.69-1.78 (4H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 1.98-2.24 (3H, m), 3.05 (3H, s), 3.15 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.69 (3H, s), 4.87-4.96 (1H, m), 5.59 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 6.7 Hz), 7.35-7.45 (4H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[實施例105]

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



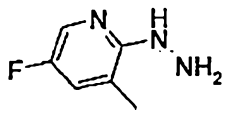
a. N-亞二苯甲基-N'-(5-氟-3-甲基-吡啶-2-基)-肼(中間產物105a)



2-溴-5-氟-3-甲基-吡啶(190毫克，1.0毫莫耳)、亞二苯甲基-肼(216毫克，1.1毫莫耳)、苯基二羥硼酸(5 mol%，6毫克)及第三丁氧化鉀(157毫克，1.4毫莫耳)於無水甲苯(6毫升)之混合物使用氬氣流除氣，以$Pd(OAc)_2$(2 mol%，5毫克)及外消旋(1,1'-聯萘-2,2'-二基)貳(二苯基膦)(2 mol%，12毫克)處理及於80℃攪拌1小時。冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸

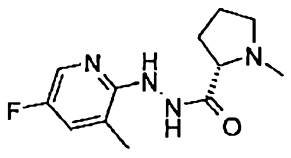
乙酯稀釋及以水洗滌，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物於二氧化矽藉FCC純化，使用1-10% MeOH於DCM梯度，接著100% DCM，獲得標題化合物(196毫克，64%)。LCMS (方法4)：Rt 3.44 min, m/z 306[MH^+]。

b. (5-氟-3-甲基-吡啶-2-基)-肼(中間產物105b)



中間產物105a(194毫克，0.635毫莫耳)於甲苯(13毫升)之溶液使用HCl(37%，3.5毫升)處理及於110℃加熱1.5小時。冷卻至室溫後，反應混合物以水稀釋及以甲苯萃取(3次)。水層冷卻至0℃，以5N NaOH中和及以DCM萃取(3次)。組合有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(78毫克，86%)呈銀/綠色固體。LCMS (方法4)：Rt 0.29 min, m/z 142[MH^+]。

c. (S)-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸N'-(5-氟-3-甲基-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物105c)

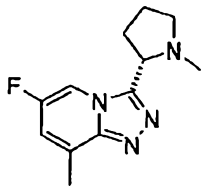


中間產物105b(76毫克，0.537毫莫耳)、(S)-1-甲基-吡咯啶-2-羧酸(55毫克，0.72毫莫耳)及HOBT(8毫克，0.72毫莫耳)於無水DCM(5毫升)之溶液以EDC(138毫克，0.717毫莫耳)

處理及於室溫於氮氣環境下攪拌18小時。反應混合物以DCM稀釋及以鹽水洗滌。有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(76毫克，56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.74-2.05 (3H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.34-2.46 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.02-3.12 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.08-7.18 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.52 (1H, br s).

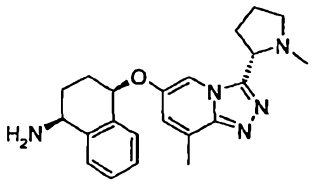
d. 6-氟-8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物105d)



六氯乙烷(141毫克，0.587毫莫耳)於室溫分成數份添加至中間產物105c(74毫克，0.293毫莫耳)、三乙基胺(166微升，1.17毫莫耳)及三苯基膦(154毫克，0587毫莫耳)於THF(5毫升)之經攪拌之混合物內。反應混合物於80℃攪拌2小時，然後冷卻至室溫及過濾。濾液於減壓下濃縮及所得殘餘物藉SCX卡匣純化。卡匣以10% MeOH於DCM洗滌及產物以10% (2M NH_3於MeOH)於DCM洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-10% MeOH於DCM之梯度，獲得標題化合物(59毫克，86%)呈無色油。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.88-2.12 (3H, m), 2.15-2.53 (5H, m), 2.69 (3H, s), 3.28 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.01-4.15 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (1H, s).

e. (1S,4R)-4-[8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物105e)



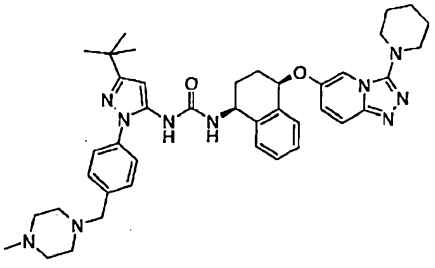
中間產物A(44毫克，0.267毫莫耳)及氫化鈉(60%於礦油，29毫克，0.729毫莫耳)於無水DMF(1毫升)之混合物於室溫於氬氣環境下攪拌20分鐘。於反應混合物內添加中間產物105d(57毫克，0.243毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之溶液及於60℃持續攪拌2.5小時。冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋及倒入冰水中。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉SCX卡匣純化，以10% MeOH於DCM洗滌卡匣及以10%(2M NH_3於MeOH)於DCM洗提產物，然後藉FCC於二氧化矽純化，使用10% MeOH於DCM，接著10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(53毫克，58%)。LCMS (方法1)：Rt 0.38, 1.54 min, m/z 378[MH^+]。

f. 1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例105)

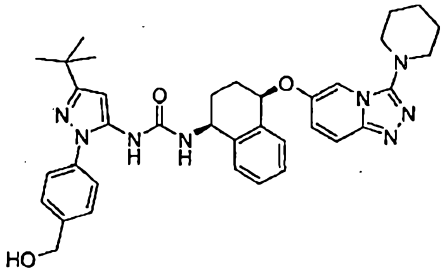
中間產物105e(53毫克，0.14毫莫耳)、(5-第三-丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009；67毫克，0.168毫莫耳)及DIPEA(49微升，0.28毫莫耳)於DMF(2毫升)之混合物於100℃於氬氣環境下攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以鹽水洗滌。有機層經脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-100% EtOAc於環己烷梯度接著為10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度。含產物之洗提分於減壓下濃縮，及所得殘餘物藉HPLC純化(C18 Phenomenex Gemini管柱，5-98% MeCN於H_2O梯度，0.1% NH_4OH梯度)，獲得標題化合物(52毫克，74%)。LCMS (方法5)：Rt 3.76 min, m/z 633 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.23 (9H, s), 1.75-2.30 (13H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.19 (1H, br s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.30-5.38 (1H, m), 6.28 (1H, s), 7.03-7.11 (2H, m), 7.20-7.36 (8H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s).

[實施例106]

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

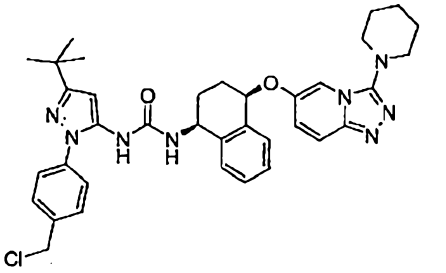


a. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物106a)



中間產物3c(100毫克，0.28毫莫耳)、中間產物33a(116毫克，0.28毫莫耳)及DIPEA(96微升，0.55毫莫耳)於二噁烷(3毫升)之混合物於80℃攪拌16小時。冷卻後，反應混合物分溶於水與乙酸乙酯。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-10% MeOH於DCM梯度獲得標題化合物(156毫克，88%)。LCMS (方法4)：Rt 3.07 min, m/z 635[MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(4-氯甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物106b)



於中間產物106a(150毫克，0.25毫莫耳)於DCM(3毫升)之

冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(107微升，0.61毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(29微升，0.37毫莫耳)。反應混合物攪拌2小時。溫熱至室溫後，添加額外量DIPEA(65微升)及甲烷磺醯氯(30微升)及持續攪拌2小時。反應混合物分溶於DCM及水。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.59 min, m/z 653[MH^+]。

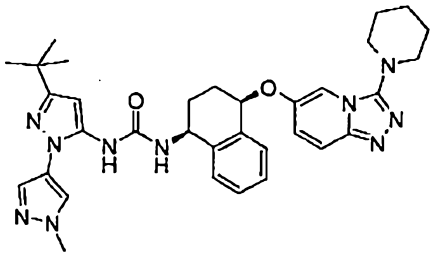
c. 1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例106)

於中間產物106b(0.25毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加DIPEA(130微升，0.75毫莫耳)，接著添加N-甲基哌啡(83微升，0.75毫莫耳)。反應混合物於密封管內加熱至50℃18小時，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度接著為HPLC(C18X-選擇管柱，10-98%梯度MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)，獲得標題化合物(13毫克，7%)。LCMS (方法5)：Rt 3.44 min, m/z 717 [MH^+]。^1H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 1.68-1.77 (4H, m),

1.79-1.95 (2H, m), 1.98-2.19 (5H, m), 2.22-2.46 (8H, m), 3.14 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.49 (2H, s), 4.76-4.85 (1H, m), 5.54 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.25-7.47 (8H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.11 (1H, s).

[實施例107]



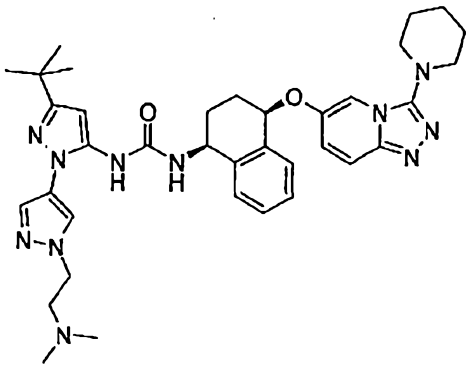
1-(3-第三丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲

於中間產物3c(100毫克，0.27毫莫耳)於二噁烷(3毫升)之溶液內添加DIPEA(90微升，0.55毫莫耳)接著添加(3-第三丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(參考程序參見例如US6492529；109毫克，0.27毫莫耳)。反應混合物加熱至60℃18小時，然後冷卻及倒入水中。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM梯度接著為MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(100毫克，61%)。LCMS (方法5)：Rt 4.05 min, m/z 609[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

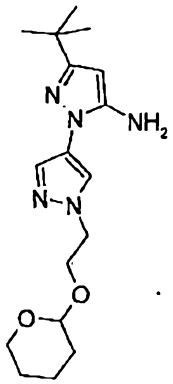
DMSO): 1.24 (9H, s), 1.54-1.66 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 1.81-2.18 (4H, m), 3.13 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.86 (3H, s), 4.78-4.87 (1H, m), 5.55 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.26 (1H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.25-7.41 (4H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.98-8.02 (2H, m).

[實施例108]

1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



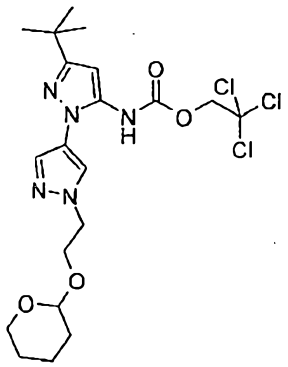
a. 3-第三丁基-1'-[2-(四氫-脒喃-2-基氧基)-乙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基胺(中間產物108a)



於4-碘-1-[2-(四氫-脒喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑(參考程序請參見例如WO2010139731；1.54克，4.81毫莫耳)、5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基胺(668毫克，4.81毫莫耳)、碘化銅

(I)(45毫克，0.24毫莫耳)及碳酸鉀(1.39克，10.1毫莫耳)之混合物添加先前藉使用氬氣流除氣的甲苯溶液(5毫升)。然後添加(R,R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-環己烷二胺(151微升，0.96毫莫耳)及反應混合物於150℃於微波照射下加熱2.5小時。粗產物反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷純化，獲得標題化合物(1.29克，81%)。LCMS (方法1)：Rt 2.31 min, m/z 334[MH^+]。

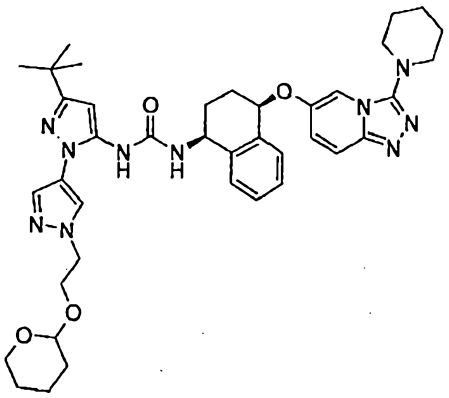
b. {3-第三丁基-1'-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物108b)



於中間產物108a(1.29克，3.87毫莫耳)於水(5毫升)及乙酸乙酯(13毫升)之混合物內添加NaOH(310毫克，7.74毫莫耳)。攪拌10分鐘後，添加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(640微升，4.65毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌1小時。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減

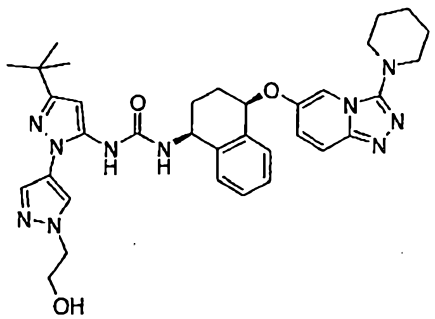
壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-75%乙酸乙酯於環己烷純化，獲得標題化合物(1.24克，63%)。LCMS (方法4)：Rt 3.92 min, m/z 508, 510[MH^+]。

c. 1-{3-第三丁基-1'-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物108c)



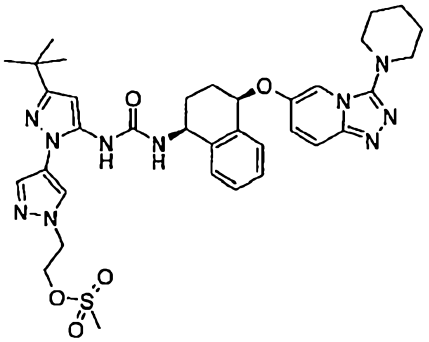
標題化合物係使用中間產物106a所述類似程序始於中間產物3c及中間產物108b製備。LCMS (方法4)：Rt 3.27 min, m/z 723.5[MH^+]。

d. 1-[3-第三丁基-1'-(2-羥基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物108d)



於中間產物108c(170毫克，0.23毫莫耳)於MeOH(2.5毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(118毫克，0.47毫莫耳)及反應混合物於60℃加熱2小時。所得混合物倒入水中及添加飽和水性$NaHCO_3$溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM純化，獲得標題化合物(105毫克，72%)。LCMS (方法1)：Rt 2.96 min, m/z 639[MH^+]。

e.甲烷磺酸2-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-[1,4']聯吡唑基-1'-基)-乙基酯(中間產物108e)



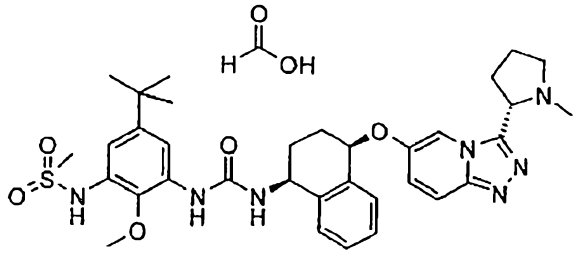
於中間產物108d(105毫克，0.16莫耳)於DCM(2毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(43微升，0.25毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(15微升，0.20毫莫耳)。反應混合物攪拌2小時然後以水淬熄。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.09 min, m/z 717[MH^+]。

f. 1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-脒啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例108)

於中間產物108e(0.20毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，0.8毫升，1.6毫莫耳)及於室溫持續攪拌48小時。粗反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度，接著藉MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(20毫克，15%)。LCMS (方法5)：Rt 3.34 min, m/z 666[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.24 (9H, s), 1.54-1.65 (2H, m), 1.67-1.77 (4H, m), 1.81-2.13 (4H, m), 2.16 (6H, s), 2.67 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.13 (4H, t, J = 5.3 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.79-4.87 (1H, m), 5.55 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.26 (1H, s), 7.11-7.19 (2H, m), 7.26-7.41 (4H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.99-8.05 (2H, m).

[實施例109]



N-[5-第三丁基-2-甲氧基-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-苯基]甲烷磺醯胺甲酸鹽

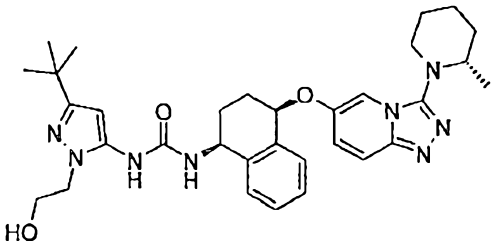
中間產物5c(122毫克，0.33毫莫耳)、中間產物104a(150

毫克，0.33毫莫耳)及DIPEA(87微升，0.50毫莫耳)於二噁烷(2毫升)之混合物於60℃攪拌18小時及然後於85℃攪拌48小時。於減壓下濃縮揮發物，所得殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(88毫克，40%)。LCMS (方法5)：Rt 3.41 min, m/z 662[MH^+]。^1H

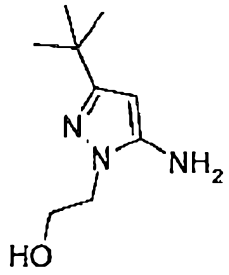
NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.24 (9H, s), 1.81-2.27 (10H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.11-3.18 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.99 (1H, t, J = 8.3 Hz), 4.83-4.99 (1H, m), 5.43 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.25-7.44 (7H, m), 7.76 (1H, d, J = 10.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[實施例110]

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



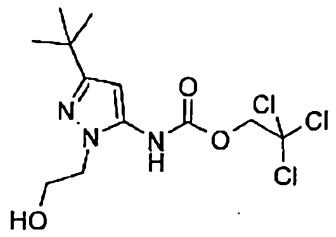
a. 2-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-乙醇(中間產物110a)



2H-肼基-乙醇(2.98毫升，44.0毫莫耳)添加至4,4-二甲基-3-側氧基-戊腈(5.0克，40.0毫莫耳)於乙醇(IMS等級，40毫升)

於室溫之經攪拌之溶液，接著添加濃鹽酸(0.4毫升)。反應混合物於回流溫度加熱18小時，然後冷卻及於減壓下濃縮。所得殘餘物以戊烷濕磨獲得標題化合物(7.4克，定量產率)呈黃色固體。LCMS (方法3)：Rt 0.81 min, m/z 184[MH^+]。

b. [5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物110b)



氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(3.24毫升，23.5毫莫耳)以5分鐘時間逐滴添加至中間產物110a(4.11克，22.4毫莫耳)於NaOH(1M於水，33.6毫升，33.6毫莫耳)及EtOAc(35毫升)於0℃於氬氣環境下冷卻之溶液內。反應混合物於室溫攪拌5小時。添加額外量氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(462微升)及於室溫持續攪拌16小時。添加額外量NaOH(1M於水，15毫升)及氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(462微升)及於室溫持續攪拌1小時。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。所得殘餘物溶解於環己烷(100毫升)及任其放置5日。所得懸浮液經過濾及藉過濾收集固體，以額外量環己烷洗滌獲得標題化合物(3.64克，45%)呈白色固體。濾液於減壓下濃縮及所得殘餘物二氧化矽藉FCC純化，使用50%乙酸乙酯於環己烷之混合物，然後分溶

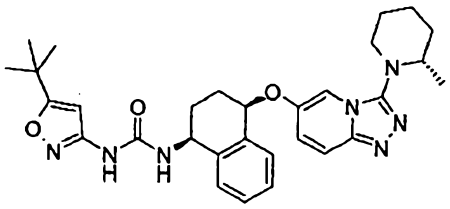
於DCM及水。有機層通過相分離器乾燥及於減壓下濃縮，獲得額外標題化合物(1.43克，18%)呈橙色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 3.72 min, m/z 358[MH^+]。

c. 1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例110)

中間產物110b(143毫克，0.40毫莫耳)、中間產物81d(1151毫克，0.40毫莫耳)及DIPEA(82微升，0.50毫莫耳)於二㗁烷(5毫升)之混合物於100℃攪拌4小時。冷卻後，反應混合物於減壓下濃縮，然後分溶於水及DCM。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌，經由相分離器乾燥及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用3-15% MeOH於DCM梯度接著為MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(36毫克，15%)呈玻璃狀白色固體。LCMS (方法5)：Rt 4.02 min, m/z 587[MH^+]。^{1}H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (9H, s), 1.44-1.57 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.88-2.22 (4H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.82-4.91 (1H, m), 5.00 (1H, br s), 5.54 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.07 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19-8.23 (1H, m).

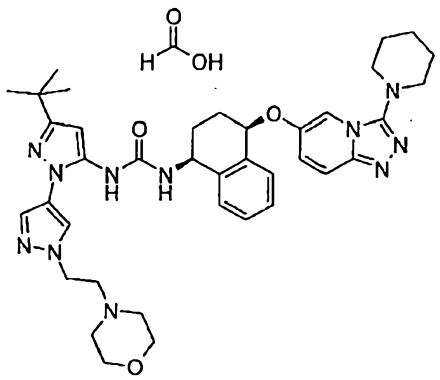
[實施例111]



1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

標題化合物係使用實施例110步驟c所述之類似程序始於中間產物81d及(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(參考程序請參見WO2006091671)製備。LCMS(方法5)：Rt 4.67 min, m/z 544[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.44-1.57 (2H, m), 1.60-1.73 (2H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 1.88-2.22 (4H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 5.54 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.40 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.10 Hz), 9.31 (1H, s).

[實施例112]

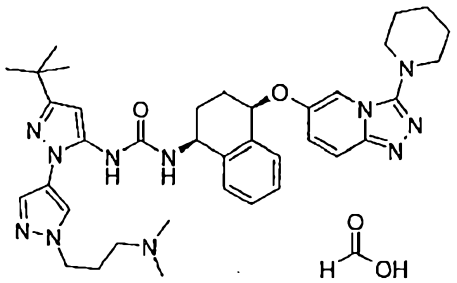


1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲甲酸鹽

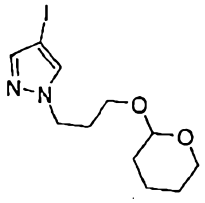
標題化合物係使用實施例108所述的類似程序始於中間產物108e及味啉製備。LCMS (方法5)：Rt 3.37 min, m/z 708[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.24 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m),1.79- 2.19 (4H, m), 2.41 (4H, d, J = 4.7 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.13 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.78-4.87 (1H, m), 5.55 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.25 (1H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.25-7.41 (4H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.16 (1H, s).

[實施例113]

1-[3-第三丁基-1'-(3-二甲基胺基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲甲酸鹽



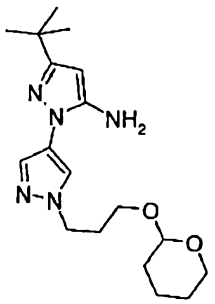
a. 4-碘-1-[3-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙基]-1H-吡唑(中間產物113a)



於4-碘-1H-吡唑(2.0克，10.3毫莫耳)及Cs_2CO_3(5.04克，15.5毫莫耳)於MeCN(28毫升)之混合物內添加2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃(1.84毫升，10.8毫莫耳)及混合物攪拌隔夜。粗

反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-80%乙酸乙酯於環己烷純化，獲得標題化合物(2.95克，81%)。^{1}H NMR(300) MHz, $CDCl_3$): 150-1.58 (4H, m), 1.65-1.90 (2H, m), 2.12 (2H, qn, J = 6.4 Hz), 3.35 (1H, dt, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.46-3.54 (1H, m), 3.73 (1H, dt, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.80-3.88 (1H, m), 4.26 (2H, td, J = 6.9, 1.5 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.5, 3.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s).

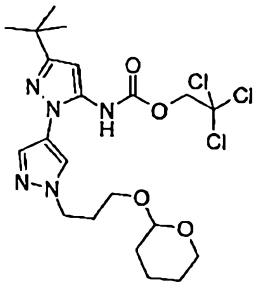
b. 3-第三丁基-1'-[3-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基胺(中間產物113b)



於中間產物113a(1.50克，4.46毫莫耳)、5-第三丁基-2H-吡唑-3-基胺(620毫克，4.46毫莫耳)、碘化銅(I)(42毫克，0.22毫莫耳)及K_2CO_3(1.29克，9.37毫莫耳)之混合物內添加甲苯溶液(4.6毫升)，事先使用氬氣流除氣。然後添加(R,R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-環己烷二胺(141微升，0.89毫莫耳)及反應混合物於140℃於微波照射下加熱2.5小時。粗產物反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷純化，獲

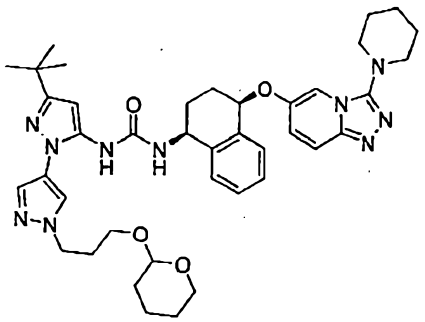
得標題化合物(1.14克，73%)。LCMS (方法4)：Rt 2.34 min, m/z 348[MH^+]。

c. {3-第三丁基-1'-[3-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物113c)



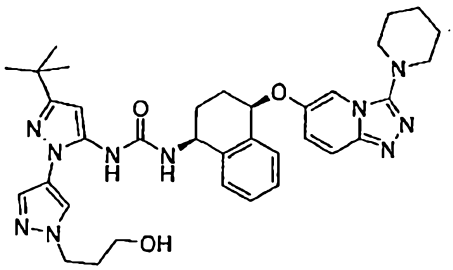
於中間產物113b(1.14克，3.28毫莫耳)於水(6毫升)及乙酸乙酯(12毫升)之混合物內添加NaOH(263毫克，6.57毫莫耳)。攪拌10分鐘後，添加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(543微升，3.94毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌1小時。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷純化，獲得標題化合物(1.57克，91%)。LCMS (方法4)：Rt 3.99 min, m/z 522, 524[MH^+]。

d. 1-{3-第三丁基-1'-[3-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙基]-1'H-[1,4']聯吡唑-5-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物113d)



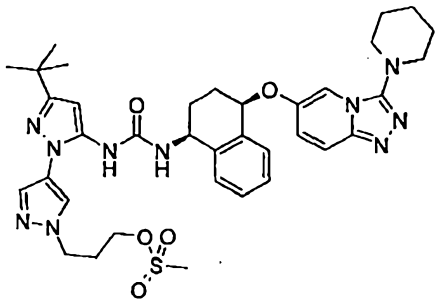
標題化合物係使用中間產物106a所述類似程序始於中間產物3c及中間產物113c製備。LCMS (方法4)：Rt 3.34 min, m/z 737[MH^+]。

e. 1-[3-第三丁基-1'-(3-羥基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物113e)



於中間產物113d(263毫克，0.36毫莫耳)於MeOH(2.5毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(179毫克，0.71毫莫耳)及反應混合物於60℃加熱3小時。所得混合物倒入水中及添加飽和水性$NaHCO_3$溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用3-10% MeOH於DCM純化，獲得標題化合物(163毫克，70%)。LCMS (方法4)：Rt 3.00 min, m/z 653[MH^+]。

f. 甲烷磺酸3-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-[1,4']聯吡唑基-1'-基)-丙基酯(中間產物113f)



於中間產物113e(163毫克，0.25莫耳)於DCM(3毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(174微升，1.0毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(39微升，0.50毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時然後以水淬熄。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.12 min, m/z 731[MH^+]。

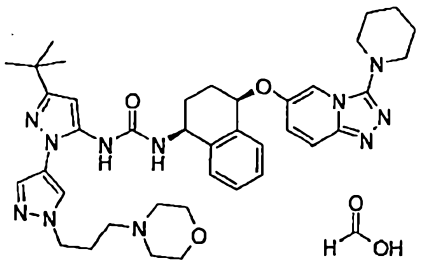
g. 1-[3-第三丁基-1'-(3-二甲基胺基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲甲酸鹽(實施例113)

於中間產物113f(0.125毫莫耳)於THF(1.5毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，0.5毫升，1.0毫莫耳)及於50℃攪拌24小時。粗反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純

化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度，接著藉MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(10毫克，12%)。LCMS(方法5)：Rt 3.36 min, m/z 680[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO)： 1.21 (9H, s), 1.54 - 1.65 (2H, m), 1.67-1.77 (4H, m), 1.81-1.95 (4H, m), 1.99-2.07 (4H, m) 2.08 (6H, s), 2.16 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.10 (4H, t, J = 5.2 Hz), 4.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.79 (1H, td, J = 8.4, 5.5 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.21 (1H, s), 7.09-7.14 (2H, m), 7.22-7.37 (4H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.97-8.01 (2H, m), 8.22 (0.4H, br s).

[實施例114]



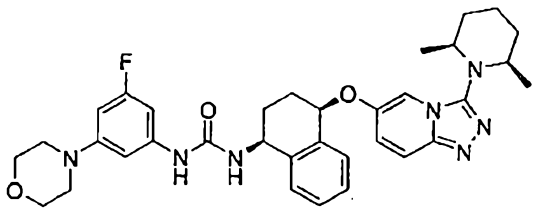
1-[3-第三丁基-1'-(3-味啉-4-基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲甲酸鹽

標題化合物係使用實施例113所述之類似程序始於中間產物113f及味啉製備。LCMS (方法5)：Rt 3.36 min, m/z 722[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.20

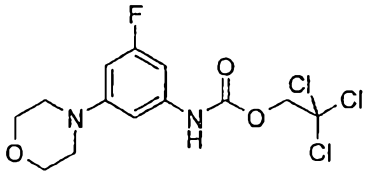
(9H, s), 1.54-1.60 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.98-2.10 (4H, m) 2.22 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.24-2.30 (4H, m), 3.10 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.50 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.09 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.79 (1H, td, J = 8.4, 5.5 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.21 (1H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.36 (4H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.97-8.01 (2H, m), 8.22 (0.3H, br s).

[實施例115]

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-(3-氟-5-味啉-4-基-苯基)-脲



a. (3-氟-5-味啉-4-基-苯基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物115a)



氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(1.05毫升，7.65毫莫耳)添加至3-氟-5-味啉-4-基苯胺(參考程序請參見EP1102743；1.0克，5.10毫莫耳)及三乙基胺(1.77毫升，10.2毫莫耳)於THF(25毫升)之冰冷溶液內。反應混合物於室溫攪拌1.5小時，然後以水淬熄。水層以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(1.89克，99%)呈澄清油。LCMS (方法3)：Rt 3.75 min, m/z 371, 373[MH^+]。

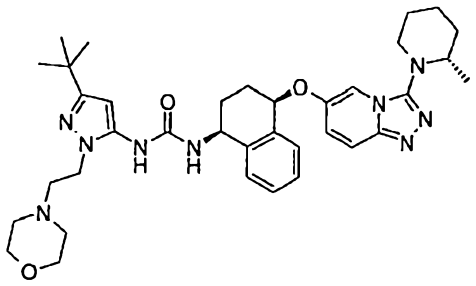
b. 1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-(3-氟-5-味啉-4-基-苯基)-脲(實施例115)

標題化合物係使用實施例99所述之類似程序始於中間產

物96c及中間產物115a製備。LCMS (方法5)：Rt 4.70 min, m/z 614[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO):

0.55 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35-1.53 (3H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.72-1.78 (1H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.08-3.20 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.80-4.88 (1H, td, J = 8.7, 5.5 Hz), 5.50 (1H; t, J = 4.0 Hz), 6.31 (1H, dt, J = 12.4, 2.0 Hz), 6.68 (1H, br s), 6.71 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.81 (1H, dt, J = 11.3, 1.9 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.8, 0.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, s).

[實施例116]

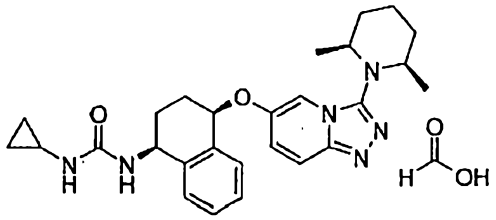


1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

實施例110(80毫克，0.136毫莫耳)、DIPEA(71微升，0.409毫莫耳)及甲烷磺醯氯(26微升，0.34毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液於室溫攪拌90分鐘。添加額外DIPEA(71微升)及甲烷磺醯氯(26微升)及持續攪拌1小時。加水(1毫升)及添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及反應混合物激烈攪拌30分鐘。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層通過相分離器乾燥及於減壓下濃縮。所得殘餘物溶解於DMF(2毫升)及味啉(36微升，0.41毫莫耳)及於75℃加熱18小時。冷卻後，於減壓下濃縮

揮發物，所得殘餘物載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮，及所得殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(23毫克，26%)呈白色固體。LCMS (方法5)：Rt 3.48 min, m/z 656[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (9H, s), 1.46-1.58 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.02-2.24 (2H, m), 2.35-2.43 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.55 (4H, t, J = 4.5 Hz), 4.01 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.82-4.92 (1H, m), 5.51-5.57 (1H, m), 6.04 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.27-7.42 (4H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.72 (1H, s), 8.37-8.45 (1H, m).

[實施例117]

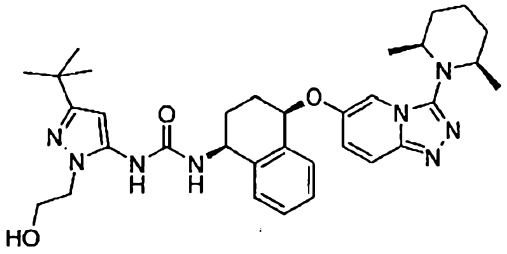


1-環丙基-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

標題化合物係使用實施例99所述之類似程序，始於中間產物96c及環丙基胺基甲酸4-硝基苯基酯(參考程序請參見WO2007/72158)製備。LCMS (方法5)：Rt 4.70 min, m/z 614[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.31-0.35 (2H, m),

0.52-0.60 (8H, m), 1.33-1.56 (3H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.73-1.88 (3H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 4.78 (1H, td, J = 8.6, 6.8 Hz), 5.47 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.12 (0.6H, br s).

[實施例118]



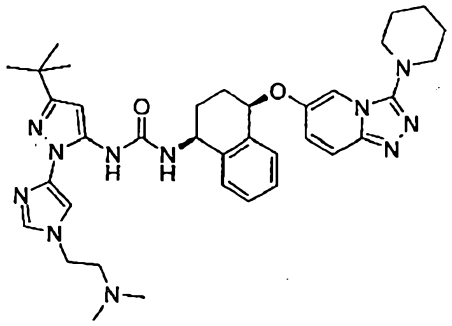
1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

中間產物96c(160毫克，0.41毫莫耳)、中間產物110b(142毫克，0.41毫莫耳)及DIPEA(142微升，0.82毫莫耳)於二噁烷(5毫升)之混合物於80℃攪拌隔夜。反應混合物分溶於水及DCM。水相以EtOAc萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-8% MeOH於DCM梯度接著為MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(86毫克，32%)呈玻璃狀白色固體。LCMS (方法5)：Rt 4.32 min, m/z 601[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.17 (9H, s), 1.35-1.55 (3H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 3.62 (2H, br s), 3.90 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.7 Hz), 4.92-4.98 (1H, br s), 5.50 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.02 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.7, 0.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.14 (1H, s).

[實施例119]

1-{5-第三丁基-2-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲



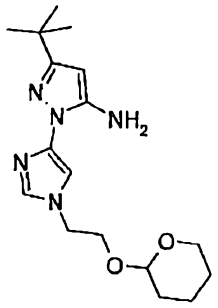
a. 4-碘-1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑及5-碘-1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑(中間產物119a)



於4-碘-1H-吡唑(1.0克，5.13毫莫耳)及氫氧化鈉(226毫克，5.64毫莫耳)於DMF(10毫升)之冰冷混合物內添加2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃(1.18毫升，5.64毫莫耳)及混合物攪拌隔夜。粗反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。

組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用20-100%乙酸乙酯於環己烷梯度純化，獲得標題化合物(1.50克，91%)呈幾何異構物之2:1混合物。LCMS (方法4)：Rt 2.03 min, m/z 323 [MH^+]。

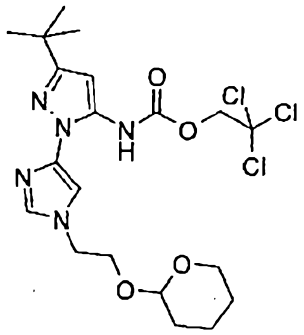
b. 5-第三丁基-2-{1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑-4-基}-2H-吡唑-3-基胺(中間產物119b)



於中間產物119a(1.50克，4.66毫莫耳)、5-第三丁基-2H-吡唑-3-基胺(648毫克，4.66毫莫耳)、碘化銅(I)(44毫克，0.23毫莫耳)及K_2CO_3(1.35克，9.78毫莫耳)之混合物內添加甲苯溶液(10毫升)，事先使用氬氣流除氣。然後添加(R,R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-環己烷二胺(147微升，0.93毫莫耳)及反應混合物於150℃於微波照射下加熱3小時。粗產物反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷純化，獲得產物包含標題化合物(550毫克)混合未反應的5-碘-1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑異構物。LCMS

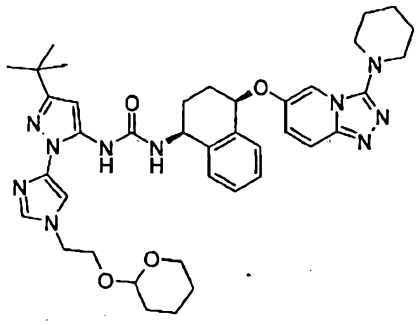
(方法4)：Rt 2.32 min, m/z 334[MH^+]。

c. (5-第三丁基-2-{1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑-4-基}-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物119c)



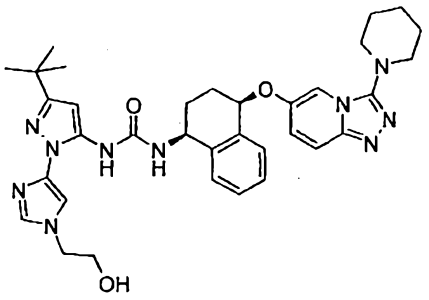
於中間產物119b(550毫克)於水(3毫升)及乙酸乙酯(6毫升)之混合物內添加NaOH(132毫克，3.30毫莫耳)。攪拌10分鐘後，添加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(273微升，1.98毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌2小時。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-80%乙酸乙酯於環己烷梯度，獲得標題化合物(175毫克)。LCMS (方法4)：Rt 4.54 min, m/z 508, 510[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-{1-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1H-咪唑-4-基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物119d)



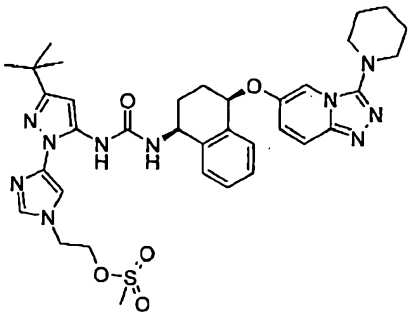
標題化合物係使用中間產物106a所述類似程序始於中間產物3c及中間產物119c製備。LCMS (方法4)：Rt 5.52 min, m/z 723[MH^+]。

e. 1-{5-第三丁基-2-[1-(2-羥基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-脲啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(中間產物119e)



於中間產物119d(135毫克，0.19毫莫耳)於MeOH(2毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(94毫克，0.37毫莫耳)及反應混合物於60℃加熱3小時。所得混合物倒入水中及添加飽和水性$NaHCO_3$溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用2-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物(65毫克，53%)。LCMS (方法4)：Rt 2.96 min, m/z 639[MH^+]。

f. 甲烷磺酸2-[4-(3-第三丁基-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-吡唑-1-基)-咪唑-1-基]-乙基酯(中間產物119f)



於中間產物119e(65毫克，0.10莫耳)於DCM(1.5毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(71微升，0.41毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(16微升，0.20毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時然後以水淬熄。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.23 min, m/z 717[MH^+]。

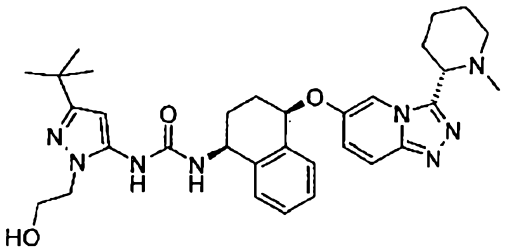
g. 1-{5-第三丁基-2-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲(實施例119)

於中間產物119f(0.10毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，0.4毫升，0.8毫莫耳)及於50℃攪拌24小時。粗反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，

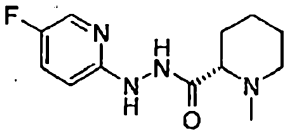
使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度，接著HPLC(XBridge C18管柱，30-98% MeCN於H_2O，0.1% NH_4OH)純化，獲得標題化合物(12毫克，18%)。LCMS (方法5)：Rt 3.43 min, m/z 666[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.21 (9H, s), 1.54-1.60 (2H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.95-2.05 (1H, m) 2.13 (6H, s), 2.13-2.16 (1H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.10 (4H, t, J = 5.2 Hz), 4.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.86 (1H, td, J = 8.4, 5.5 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.32 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 10.0, 1.9 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.63 (1H, br s).

[實施例120]

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



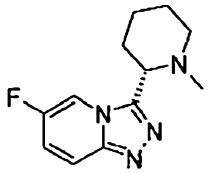
a. (S)-1-甲基-哌啶-2-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物120a)



於(S)-1-甲基-哌啶-2-羧酸(250毫克，1.74毫莫耳)及(5-氟-吡啶-2-基)-肼(244毫克，1.92毫莫耳)於DCM(20毫升)之溶液內添加HATU(790毫克，2.09毫莫耳)及DIPEA(606微升，3.48

毫莫耳)及反應攪拌18小時。然後反應加熱至45℃1小時，然後冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(272毫克，62%)。LCMS (方法4)：Rt 0.87 min, m/z 253[MH^+]。

b. 6-氟-3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物120b)

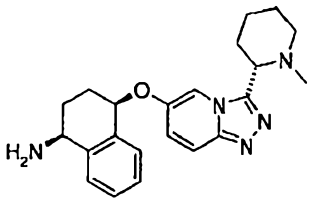


六氯乙烷(505毫克，2.14毫莫耳)於室溫經5分鐘時間分成數份添加至中間產物120a(270毫克，1.07毫莫耳)、三乙基胺(595微升，4.28毫莫耳)及三苯基膦(560毫克，2.14毫莫耳)於THF(10毫升)之經攪拌之混合物內。反應混合物攪拌1.5小時，然後以甲醇稀釋及載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-8% [2M NH_3於MeOH]於EtOAc梯度，獲得標題化合物(105毫克，42%)。

^{1}H NMR (400 MHz,
$CDCl_3$): 1.34-1.51 (1H, m), 1.62-1.92 (5H, m), 2.00 (3H, s), 2.20 (1H, td, J = 11.4, 3.7 Hz), 3.06 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 10.9, 3.3 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 9.8, 7.6, 2.3 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 9.9, 5.0, 0.7 Hz), 8.75-7.79 (1H, m).

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物120c)



於氫化鈉(60%於礦油，54毫克，1.34毫莫耳)於DMF(1毫升)之懸浮液內添加中間產物A(88毫克，0.54莫耳)及反應混合物攪拌20分鐘。中間產物120b(105毫克，0.45毫莫耳)添加於DMF(1毫升)，及反應混合物於60℃攪拌90分鐘。冷卻後，反應混合物藉小心添加甲醇淬熄，然後載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。含產物之洗提分於減壓下濃縮及所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(77毫克，45%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.38-1.51 (1H, m), 1.52-1.90 (6H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.04-2.15 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.3, 3.2 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 7.9, 5.1 Hz), 5.23 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.9, 0.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.2 Hz).

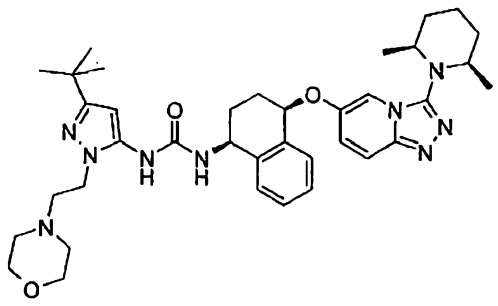
d. 1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例120)

中間產物120c(35毫克，0.10毫莫耳)、中間產物110b(54

毫克，0.15毫莫耳)及DIPEA(53微升，0.30毫莫耳)及二噁烷(1毫升)之混合物於50℃攪拌隔夜。冷卻後，反應混合物載荷至SCX卡匣。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-8% MeOH於DCM梯度，接著MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(4毫克，7%)呈玻璃狀白色固體。LCMS (方法5)：Rt 3.02 min, m/z 586[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD): 1.20-1.30 (2H, m), 1.25 (9H, s), 1.40-1.52 (1H, m), 1.63-1.83 (3H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.06-2.20 (3H, m), 2.24 (1H, td, J = 11.7, 3.1 Hz), 2.31-2.38 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.98 (1H, dd, J = 8.1, 6.5 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.12 (1H, s), 7.24 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.9, 0.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.9 Hz).

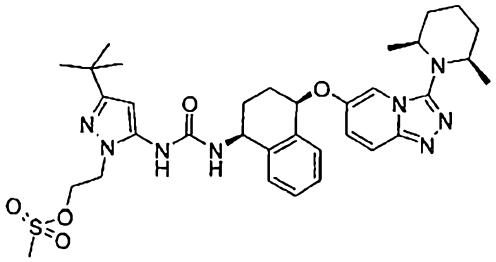
[實施例121]

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a.甲烷磺酸2-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-乙基酯(中間產

物121a)



於實施例118(43毫克，0.07毫莫耳)於DCM(1.5毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(49微升，0.18毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(11微升，0.11毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.38 min, m/z 679[MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例121)

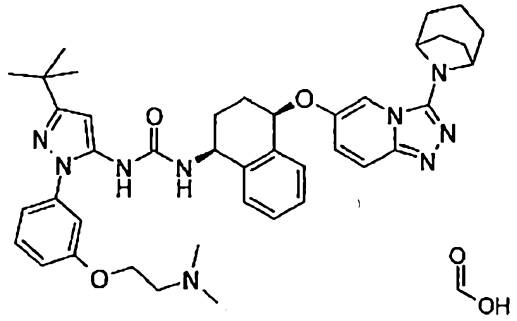
於中間產物121a(0.07毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加DIPEA(50微升，0.29毫莫耳)及味啉(25微升，0.29毫莫耳)，反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水層以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯

度，接著MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(19毫克，39%)。LCMS (方法5)：Rt 3.65 min, m/z 670[MH^+]。

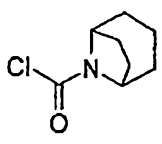
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.56 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.59 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.16 (9H, s), 1.37-1.55 (3H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.34 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.09-3.19 (2H, m), 3.50 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.7 Hz), 5.50 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.99 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.7, 0.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, s).

[實施例122]

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲甲酸鹽



a. 8-吖-二環[3.2.1]辛烷-8-甲醯氯(中間產物122a)

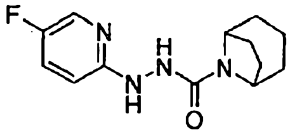


於8-吖-二環[3.2.1]辛烷(295毫克，2.00毫莫耳)及吡啶(486微升，6.02毫莫耳)於DCM(10毫升)之冷(10℃)溶液內分成數份添加三光氣(595毫克，2.00毫莫耳)。讓反應達到室溫及攪

拌隔夜。混合物以HCl(1M水性，10毫升)淬熄及攪拌30分鐘。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以HCl(1M水性)洗滌、鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(244毫克，70%)。^{1}H

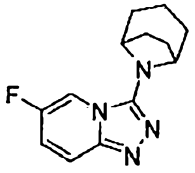
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46-1.70 (4H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 4.39-4.44 (2H, m).

b. 8-吖-二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物122b)



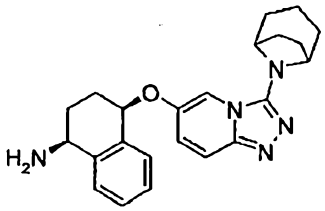
於中間產物122a(240毫克，1.38毫莫耳)及(5-氟-吡啶-2-基)-肼(176毫克，1.38毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液內添加DIPEA(721微升，4.15毫莫耳)及反應攪拌5日。然後反應分溶於DCM及水。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM梯度獲得標題化合物(170毫克，47%)。LCMS (方法3)：Rt 2.31 min, m/z 265[MH^+]。

c. 3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物122c)



六氯乙烷(296毫克，1.25莫耳)於室溫經5分鐘時間分成數份添加至中間產物122b(165毫克，0.62毫莫耳)、三乙基胺(350微升，2.50毫莫耳)及三苯基膦(327毫克，1.25毫莫耳)於THF(10毫升)之經攪拌之混合物內。反應混合物攪拌3.5小時，及然後加熱至60℃隔夜。溫度升高至70℃5日，然後冷卻及於減壓下濃縮。殘餘物於二噁烷提取及以六氯乙烷(150毫克，0.63毫莫耳)及三乙基胺(200微升，1.43毫莫耳)於115℃再度處理隔夜。混合物經冷卻及於減壓下濃縮。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX卡匣上。卡匣以甲醇洗滌及產物以2M NH_3於MeOH洗提及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(117毫克，76%)。LCMS (方法3)：Rt 2.88 min, m/z 247[MH^+]。

d. (1S,4R)-4-[3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物122d)



於氫化鈉(60%於礦油，51毫克，1.3毫莫耳)於DMF(1.5毫升)之懸浮液內添加中間產物A(73毫克，0.45莫耳)接著添加122c(110毫克，0.45毫莫耳)，及反應混合物於60℃攪拌1小時。冷卻後，反應混合物藉小心添加氯化銨(飽和水性)淬

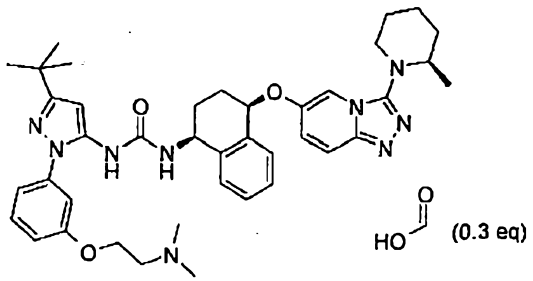
熄，及水相以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度獲得標題化合物(98毫克，56%)。LCMS (方法3)：Rt 2.26 min, m/z 390[MH^+]。

e. 1-{(1S,4R)-4-[3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲甲酸鹽(實施例122)

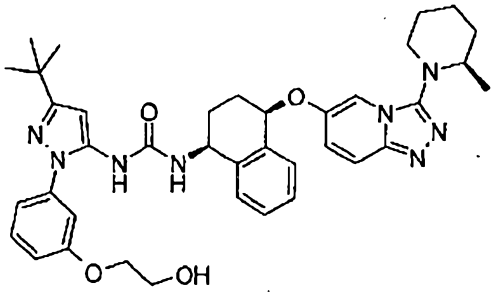
標題化合物係遵照實施例95所述程序使用中間產物95c及中間產物122d製備。LCMS (方法5)：Rt 3.55 min, m/z 318.5[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.27 (9H, s), 1.46-1.58 (3H, m), 1.63-1.79 (3H, m), 1.87-2.16 (8H, m), 2.19 (6H, s), 2.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.99 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.81 (1H, m), 5.52 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.05-7.17 (4H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.19 (1H, s).

[實施例123]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽



a. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物123a)



標題化合物係使用對中間產物95e製備所述之類似程序從(R)-2-甲基哌啶製備。LCMS (方法3)：Rt 3.63 min, m/z 679[MH^+]。

b. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽(實施例123)

於中間產物123a(108毫克，0.159毫莫耳)及DIPEA(0.083毫升，0.48毫莫耳)於DCM(4毫升)之溶液內添加甲烷磺醯氯(36.5毫克，0.318毫莫耳)及所得黃色溶液於室溫攪拌20分鐘。加水(2毫升)及添加飽和水性碳酸氫鈉溶液(2毫升)，然

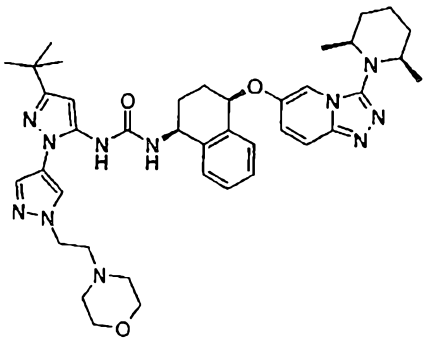
後以DCM(4毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下黃色固體。

固體溶解於THF(2毫升)，然後加入二甲基胺(2M於THF，1.6毫升，3.2毫莫耳)，及混合物於密封瓶內於60℃攪拌18小時。冷溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(1毫升)，施用至SCX-2卡匣(5克)，以甲醇(20毫升)洗滌及以2M NH_3於MeOH(20毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得玻璃狀白色固體(98毫克)。MDAP(方法7)獲得淡黃色固體(63毫克)。藉HPLC額外純化(Gemini C18，15-65% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20 min，x2)獲得標題化合物呈白色固體(18.6毫克，17%)。LCMS(方法5)：Rt 3.62 min, m/z 706.6[MH^+]。

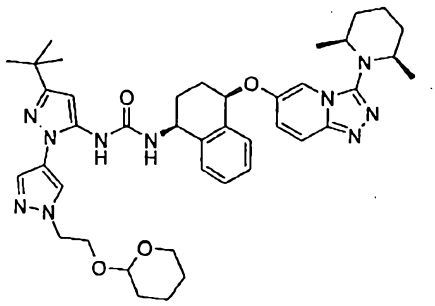
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.88 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.48-1.56 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.76-1.96 (4H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.95 (1H, ddd, J = 12.2, 8.1, 4.8 Hz), 3.18 (1H, dt, J = 12.1, 4.3 Hz), 3.26-3.29 (1H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.81 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.53 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.31 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.09 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.25-7.41 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (0.3H, s).

[實施例124]

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



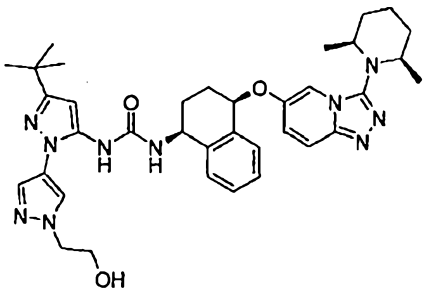
a. 1-{3-第三丁基-1'-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物124a)



於中間產物96c(200毫克，0.51毫莫耳)，中間產物108b(261毫克，0.51毫莫耳)及DIPEA(178微升，1.02毫莫耳)於二噁烷(5毫升)之混合物於80℃攪拌隔夜。冷卻後，反應混合物分溶於水及DCM。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-10% MeOH於DCM梯度獲得標題化合物(364毫克，95%)呈玻璃狀白色固體。LCMS (方法4)：Rt 3.69 min, m/z 751[MH^+]。

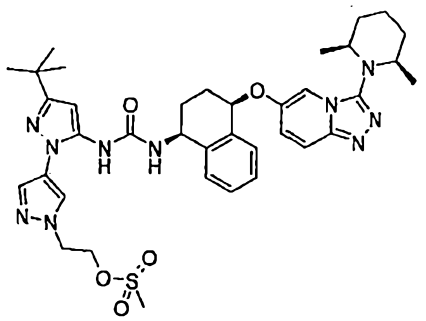
b. 1-[3-第三丁基-1'-(2-羥基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物124b)



於中間產物124a(239毫克，0.32毫莫耳)於MeOH(3.5毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(160毫克，0.64毫莫耳)及反應混合物於60℃加熱3小時。所得混合物倒入水中及添加飽和水性$NaHCO_3$溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用3-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物(174毫克，82%)。LCMS (方法4)：Rt 3.22 min, m/z 667[MH^+]。

c.甲烷磺酸2-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-[1,4']聯吡唑-1'-基]-乙基酯(中間產物124c)



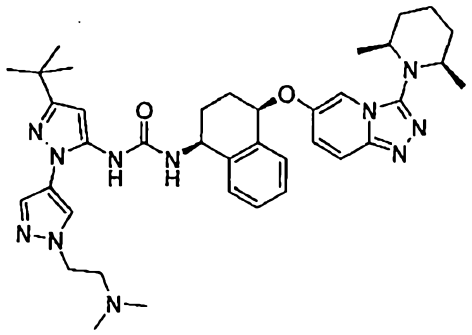
於中間產物124b(174毫克，0.26莫耳)於DCM(3毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(182微升，1.0毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯(41微升，0.52毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時然後以水淬熄。水層以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.47 min, m/z 746[MH^+]。

d. 1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例124)

於中間產物124c(0.13毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加DIPEA(90微升，0.52毫莫耳)及味啉(45微升，0.52毫莫耳)及反應50℃攪拌24小時。粗反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度，接著藉MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(26毫克，26%)。LCMS (方法5)：Rt 3.70 min, m/z 736[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) : 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.20 (9H, s), 1.34-1.54 3H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.08-3.18 (2H, m), 3.49 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.80 (1H, dt, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.49 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.22 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.14 (0.6H, br s).

[實施例125]



1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

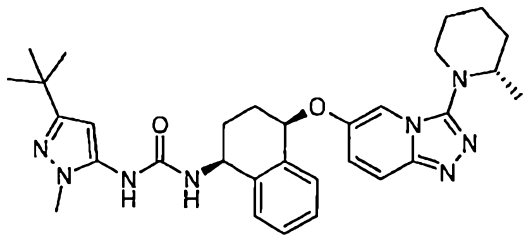
於中間產物124c(0.13毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，1.3毫升，2.6毫莫耳)及反應50℃攪拌24小時。粗反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用2-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM梯度，接著藉MDAP(方法7)

純化，獲得標題化合物(26毫克，29%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 694[MH^+]。

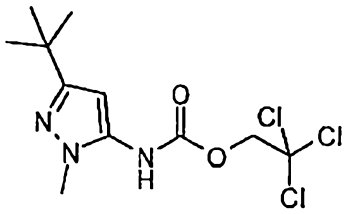
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.20 (9H, s), 1.34-1.54 3H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.23 (6H, br s), 2.77 (2H, br s), 3.08-3.18 (2H, m), 4.22 (2H, br s), 4.80 (1H, dt, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.49 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.22 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s).

[實施例126]

1-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. (5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物126a)



5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(0.5克，3.26毫莫耳)於乙酸乙酯(10毫升)之溶液以水性NaOH(1M，5.87毫莫耳)處理，接著以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.54毫升，3.92毫莫

耳)處理及反應混合物於室溫攪拌1小時。混合物分溶於乙酸乙酯(10毫升)及水(2x10毫升)。有機層經脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-100%乙酸乙酯於環己烷獲得標題化合物呈淡橙色膠狀物(0.915克，86%)。LCMS (方法3)：Rt 3.88 min, m/z 328/330[MH^+]。

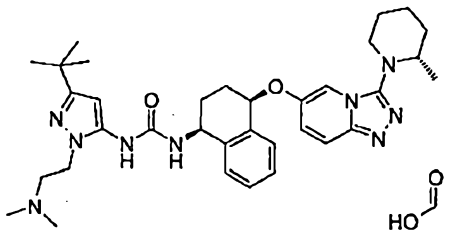
b. 1-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例126)

中間產物126a(70毫克，0.21毫莫耳)、中間產物81d(80毫克，0.21毫莫耳)及DIPEA(55微升，0.32毫莫耳)於二㗁烷(1毫升)之溶液於70℃加熱18小時。混合物以乙醚(1毫升)濕磨及所得固體藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈玻璃狀固體(25毫克，21%)。LCMS (方法5)：Rt 4.19 min, m/z 557.3[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.20 (9H, s), 1.44-1.57 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m,), 3.39 (1H, m, 被水遮蔽), 3.57 (3H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 5.54 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.02 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.8 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.7, 1.0 Hz), 7.70-7.73(1H, m), 8.28 (1H, s).

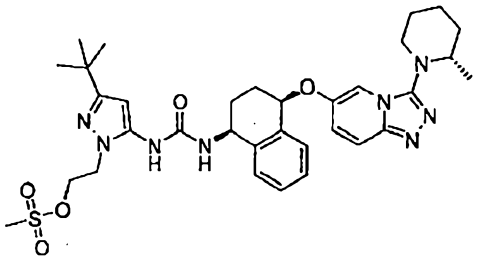
[實施例127]

1-[5-第三丁基-2-(2-二甲基胺基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



a. 甲烷磺酸2-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-乙基酯(中間產物127a)



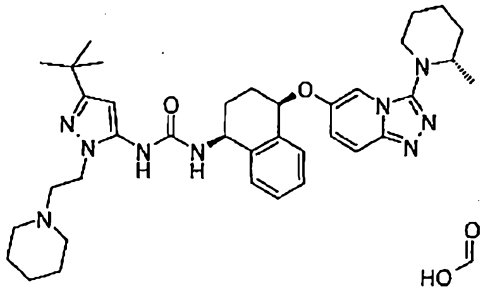
於實施例110(176毫克，0.300毫莫耳)及DIPEA(0.157毫升，0.900毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液內於0℃添加甲烷磺醯氯(0.047毫升，0.600毫莫耳)及所得橙色溶液於0℃攪拌30分鐘。加水(2毫升)及飽和水性碳酸氫鈉溶液(2毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(5毫升)萃取然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈黃色膠狀物(199毫克，100%)。LCMS (方法3)：Rt 3.59 min, m/z 665[MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(2-二甲基胺基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例127)

中間產物127a(0.100毫莫耳)及二甲基胺(2M於THF，1.0毫升，2.0毫莫耳)於THF(1毫升)之黃色溶液於密封小瓶內於60℃攪拌16小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇(15毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(15毫升)洗提；於減壓下濃縮留下黃色薄膜。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈灰白色固體(42毫克，62%)。LCMS (方法5)：Rt 3.43 min, m/z 614.4[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.91 (1H, ddd, J = 12.2, 9.2, 4.0 Hz), 3.17 (1H, dt, J = 12.2, 4.3 Hz), 3.28-3.36 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.87 (1H, td, J = 8.5, 6.2 Hz), 5.53 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.03 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.3, 2.0 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.17 (1.4H, s), 8.48 (1H, s).

[實施例128]



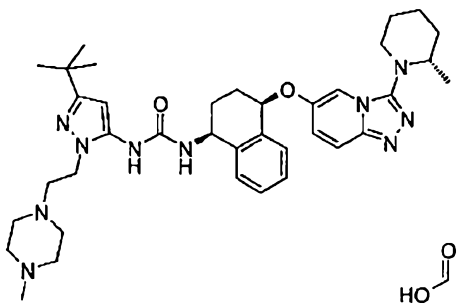
1-[5-第三丁基-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物127a(0.100毫莫耳)及哌啶(0.049毫升，0.50毫莫

耳)於無水DMF(2毫升)之黃色溶液於75℃攪拌2.5小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(2克)及以甲醇(20毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(15毫升)洗提；於減壓下濃縮留下黃色固體。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈灰白色固體(37毫克，52%)。LCMS(方法5)：Rt 3.68 min, m/z 654.5[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.20 (9H, s), 1.33-1.38 (2H, m), 1.45-1.55 (6H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.40 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91 (1H, ddd, J = 12.2, 9.2, 4.2 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.0, 4.3 Hz), 3.32 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.87 (1H, td, J = 8.5, 5.7 Hz), 5.54 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.04 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.16 (1.4H, s), 8.29 (1H, s).

[實施例129]



1-{5-第三丁基-2-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

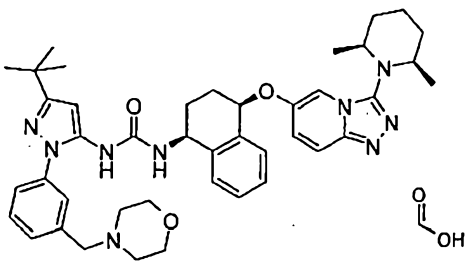
中間產物127a(0.100毫莫耳)及N-甲基哌啡(0.056毫升，

0.50毫莫耳)於無水DMF(2毫升)之黃色溶液於75℃攪拌2.5小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(2毫升)，施用至SCX-2卡匣(5克)及以甲醇(20毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(15毫升)洗提；於減壓下濃縮留下橙色固體。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈灰白色固體(12毫克，17%)。LCMS (方法5)：Rt 3.36 min, m/z 669.5[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.20 (9H, s), 1.49-1.56 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.14-2.21 (1H, m), 2.29 (4H, br s), 2.40 (4H, br s), 2.60 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91 (1H, ddd, J = 12.2, 9.0, 4.0 Hz), 3.17 (1H, dt, J = 12.0, 4.3 Hz), 3.28-3.36 (1H, m), 3.97 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.87 (1H, td, J = 8.5, 5.7 Hz), 5.54 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.04 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.2, 1.7 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, s).

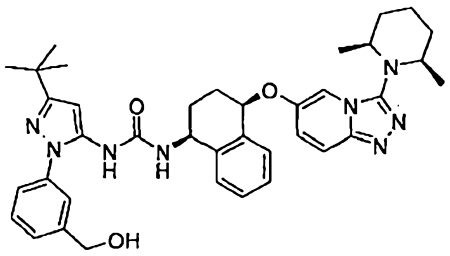
[實施例130]

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



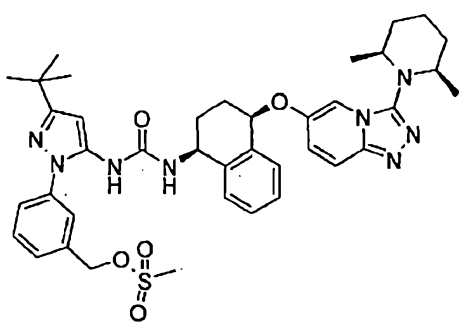
a. 1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物130a)



中間產物96c(150毫克，0.38毫莫耳)、中間產物29c(161毫克，0.38毫莫耳)及DIPEA(133微升，0.77毫莫耳)於二㗁烷(4毫升)之混合物於80℃攪拌7小時。冷卻後，反應混合物分溶於水及DCM。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用1-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(364毫克，95%)呈玻璃狀白色固體。LCMS (方法4)：Rt 3.50 min, m/z 663[MH^+]。

b. 甲烷磺酸3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲基酯(中間產物130b)



於中間產物130a(175毫克，0.26毫莫耳)於DCM(2.5毫升)

之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(184微升，1.0毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(41微升，0.52毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時及然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於次一步驟。 LCMS (方法4)：Rt 3.72 min, m/z 741[MH^+]。

c. 1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例130)

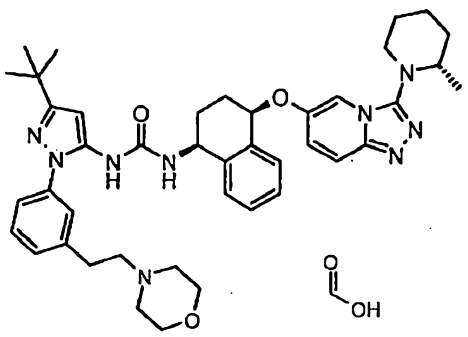
於中間產物130b(0.17毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加DIPEA(122微升，0.70毫莫耳)及味啉(62微升，0.70毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化，獲得標題化合物(25毫克，19%)。LCMS (方法5)：Rt 3.75min, m/z 732[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz),

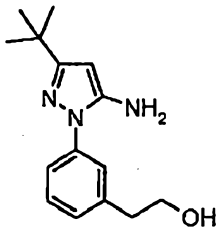
0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.35-1.53 3H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.32 (4H, t, J = 4.1 Hz), 308-3.20 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.50 (4H, t, J = 4.5 Hz), 4.78 (1H, td, J = 8.6, 5.9 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.12 (1.6H, s).

[實施例131]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



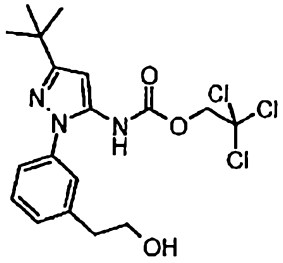
a. 2-[3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基-酚]-乙醇(中間產物131a)



5-第三丁基-2H-吡唑-3-基胺(629毫克，4.52毫莫耳)、2-(3-溴苯基)-乙醇(1克，4.52毫莫耳)、碘化銅(I)(43毫克，0.23毫莫耳)、(1S,2S)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(129毫克，0.90毫莫耳)及碳酸鉀(1.31克，9.50毫莫耳)於甲苯(8毫升)之

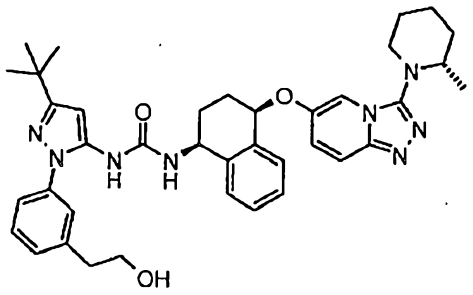
混合物經除氣及以氬氣滌淨(3次)。然後反應混合物以微波照射處理，於150℃歷3小時及然後於160℃歷時16小時。反應混合物以乙酸乙酯(10毫升)稀釋及以水(10毫升)洗滌。水層又以10毫升乙酸乙酯萃取及組合有機層以鹽水(10毫升)洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用1-100% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈褐色膠狀物(364毫克，31%)。LCMS (方法3)：Rt 0.43/2.00/2.24 min, m/z 260[MH^+]。

b. {5-第三丁基-2-[3-[2-(羥基乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物131b)



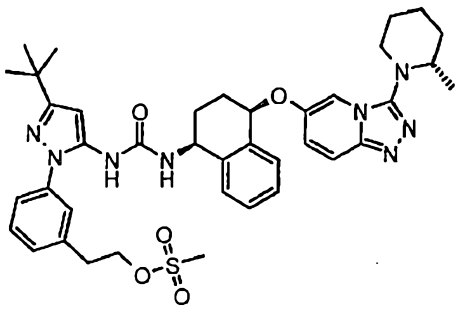
中間產物131a(364毫克，1.40毫莫耳)於乙酸乙酯(5毫升)之溶液以水性NaOH(1M，2.53毫莫耳)處理，接著以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(231微升，1.68毫莫耳)處理及反應混合物於室溫攪拌1小時。混合物分溶於乙酸乙酯(5毫升)及水(5毫升)。分離各層及水層又以5毫升乙酸乙酯萃取。組合有機層經脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-50% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈紅色膠狀物(516毫克，85%)。LCMS (方法3)：Rt 4.03 min, m/z 434/436[MH^+]。

c. 1-{5-第三丁基-2-[3-[2-(羥基乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物131c)



中間產物131b(328毫克，0.75毫莫耳)、中間產物81d(285毫克，0.75毫莫耳)及DIPEA(197微升，1.13毫莫耳)於二㗁烷(4.5毫升)之混合物於70℃加熱20小時。反應混合物冷卻至室溫，以DCM(10毫升)稀釋及以水(2x10毫升)洗滌。有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈米色固體(358毫克，72%)。LCMS (方法3)：Rt 3.67 min, m/z 663[MH^+]。

d. 甲烷磺酸2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)- 2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯基}-乙基酯(中間產物131d)



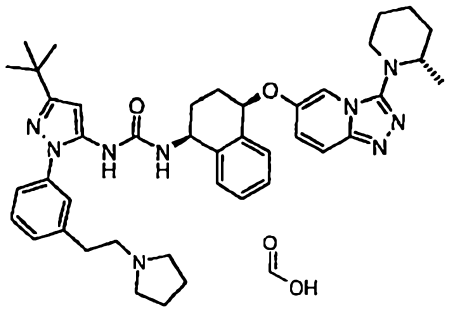
於中間產物131c(358毫克，0.540毫莫耳)及DIPEA(0.28毫升，1.6毫莫耳)於DCM之黃色溶液內於0℃以30秒時間逐滴添加甲烷磺醯氯(0.084毫升，1.1毫莫耳)，然後溶液於0℃攪拌30分鐘。加水(10毫升)及添加飽和水性碳酸氫鈉(10毫升)及混合物經振搖。水層以DCM(10毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 3.91min, m/z 741[MH^+]。

e. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例131)

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及味啉(25.9微升，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(12毫克，27%)。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 732.6[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.28 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.76-2.18 (6H, 重疊 m), 2.40 (4H, m), 2.53 (m, 被溶劑遮蔽), 2.80 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.15 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.31 (m, 被溶劑遮蔽), 3.54 (4H, m), 4.82 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz), 7.24-7.44 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例132]

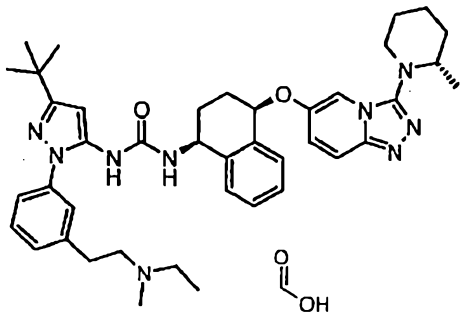


1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及吡咯啶(24.8微升，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(15毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 3.70 min, m/z 716.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.28 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.61-1.72 (6H, m), 1.76-2.18 (6H, 重疊 m), 2.53 (被溶劑遮蔽), 2.72 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.16 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.31 (m, 被溶劑遮蔽), 4.82 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.33 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.24-7.44 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.19 (1H, s).

[實施例133]

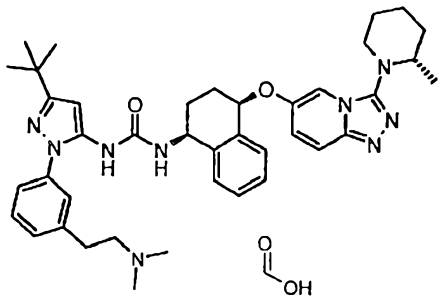


1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及N-乙基甲基胺(25.8微升，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(10毫克，24%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 704.6[MH^+]。 ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.76-2.17 (6H, 重疊), 2.20 (3H, s), 2.42 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.60 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.16 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.31 (m, 被溶劑遮蔽), 4.82 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.33 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.7, 2.2 Hz), 7.24-7.43 (8H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.69 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例134]



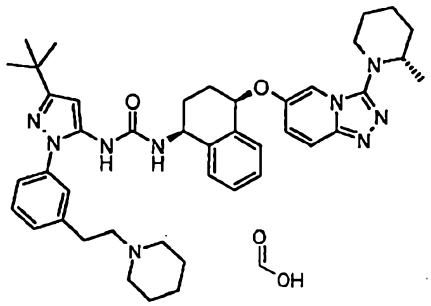
1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及二甲基胺溶液(2M於THF，0.6毫升，1.2毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(18毫克，41%)。LCMS (方法5)：Rt 3.63 min, m/z 690.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.47-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.75-1.97 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.53 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.90 (1H, ddd, J = 12.2, 9.0, 4.0 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.1, 4.2 Hz), 3.31 (1H, m), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, s).

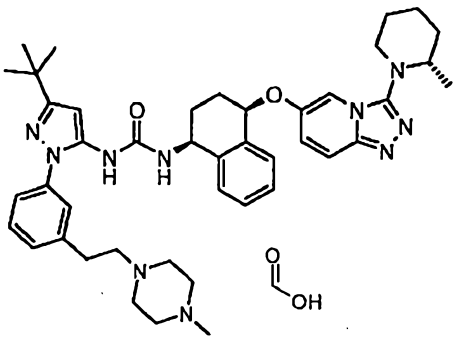
[實施例135]



1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及哌啶(30微升，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(26毫克，55%)。LCMS (方法5)：Rt 3.75 min, m/z 730.7[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.31-1.37 (2H, m), 1.43-1.55 (6H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.75-1.97 (4H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.41 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.52-2.56 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.90 (1H, ddd, J = 12.1, 9.1, 4.0 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 11.8, 4.1 Hz), 3.28-3.35 (1H, m), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.32 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.19 (1.4H, s).

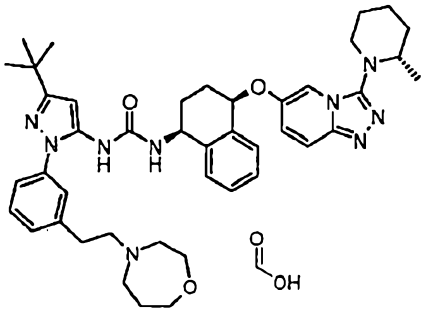
[實施例136]



1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及N-甲基哌啡(33微升，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(16毫克，33%)。LCMS (方法5)：Rt 3.54 min, m/z 745.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.47-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.75-1.97 (4H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.12-2.17 (1H, m), 2.29 (4H, br s), 2.42 (4H, br s), 2.51-2.55 (2H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.1, 9.1, 4.1 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 11.9, 4.2 Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.10 (1H, s), 8.19 (1.4H, s).

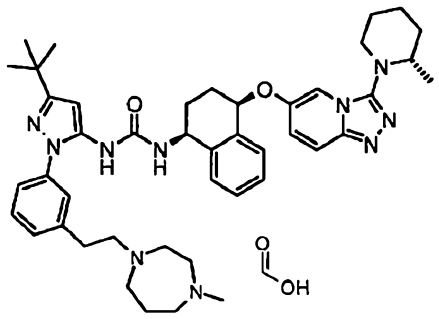
[實施例137]



1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噁吖啡-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及高味啉(30.4毫克，0.30毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。標題產物呈灰白色固體分離(15毫克，31%)。LCMS (方法5)：Rt 3.66 min, m/z 746.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.47-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.73-1.97 (6H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.66-2.81 (8H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.2, 9.0, 4.0 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.2, 4.4 Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 8.09 (1H, s), 8.18 (1.3H, s).

[實施例138]



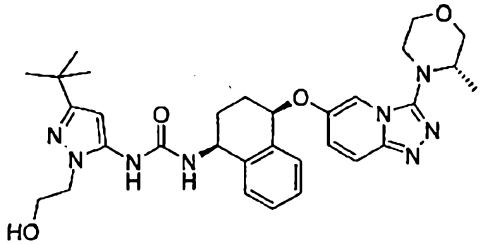
1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物131d(44.5毫克，0.06毫莫耳)及N-甲基高哌啡(34.3毫克，0.300毫莫耳)於THF(1毫升)於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得灰白色固體(22毫克)。製備性HPLC(Gemini C18，20-60% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20 min)及期望之洗提分經濃縮去除MeCN。水層以DCM(30毫升)洗滌，然後以水性碳酸氫鈉溶液(1M，0.5毫升)鹼化，及以DCM(2x10毫升)萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料，然後添加甲酸(0.01毫升)及混合物於減壓下濃縮留下標題化合物呈透明薄膜，靜置時變成固體(10.6毫克，23%)。LCMS (方法5)：Rt 3.19 min, m/z 759.7[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-

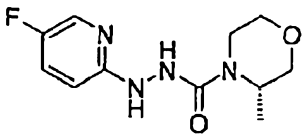
DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.64-1.74 (4H, m), 1.77-1.96 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.58-2.62 (4H, m), 2.69-2.80 (8H, m), 2.91 (1H, ddd, J = 12.4, 9.3, 4.3 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 11.9, 4.3 Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 4.82 (1H, td, J = 9.0, 5.7 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.19 (1.4H, s).

[實施例139]

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



a. (S)-3-甲基-味啉-4-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物139a)



吡啶(1.60毫升，19.8毫莫耳)逐滴添加至三光氣(2.94克，9.90毫莫耳)於DCM(20.0毫升)之冰冷懸浮液。添加(S)-3-甲基味啉(1.00毫升，9.90毫莫耳)及反應攪拌3小時，然後逐滴添加鹽酸(1M水性，20毫升)淬熄。混合物以DCM萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發獲得(S)-3-甲基味啉-胺基甲醯氯(1.25克，77%)。產物未

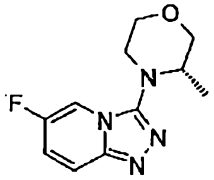
經進一步純化即用於次一反應。

(S)-3-甲基味啉-胺基甲醯氯(766毫克，4.33毫莫耳)溶解於DCM(35.0毫升)及DIPEA(1.03毫升，5390毫莫耳)，接著添加(5-氟-吡啶-2-基)-肼(WO2010022076，500毫克，3.94毫莫耳)及反應加熱至45℃隔夜。反應經冷卻及於水中淬熄。混合物萃取入DCM(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(574毫克，57%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 12.5, 3.9 Hz), 3.47-3.74 (4H, m), 3.89-4.03 (2H, m), 6.41 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 6.73 (1H, dd, J = 9.0, 3.5 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 9.0, 7.9, 2.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.9 Hz).

b. 6-氟-3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物139b)

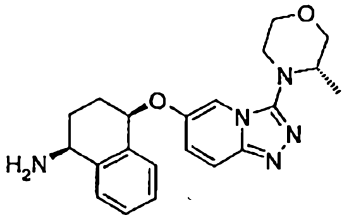


於中間產物139a (574毫克，2.26毫莫耳)於THF(23.0毫升)之冰冷溶液內循序添加三苯基膦(1.18克，4.52毫莫耳)、三乙基胺(1.26毫升，9.04毫莫耳)及六氯乙烷(1.07克，4.52毫莫耳)。移開冷卻浴及反應加熱至55℃隔夜。反應經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇及載荷至SCX-2卡匣，以甲醇洗滌及

以2M NH_3於MeOH洗提。殘餘物於減壓下濃縮及然後再度置於前述反應條件下隔夜。反應經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。然後水層以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物(154毫克，29%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.13 (1H, dt, J = 12.2, 3.1 Hz), 3.32 (1H, ddd, J = 12.4, 9.5, 3.2 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 11.1, 8.6 Hz), 3.56-3.68 (1H, m), 3.84 (1H, ddd, J = 12.1, 9.4, 2.7 Hz), 3.92-4.01 (2H, m), 7.16 (1H, ddd, J = 9.9, 7.5, 2.3 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 10.0, 4.8, 0.8 Hz), 7.85 (1H, m).

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物139c)



於氫化鈉(60%於礦油，187毫克，4.68毫莫耳)於DMF(6.0毫升)之懸浮液內添加中間產物A(191毫克，1.17毫莫耳)及反應攪拌20分鐘。添加中間產物139b(276毫克，1.17毫莫耳)於DMF(2.00毫升)及反應加熱至60℃1小時。反應經冷卻及藉逐滴添加甲醇淬熄，接著以甲醇稀釋及載荷至SCX-2卡匣上，以甲醇洗滌。產物以2M NH_3於MeOH洗提。殘餘物藉FCC純化，使用0-10%[2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題

化合物(250毫克，56%)。LCMS (方法4)：Rt 1.83 min, m/z 380[MH^+]。

d. 1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例139)

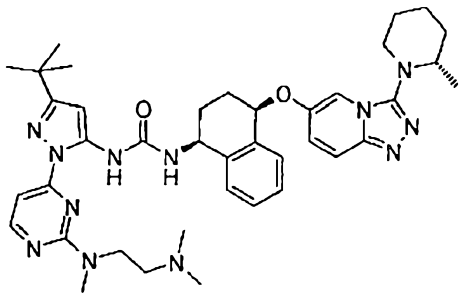
中間產物139c(125毫克，0.33毫莫耳)，中間產物110b (115毫克，0.33毫莫耳)及DIPEA(115微升，0.66毫莫耳)於二噁烷(3毫升)之混合物於80℃攪拌隔夜。冷卻後，反應混合物分溶於水及DCM。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(94毫克，48%)。此樣本(40.0毫克)進一步藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(20毫克)呈白色固體。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 589[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.83 (3H, d, J = 5.6 Hz), 1.16 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.95 (1H, ddd, J = 12.0, 7.2, 4.9 Hz), 3.17 (1H, dt, J = 12.2, 3.3 Hz), 3.36-3.44 (2H, m), 3.62 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.72-3.80 (2H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 3.88-3.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.81 (1H, td, J = 8.5, 6.1 Hz), 4.96 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.02 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.16 (1H, s).

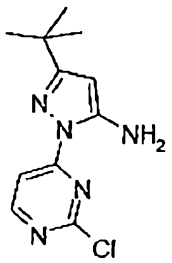
[實施例140]

1-(5-第三丁基-2-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶

-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲



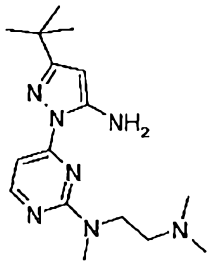
a. 5-第三丁基-2-(2-氯-嘧啶-4-基)-2H-吡唑-3-基胺(中間產物140a)



2,4-二氯嘧啶(1.0克，6.7毫莫耳)、3-(第三丁基)-1H-吡唑-5-胺(1.03克，7.4毫莫耳)及碳酸鈉(1.42克，13.4毫莫耳)於1,4-二噁烷之混合物使用4,5-貳(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(xantphos)(58毫克，0.10毫莫耳)處理，接著以參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(31毫克，0.03毫莫耳)處理。混合物經除氣然後於氮氣下加熱至70℃歷5小時。冷卻至室溫後，混合物經過濾及濾液於減壓下濃縮。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水及分離各相。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-15% EtOAc於環己烷獲得標題化合物(0.59克，35%)。

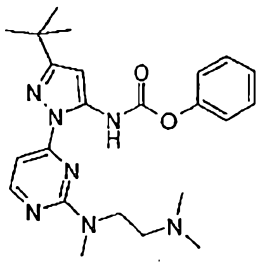
LCMS (方法3)：Rt 3.97 min, m/z 252.2 [MH^+]。

b. N-[4-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-嘧啶-2-基]-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(中間產物140b)



中間產物140a(250毫克，0.99毫莫耳)及N,N,N'-三甲基伸乙基二胺(0.32毫升，2.48毫莫耳)於IPA(2.5毫升)之溶液於微波照射下加熱至120℃歷10分鐘。冷反應混合物於減壓下濃縮，殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相之水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(0.31克，定量產率)呈金色油，該油未經純化即用於次一步驟。LCMS (方法3)：Rt 2.51 min, m/z 318.3[MH^+]。

c. (5-第三丁基-2-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯基酯(中間產物140c)



中間產物140b(129毫克，0.41毫莫耳)於DCM(4.1毫升)之溶液以吡啶(0.046毫升，0.57毫莫耳)處理及混合物冷卻至

0℃。添加氯甲酸苯基酯(0.066毫升，0.53毫莫耳)及所得混合物於室溫攪拌16小時。混合物冷卻至0℃及以吡啶(0.013毫升，0.16毫莫耳)然後氯甲酸苯基酯(0.015毫升，0.12毫莫耳)處理及又於室溫攪拌1.75小時。再度將混合物冷卻至0℃及以吡啶(0.013毫升，0.16毫莫耳)處理，然後以氯甲酸苯基酯(0.015毫升，0.12毫莫耳)處理及於室溫攪拌1.75小時。混合物以水稀釋及分離各相。水層以DCM萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得黃色膠狀物(236毫克)。使用醚濕磨及所得固體經過濾獲得標題化合物呈白色固體(75毫克，39%)。LCMS (方法3)：Rt 3.21 min, m/z 438.4[MH^+]。

d. 1-(5-第三丁基-2-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例140)

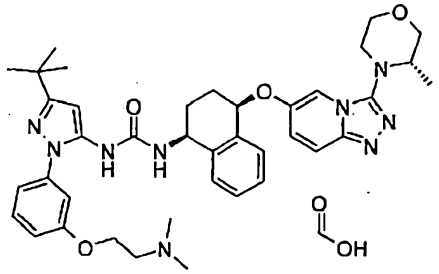
中間產物81d(25毫克，0.066毫莫耳)於1,4-二㗁烷(0.7毫升)之溶液以中間產物140c(32毫克，0.073毫莫耳)及DIPEA(0.014毫升，0.83毫莫耳)處理，及混合物於70℃攪拌18小時。冷溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮呈褐色膠狀物。FCC使用0-8% MeOH於DCM，獲得無色玻璃狀物(27毫克)。玻璃狀物

進一步藉HPLC(Phenomenex Gemini C18管柱，5-95% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)純化30分鐘。於減壓下濃縮洗提分獲得無色玻璃狀物，溶解於醚。藉添加環己烷，固體從溶液中沈澱出。固體藉過濾出獲得標題化合物呈白色固體(8毫克，17%)。LCMS (方法5)：Rt 4.07 min, m/z 721.6[MH^+]。

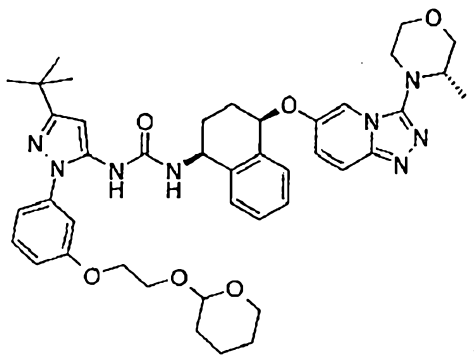
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO,
353K): 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.29 (9H, s), 1.49-1.58 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 1.99 (6H, s), 2.00-2.14 (4H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 3.12-3.19 (5H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.42 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.70 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.18 (1H, br s).

[實施例141]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

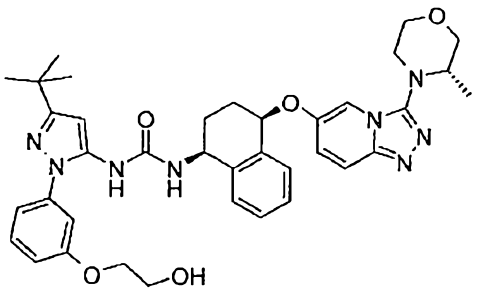


a. 1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物141a)



中間產物139c(125毫克，0.33毫莫耳)、中間產物39b(177毫克，0.33毫莫耳)及DIPEA(115微升，0.66毫莫耳)於二㗁烷(3毫升)之混合物於80℃攪拌隔夜。冷卻後，反應混合物分溶於水及DCM。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(214毫克，85%)。LCMS (方法4)：Rt 3.65 min, m/z 765[MH^+]。

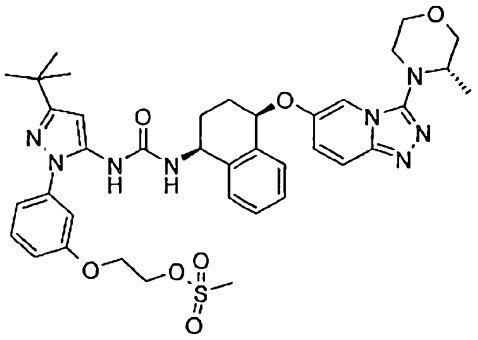
b. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物141b)



於中間產物141a(214毫克，0.28毫莫耳)於甲醇(3.0毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(141毫克，0.56毫莫耳)及反

應混合物於60℃加熱3小時。所得混合物倒入水中及添加飽和碳酸氫鈉水溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(132毫克，69%)。LCMS (方法4)：Rt 3.04 min, m/z 681[MH^+]。

c. 甲烷磺酸2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯氧基}-乙基酯(中間產物141c)



於中間產物141b(132毫克，0.19毫莫耳)於DCM(2.0毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(135微升，0.78毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(30微升，0.39毫莫耳)。反應混合物攪拌2小時然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於隨後步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.30 min, m/z 759[MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-

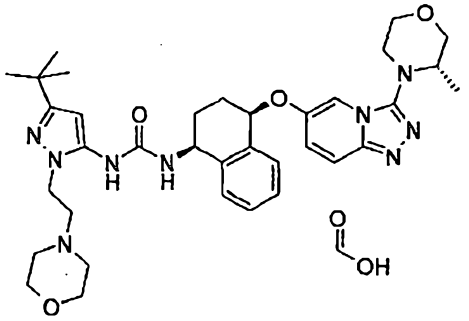
吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例141)

於中間產物141c(0.19毫莫耳)於THF(2.0毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於MeOH，1.9毫升，3.8毫莫耳)及反應於密封管內加熱至50℃隔夜。粗產物反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(50毫克，34%)。LCMS (方法5)：Rt 3.33 min, m/z 708[MH^+]。

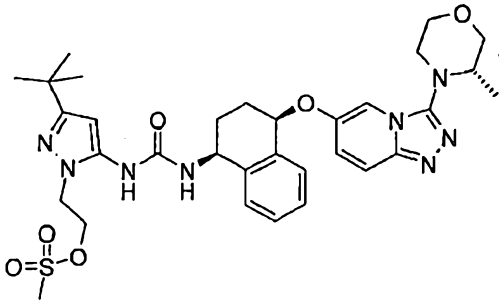
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.83 (3H, d, J = 5.7 Hz), 1.23 (9H, s), 1.78-1.92 (2H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.16 (6H, s), 2.59 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.94 (1H, ddd, J = 12.2, 7.3, 4.7 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.2, 3.3), 3.35-3.43 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.77 (1H, td, J = 8.5, 5.9 Hz), 5.50 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.28 (1H, s), 6.90-6.94 (1H, m), 7.01-7.09 (3H, m), 7.14-7.18 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.12 (1.4H, s).

[實施例142]

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



a.甲烷磺酸2-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-乙基酯(中間產物142a)



於實施例139(54毫克，0.092毫莫耳)於DCM(2.0毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(65微升，0.37毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(14微升，0.18毫莫耳)。反應混合物攪拌1小時然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物(定量產率)。產物未經進一步純化即用於隨後步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.04 min, m/z 667[MH^+]。

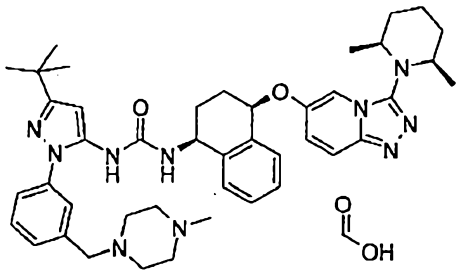
b. 1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例142)

於中間產物142a(0.092毫莫耳)於THF(2.0毫升)之溶液內添加DIPEA(64微升，0.37毫莫耳)及味啉(21微升，0.37毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(21毫克，34%)。

LCMS (方法5)：Rt 3.16 min, m/z 658[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.83 (3H, d, J = 5.6 Hz), 1.16 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 3.34 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.95 (1H, ddd, J = 12.0, 7.2, 4.9 Hz), 3.17 (1H, dt, J = 12.2, 3.3 Hz), 3.36-3.43 (2H, m), 3.50 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.72-3.80 (2H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 3.92-3.98 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.82 (1H, td, J = 8.5, 6.1 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.99 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.16 (1H, s), 8.16 (0.2H, s).

[實施例143]



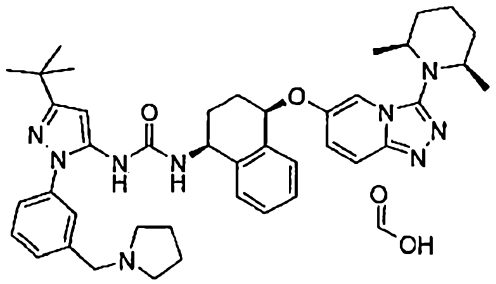
1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

基}-脲甲酸鹽

於中間產物130b(0.25毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加N-甲基哌啡(277微升，2.50毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。冷卻後，混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(37毫克，19%)。LCMS (方法5)：Rt 3.77 min, m/z 745[MH^+]。^1H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.35-1.54 (3H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.26 (4H, br s), 2.34 (4H, br s), 3.08-3.20 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.78 (1H, td, J = 8.6, 5.9 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.12 (1.1H, s).

[實施例144]

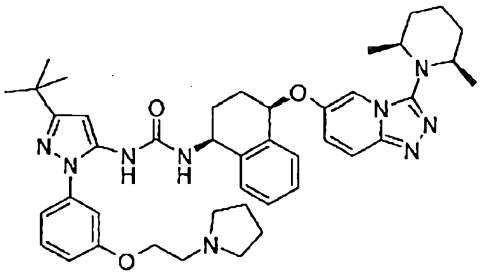


1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸

鹽

於中間產物130b(0.32毫莫耳)於THF(3.0毫升)之溶液內添加吡咯啶(530微升，6.4毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。冷卻後，混合物分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(60毫克，24%)。LCMS (方法5)：Rt 3.79 min, m/z 716[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.35-1.54 (3H, m), 1.60-1.68 (6H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.38-2.44 (4H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.6, 5.9 Hz), 5.48 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.13 (1.2H, s).

[實施例145]



1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

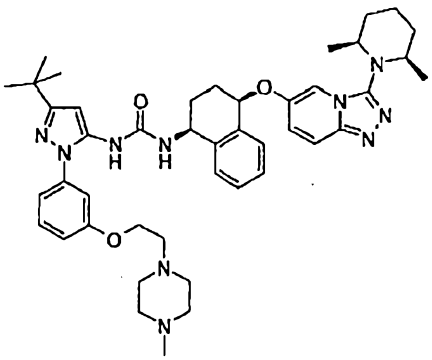
基}-脲

吡咯啶(36微升，0.43毫莫耳)添加至中間產物96f(111毫克，0.14毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液。反應於密封小瓶內加熱至60℃隔夜。混合物經冷卻，於減壓下蒸發及殘餘物藉FCC純化，使用0-15% MeOH於DCM，然後使用乙醚濕磨獲得標題化合物(27毫克，25%)呈灰白色固體。LCMS (方法5)：Rt 3.87 min, m/z 746.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6.0 Hz),

0.58 (3H, d, J 6.0 Hz), 1.23 (9H, s), 1.32-1.54 (3H, m), 1.53-1.78 (7H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.49-2.60 (2H, m), 2.68-2.94 (2H, m), 3.06-3.20 (3H, m), 3.27 (1H, m, 被水遮蔽), 4.03-4.14 (2H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.49 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.29 (1H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.01-7.09 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 9.7, 2.0 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.84 (1H, m), 8.06 (1H, s).

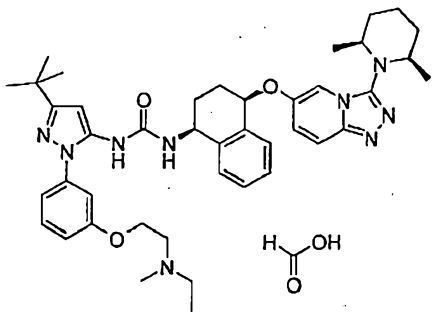
[實施例146]



1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

1-甲基哌啡(48微升，0.43毫莫耳)添加至中間產物96f(111毫克，0.14毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液。反應於密封小瓶內加熱至60℃隔夜。添加1-甲基哌啡(48微升，0.43毫莫耳)及反應又持續攪拌24小時。混合物經冷卻，於減壓下蒸發及殘餘物藉FCC純化，使用0-15% MeOH於DCM，然後使用乙醚濕磨獲得標題化合物(42毫克，38%)呈灰白色固體。LCMS(方法5)：Rt 3.76 min, m/z 775.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.60 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.63 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.28 (9H, s), 1.36-1.62 (3H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.76-1.99 (3H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.14-2.26 (3H, m), 2.34-2.61 (5H, m, 被溶劑遮蔽), 2.63-2.74 (3H, m), 3.11-3.24 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 4.1 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.78-4.87 (1H, m), 5.50-5.56 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J = 9.9, 2.4 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.34 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 8.11 (1H, s).

[實施例147]

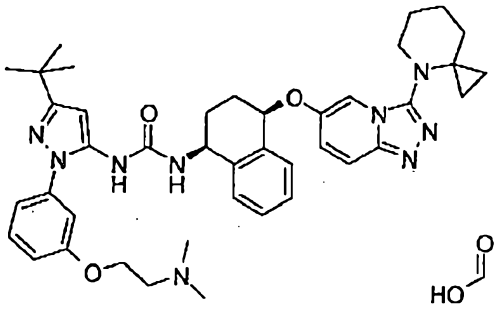


1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

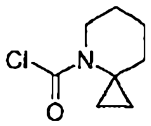
N-乙基甲基胺(37微升，0.43毫莫耳)添加至中間產物96f(111毫克，0.14毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液。反應於密封小瓶內加熱至60℃隔夜。添加N-乙基甲基胺(37微升，0.43毫莫耳)及反應又持續攪拌24小時。混合物經冷卻，於減壓下蒸發及殘餘物藉FCC純化，使用0-15% MeOH於DCM，然後使用乙醚濕磨。進一步藉HPLC純化(Gemini C18管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)接著蒸發去除洗提分及使用乙醚濕磨，獲得標題化合物(12毫克，11%)呈灰白色固體。LCMS (方法5)：Rt 3.85 min, m/z 734.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.55 (3H, d, J = 6 Hz), 0.58 (3H, d, J = 6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23 (9H, m), 1.33-1.57 (3H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.71-1.95 (3H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.63 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.06-3.20 (3H, m), 3.21-3.36 (2H, m, 被溶劑遮蔽), 4.03 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.48 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.28 (1H, s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.37 (0.2H, s).

[實施例148]

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲甲酸鹽

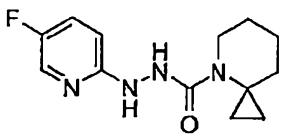


a. 4-吖-螺[2.5]辛烷-4-甲醯氯(中間產物148a)



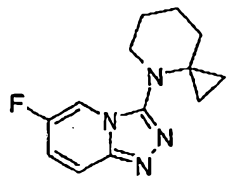
於4-吖螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(ABCR，443毫克，3.00毫莫耳)、吡啶(0.36毫升，4.5毫莫耳)及DIPEA(0.52毫升，3.0毫莫耳)於DCM(10毫升)之經激烈攪拌的淡黃色溶液內於0℃以5分鐘時間逐滴添加三光氣(594毫克，2.00毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液。所得橙色溶液於0℃攪拌30分鐘，及於室溫攪拌66小時。添加水性鹽酸溶液(1M，15毫升)及混合物攪拌30分鐘。水相以DCM(4x15毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈紅褐色油(100%產率)。^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$)：約2:1比之旋轉異構物0.71-0.76(1.33H, m), 0.82 (0.67H, br s), 1.00-1.04(1.33H, m), 1.09(0.67H, br s), 1.53-1.59(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 1.75-1.83(2H, m), 3.61-3.74(2H, m).

b. 4-吖-螺[2.5]辛烷-4-羧酸N'-(5-氟-吡啶-2-基)-醯肼(中間產物148b)



(5-氟-吡啶-2-基)-肼(477毫克，3.75毫莫耳)、中間產物148a(3.00毫莫耳)及DIPEA(0.78毫升，4.5毫莫耳)於DCM(20毫升)之紅色溶液回流攪拌40小時。於該冷溶液內加水(20毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(2x10毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮。以急速層析術(二氧化矽40克，1-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM)獲得標題化合物呈黃色固體(587毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 2.66 min, m/z 265[MH^+]。

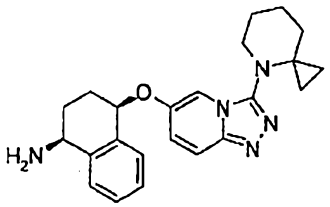
c. 3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(中間產物148c)



於中間產物148b(587毫克，2.22毫莫耳)、三苯基膦(1.17克，4.44毫莫耳)及三乙基胺(1.24毫升，8.88毫莫耳)於二噁烷(25毫升)之溶液內於室溫添加六氯乙烷(1.05克，4.44毫莫耳)。所得不透明溶液於室溫攪拌30分鐘，及回流攪拌16小時。冷溶液經過濾，濾餅以THF(5毫升)洗滌。組合有機相施用至SCX-2卡匣，以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(75毫升)洗提；於減壓下濃縮留下褐色油。以急速層析術(二氧化矽40克，1.5-4.5% MeOH於DCM)獲得標題化合物呈褐色膠狀物(82%)。LCMS (方法3)：Rt 2.92 min, m/z

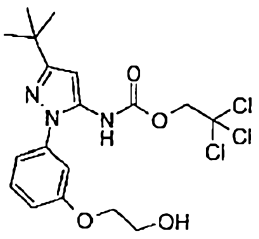
247[MH^+]。

d. (1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物148d)



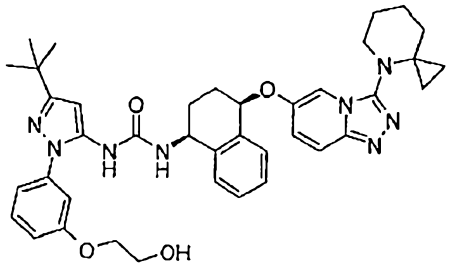
於中間產物A(371毫克，2.28毫莫耳)於無水DMF(5毫升)之不透明褐色溶液內於氮氣下添加氫化鈉(60%於礦油之分散液，273毫克，6.83毫莫耳)及所得混合物於室溫攪拌30分鐘。(小心：氣體逸出)。添加中間產物148c(448毫克，1.82毫莫耳)於無水DMF(5毫升)之溶液及所得深褐色溶液於60℃攪拌1小時。溶液冷卻至室溫，然後加水(0.2毫升)(小心：氣體逸出)及混合物於減壓下濃縮。殘餘物再度溶解於甲醇(10毫升)，施用至SCX-2卡匣(25克)及以甲醇(100毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(75毫升)洗提；於減壓下濃縮留下深褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽40克，4-7% [2M NH_3於MeOH]於DCM獲得標題化合物呈淡褐色泡沫體(446毫克，63%)。LCMS (方法3)：Rt 2.31 min, m/z 390 [MH^+]。

e. {5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物148e)



中間產物39b(120毫克，0.224毫莫耳)及對甲苯磺酸吡啶鎓(169毫克，0.673毫莫耳)於甲醇(5毫升)之無色溶液於40℃攪拌90分鐘。溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(3毫升)及飽和水性碳酸氫鈉溶液(3毫升)，然後以DCM(2x5毫升)萃取。組合有機相通過斥水性玻璃料，於減壓下濃縮及與甲苯(2x5毫升)共沸蒸餾留下標題化合物呈白色固體(100毫克，99%)。LCMS (方法3)：Rt 4.01 min, m/z 450, 452[MH^+]。

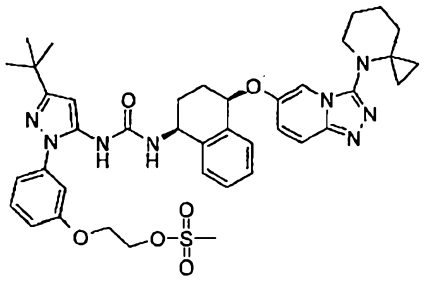
f. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲(中間產物148f)



中間產物148d(87.2毫克，0.224毫莫耳)、中間產物148e(100毫克，0.224毫莫耳)及DIPEA(0.049毫升，0.28毫莫耳)於無水二噁烷(3毫升)之橙褐色溶液於75℃攪拌16小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(5毫升)及以DCM(2x5毫升)

萃取。組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，4-8% MeOH於DCM)獲得標題化合物呈淡黃色固體(138毫克，89%)。LCMS(方法3)：Rt 3.57 min, m/z 691[MH^+]。

g. 甲烷磺酸2-{3-[5-(3-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-3-第三丁基-吡唑-1-基]-苯氧基}-乙基酯(中間產物148g)



中間產物148f(137毫克，0.198毫莫耳)、DIPEA(0.10毫升，0.60毫莫耳)及甲烷磺醯氯(45毫克，0.40毫莫耳)於DCM(5毫升)之黃橙色溶液於0℃攪拌30分鐘，及於室溫攪拌30分鐘。添加DIPEA(0.052毫升，0.30毫莫耳)及MsCl(23毫克，0.20毫莫耳)及溶液於室溫攪拌30分鐘。加水(2毫升)及添加飽和水性碳酸氫鈉溶液(2毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(5毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈黃色固體(100%)。LCMS (方法3)：Rt 3.80 min, m/z 769[MH^+]。

h. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并

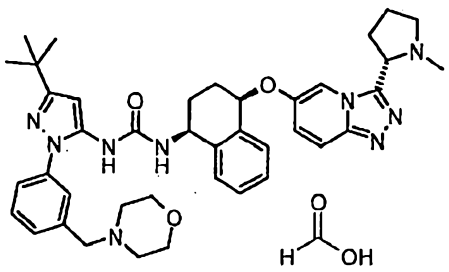
[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲甲酸鹽(實施例148)

中間產物148g(0.099毫莫耳)及二甲基胺(2M於THF，0.99毫升，1.98毫莫耳)於THF(1毫升)之褐色溶液於密封小瓶內於60℃攪拌16小時。溶液經傾析及濃縮。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈淡黃色固體(50毫克，65%)。LCMS (方法5)：Rt 3.62 min, m/z 718.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.42-0.53 (4H, m), 1.27 (9H, s), 1.53-1.61 (2H, m), 1.74-1.96 (6H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.63 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.81 (1H, td, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.48 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.25-7.42 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.17 (1.4H, s).

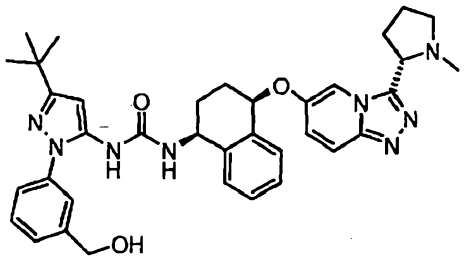
[實施例149]

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



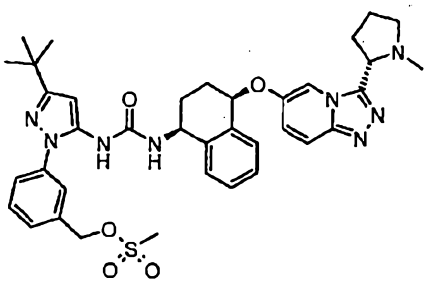
a. 1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物149a)



中間產物5c(1.60克，4.40毫莫耳)及中間產物29c(1.85克，4.40毫莫耳)於二噁烷(20毫升)之溶液以DIPEA(1.15毫升，6.60毫莫耳)處理及反應混合物於70℃加熱36小時。混合物於減壓下濃縮，殘餘物溶解於DCM(150毫升)及以水(2x75毫升)及鹽水(75毫升)洗滌。有機層經脫水(硫酸鎂)、過濾及於減壓下濃縮，及所得泡沫體藉FCC純化，使用0-5% MeOH於DCM然後0-5% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黃色泡沫狀固體(0.94克，85%)。LCMS (方法3)：Rt 2.76 min, m/z 635[MH^+]。

b.甲烷磺酸3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-{1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲基酯(中間產物149b)



中間產物149a(200毫克，0.32毫莫耳)及DIPEA(164微升，

0.95毫莫耳)於DCM(4毫升)之溶液以甲烷磺醯氯(32微升，0.41毫莫耳)處理及反應混合物於室溫攪拌0.5小時。混合物以DCM(5毫升)稀釋及以水(10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌。分離各層及有機層通過相分離器及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈淡黃色固體(208毫克，92%)。LCMS (方法3)：Rt 3.02 min, m/z 713[MH^+]。

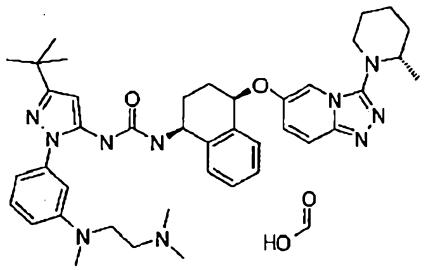
c. 1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例149)

中間產物149b(104毫克，0.15毫莫耳)及味啉(64微升，0.73毫莫耳)於THF(2毫升)之混合物於60℃攪拌18小時。反應混合物冷卻至室溫，以DCM(5毫升)稀釋及以水(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌。有機層通過相分離器及於減壓下濃縮，所得殘餘物藉製備性HPLC使用5-50% CH_3CN於水以甲酸緩衝，於Gemini C_{18}管柱上經歷20分鐘時間純化獲得標題化合物呈灰白色固體(22毫克，21%)。LCMS (方法5)：Rt 2.66 min, m/z 704.6[MH^+]。^1H NMR

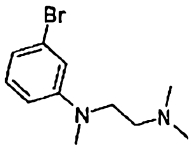
(400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.84-2.11 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.15-2.26 (2H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 3.10-3.17 (1H, m, 被水遮蔽), 3.51 (2H, s, 被水遮蔽), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.39 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24-7.49 (9H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.10 (1H, s), 8.19 (0.6H, br s), 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[實施例150]

1-(5-第三丁基-2-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



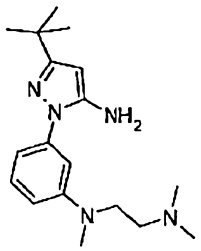
a. N-3-(溴-苯基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(中間產物150a)



於1,2-二氯乙烷(10毫升)形成N'-(3-溴-苯基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(400毫克，1.6毫莫耳)之溶液。添加甲醛(250微升，37%於水，3.3毫莫耳)及混合物於室溫攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(700毫克，3.3毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。又添加甲醛(250微升，37%於水，3.3毫莫

耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(700毫克，3.3毫莫耳)及混合物於室溫攪拌16小時。混合物以飽和碳酸氫鈉(水溶液)淬熄及以DCM萃取。組合有機相經脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，獲得標題化合物(200毫克，47%)。LCMS (方法3)：Rt 2.35 min, m/z 257, 259[MH^+]。

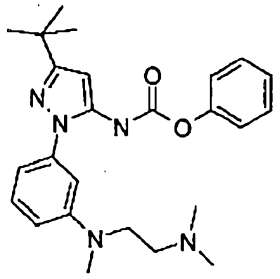
b. N-[3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯基]-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(中間產物150b)



中間產物150a(200毫克，0.78毫莫耳)、3-(第三丁基)-1H-吡唑-5-胺(130毫克，0.93毫莫耳)及反-N,N'-二甲基環己烷二胺(22毫克，0.16毫莫耳)之溶液係於甲苯(2毫升)形成。添加碳酸鉀(226毫克，1.6毫莫耳)及混合物藉通氮氣除氣。添加碘化銅(I)(15毫克，0.08毫莫耳)及混合物於微波照射下加熱至150℃24小時。冷反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相及水層以乙酸乙酯萃取。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM獲得標題化合物(50毫克，20%)。LCMS (方法3)：Rt 1.84 min, m/z 316[MH^+]。

c. (5-第三丁基-2-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯

基}-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯基酯(中間產物150c)



中間產物150b(50毫克，0.16毫莫耳)於DCM(2毫升)之溶液使用吡啶(26微升，0.32毫莫耳)及氯甲酸苯基酯(32微升，0.25毫莫耳)處理。所得混合物於室溫攪拌2小時。進一步添加吡啶(26微升，0.32毫莫耳)及氯甲酸苯基酯(32微升，0.25毫莫耳)及混合物於室溫攪拌16小時。混合物以水洗滌及分離各相。水層以DCM萃取及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-20% MeOH於DCM，獲得標題化合物(30毫克，43%)。LCMS (方法3)：Rt 2.97 min, m/z 436[MH^+]。

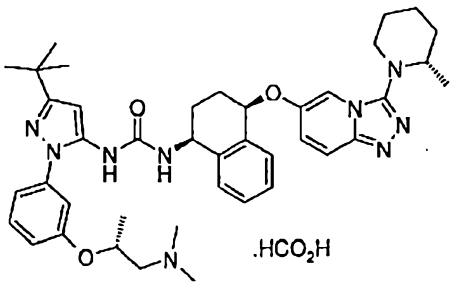
d. 1-(5-第三丁基-2-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例150)

中間產物81d(26毫克，0.07毫莫耳)於1,4-二噁烷(2毫升)之溶液使用中間產物150c(30毫克，0.07毫莫耳)及DIPEA(24微升，0.13毫莫耳)處理及混合物於70℃攪拌18小時。冷卻至室溫後，混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用

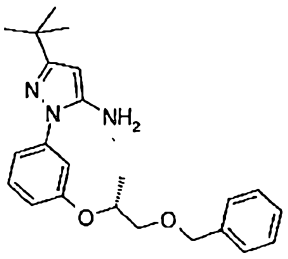
0-20% MeOH於DCM，然後藉製備性HPLC(C18管柱，10-98% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)經歷20分鐘純化。於減壓下濃縮洗提分獲得淡黃色玻璃狀物。使用乙醚濕磨獲得標題化合物呈灰白色固體(20毫克，40%)。LCMS (方法5)：Rt 3.70 min, m/z 719.6[MH^+]。 ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.27 (9H, s), 1.47-1.53 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.77-1.97 (4H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.87-2.92 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.13-3.21 (4H, m), 3.35-3.46 (4H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.32 (1H, s), 6.68-6.72 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.7, 2.2 Hz), 7.24-7.38 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.69 (1H, m), 8.11 (1H, s).

[實施例151]

1-{5-第三丁基-2-[3-((R)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

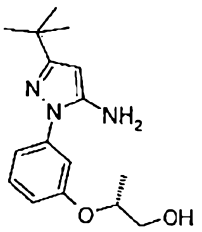


a. 2-[3-((R)-2-苯甲基氧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基胺(中間產物151a)



中間產物95a(0.50克，2.2毫莫耳)於無水THF(17毫升)之混合物以三苯基膦(1.13克，4.32毫莫耳)及(S)-(+)-1-苯甲基氧基-2-丙醇(0.52毫升，3.24毫莫耳)處理。混合物冷卻至0℃然後逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.85毫升，4.32毫莫耳)。於周圍溫度攪拌1.75小時後，混合物以水(0.2毫升)處理，然後施用至經預先調理的(使用甲醇)SCX-2卡匣。卡匣以甲醇洗提然後以2N NH_3於甲醇洗提。含產物之洗提分經組合及於減壓下濃縮呈黏稠褐色油。該油藉FCC純化，使用0-30% EtOAc於環己烷，獲得標題化合物呈金色油(0.37克，45%)。LCMS (方法3)：Rt 3.71 min, m/z 380.3[MH^+]。

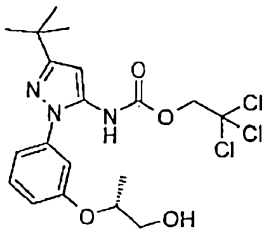
b. (R)-2-[3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯氧基]-丙-1-醇(中間產物151b)



中間產物151a(0.37克，0.97毫莫耳)於乙醇(IMS等級，8毫升)之溶液以水(1毫升)及甲酸銨(0.61克，9.7毫莫耳)處理。混合物以氮氣滌氣然後添加10% Pd/C (0.31克，0.29毫莫耳Pd)。混合物加熱至回流16小時然後通過矽藻土過濾，濾液

於減壓下濃縮。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相及水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機相以飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-75%乙酸乙酯於環己烷獲得標題化合物(0.22克，79%)呈桃紅色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 2.44 min, m/z 290.3[MH^+]。

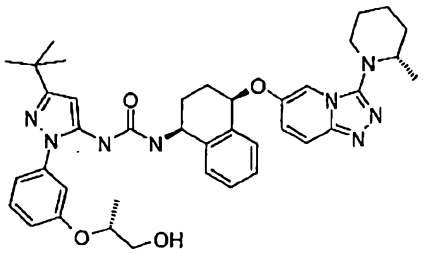
c. {5-第三丁基-2-[3-((R)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物151c)



中間產物151b(112毫克，0.39毫莫耳)於乙酸乙酯(2.1毫升)之溶液以水性1N NaOH(0.7毫升，0.70毫莫耳)處理，然後以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.056毫升，0.41毫莫耳)處理，混合物於室溫攪拌2.5小時。混合物以另一份氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.015毫升，0.11毫莫耳)處理及又於室溫攪拌1小時。混合物以乙酸乙酯及水稀釋及分離各相。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得淡紅色膠狀物(195毫克)。膠狀物藉FCC純化，使用0-40% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈淡金色膠狀物(134毫克，74%)。LCMS (方法3)：Rt 4.15 min, m/z 464.2,

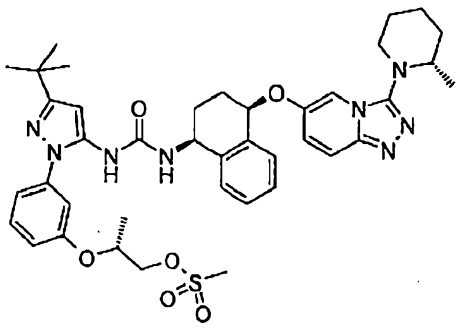
466.2[MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-((R)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物151d)



中間產物151c(102毫克，0.22毫莫耳)於1,4-二㗁烷(2.0毫升)之溶液以中間產物81d(175毫克，0.20毫莫耳)及DIPEA(0.043毫升，0.25毫莫耳)處理，及混合物於70℃攪拌7.5小時然後於50℃攪拌64小時。冷溶液於減壓下濃縮，及殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成褐色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈黃色玻璃狀物(84毫克，61%)。LCMS (方法3)：Rt 3.75 min, m/z 693.5[MH^+]。

e. 甲烷磺酸(R)-2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯氧基}-丙基脲(中間產物151e)



中間產物151d(81毫克，0.12毫莫耳)於DCM(2.7毫升)之溶液以DIPEA(0.061毫升，0.35毫莫耳)然後以甲烷磺醯氯(0.012毫升，0.15毫莫耳)處理。30分鐘後混合物以甲烷磺醯氯(0.012毫升，0.15毫莫耳)處理，然後又經30分鐘後，以DIPEA(0.030毫升，0.18毫莫耳)處理。混合物於室溫攪拌16小時。添加另一份甲烷磺醯氯(0.012毫升，0.15毫莫耳)及然後又經30分鐘後添加另一份甲烷磺醯氯(0.012毫升，0.15毫莫耳)及DIPEA(0.030毫升，0.18毫莫耳)。30分鐘後，混合物以DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈褐色玻璃狀物(92毫克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 3.97 min, m/z 771.5[MH^+]。

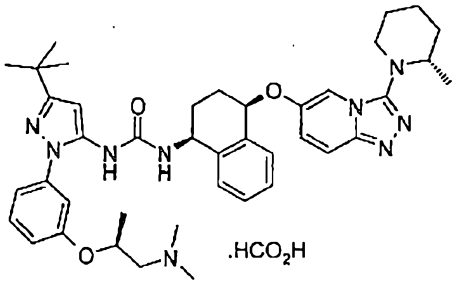
f. 1-{5-第三丁基-2-[3-((R)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例151)

中間產物151e(89毫克，0.12毫莫耳)於THF(0.8毫升)之溶

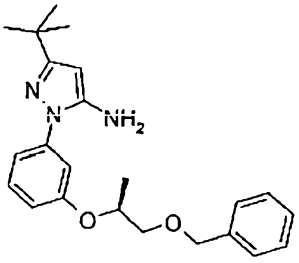
液以二甲基胺於THF之2M溶液(1.2毫升，2.3毫莫耳)處理，混合物於60℃攪拌42小時。冷溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成褐色玻璃狀物。玻璃狀物藉HPLC純化(Phenomenex Gemini C18管柱，5-95% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)歷經25分鐘。於減壓下濃縮洗提分獲得淡黃色玻璃狀物。玻璃狀物以乙醚濕磨獲得固體，固體經過濾出獲得標題化合物呈淡黃褐色固體(16毫克，19%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 720.5 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.27 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.32 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.24-7.41 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例152]

1-{5-第三丁基-2-[3-((S)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

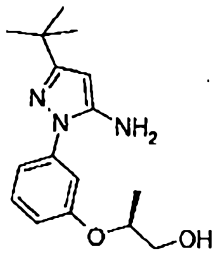


a. 2-[3-((S)-2-苯甲基氧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基胺(中間產物152a)



中間產物95a(0.50克，2.2毫莫耳)於無水THF(17毫升)之混合物以三苯基膦(1.13克，4.32毫莫耳)及(R)-(-)-1-苯甲基氧基-2-丙醇(0.52毫升，3.24毫莫耳)處理，然後逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.85毫升，4.32毫莫耳)[反應混合物變得極為溫熱]。於周圍溫度攪拌1.75小時後，混合物以水(0.2毫升)處理，然後於減壓下濃縮為濃稠橙色油。油藉FCC純化，使用0-7% EtOAc於DCM。所得油進一步藉FCC純化，使用0-30% EtOAc於環己烷。產物施用至經預先調理(使用甲醇)的SCX-2卡匣及以MeOH然後2N NH_3於MeOH洗提。組合含產物之洗提分及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈黏稠金色油(0.39克，48%)。LCMS (方法3)：Rt 3.77 min, m/z 380.4[MH^+]。

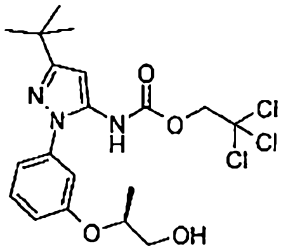
b. (S)-2-[3-(5-胺基-3-第三丁基-吡唑-1-基)-苯氧基]-丙-1-醇(中間產物152b)



中間產物152a(0.39克，1.0毫莫耳)於乙醇(IMS級，10毫升)之溶液使用氮氣滌氣然後添加10% Pd/C(0.11克，0.1毫莫耳Pd)。混合物以氫氣滌氣然後於氫氣(氣球)環境下於周圍溫度攪拌2小時，然後於50℃攪拌1.5小時及於45℃攪拌30分鐘。添加另一份Pd/C (0.11克，0.1毫莫耳Pd)及混合物於45℃攪拌16小時。冷反應混合物使用氮氣滌氣及以水(2毫升)然後以甲酸銨(0.65克，10.3毫莫耳)處理及加熱至回流歷5小時。添加另一份甲酸銨(0.65克，10.3毫莫耳)及Pd/C(0.11克，0.1毫莫耳)及混合物回流攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾及濾液於減壓下濃縮。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相及水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機相以飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-75%乙酸乙酯於環己烷獲得標題化合物(0.25克，83%)呈桃紅色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 2.44 min, m/z 290.3[MH^+]。

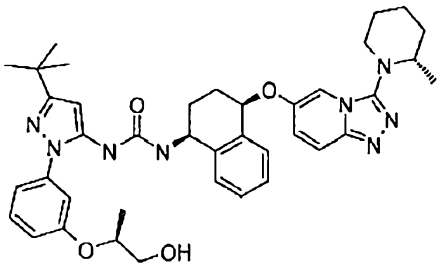
c. {5-第三丁基-2-[3-((S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯

基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物152c)



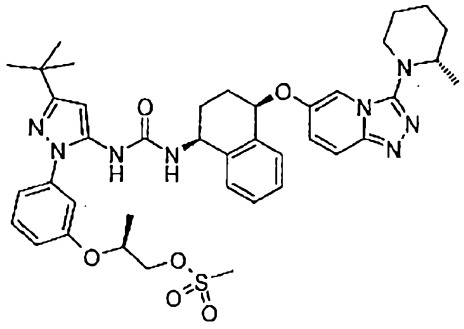
中間產物152b(69毫克，0.24毫莫耳)於乙酸乙酯(1.2毫升)之溶液以水性1N NaOH(0.4毫升，0.43毫莫耳)處理，然後以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.034毫升，0.25毫莫耳)處理，混合物於室溫攪拌2.5小時。混合物以另一份氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.010毫升，0.07毫莫耳)處理及又於室溫攪拌0.75小時。混合物以乙酸乙酯及水稀釋及分離各相。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得淡紅色膠狀物(121毫克)。膠狀物藉FCC純化，使用0-40% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈淡金色膠狀物(62毫克，56%)。LCMS (方法3)：Rt 4.15 min, m/z 464.2, 466.2[MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-((S)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物152d)



中間產物152c(59毫克，0.13毫莫耳)於1,4-二噁烷(1.3毫升)之溶液以中間產物81d(44毫克，0.12毫莫耳)及DIPEA(0.025毫升，0.14毫莫耳)處理，及混合物於70℃攪拌6.75小時然後於50℃攪拌64小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，及殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成褐色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM，獲得標題化合物呈淡黃色玻璃狀物(49毫克，61%)。LCMS (方法3)：Rt 3.74 min, m/z 693.5[MH^+]。

e. 甲烷磺酸(S)-2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯氧基}-丙基脲(中間產物152e)



中間產物152d(46毫克，0.066毫莫耳)於DCM(1.5毫升)之

溶液以DIPEA(0.035毫升，0.20毫莫耳)然後以甲烷磺醯氯(0.067毫升，0.086毫莫耳)處理。30分鐘後混合物以甲烷磺醯氯(0.067毫升，0.086毫莫耳)處理，然後又經30分鐘後，以DIPEA(0.018毫升，0.10毫莫耳)處理。混合物於室溫攪拌16小時。添加另一份甲烷磺醯氯(0.067毫升，0.086毫莫耳)及然後又經30分鐘後添加另一份甲烷磺醯氯(0.067毫升，0.086毫莫耳)及DIPEA(0.018毫升，0.10毫莫耳)。30分鐘後，混合物以DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈褐色玻璃狀物(54毫克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 3.99 min, m/z 771.5[MH^+]。

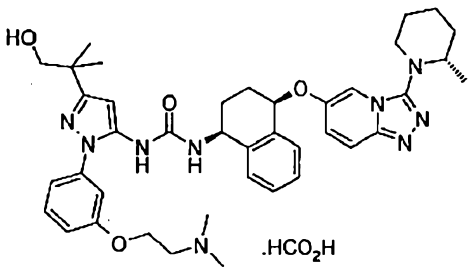
f. 1-{5-第三丁基-2-[3-((S)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例152)

中間產物152e(51毫克，0.066毫莫耳)於THF(0.4毫升)之溶液以二甲基胺於THF之2M溶液(0.66毫升，1.32毫莫耳)處理，混合物於60℃攪拌42小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成褐色玻璃狀物。玻璃狀物藉HPLC純化(Phenomenex

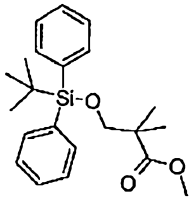
Gemini C18管柱，5-95% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)歷經25分鐘。於減壓下濃縮洗提分獲得淡黃色玻璃狀物。玻璃狀物以乙醚濕磨獲得固體，固體經過濾出獲得標題化合物呈淡黃褐色固體(2.5毫克，5%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 720.5 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.27 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.32-2.38 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.32 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.03-7.11 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.24-7.41 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.21 (1H, s).

[實施例153]

1-[2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

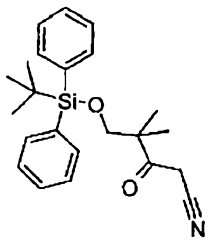


a. 3-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲基酯(中間產物153a)



2,2-二甲基-3-羥基丙酸甲酯(5.0克，37.8毫莫耳)於DMF(75毫升)之溶液冷卻至0℃及以咪唑(3.86克，56.7毫莫耳)然後以第三丁基二苯基氯矽烷(11.8毫升，45.4毫莫耳)處理。混合物於室溫攪拌22小時然後於減壓下濃縮。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相及水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機相以10%水性檸檬酸溶液、飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物呈金色油(15.93克，定量產率)。LCMS (方法3)：Rt 5.32 min, m/z 393.3[M+Na^+]。

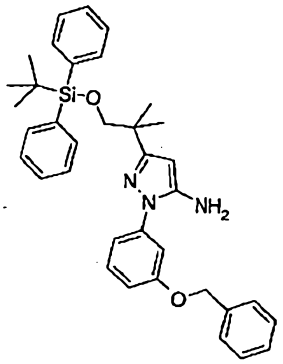
b. 5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-4,4-二甲基-3-側氧基-戊腈(中間產物153b)



氫化鈉(60%於油之分散液)(2.12克，52.9毫莫耳)於甲苯(65毫升)之懸浮液於氮氣下回流以55分鐘時間添加中間產物153a(15.93克，推定為37.8毫莫耳)及乙腈(2.87毫升，54.9毫莫耳)於甲苯(31毫升)之溶液。混合物回流加熱67小時。冷卻之反應混合物使用水性1N HCl緩慢酸化至pH 5及以乙酸乙酯萃取。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化使用0-50%醚於戊烷，獲得標題化合物(3.52克，25%)呈黃色

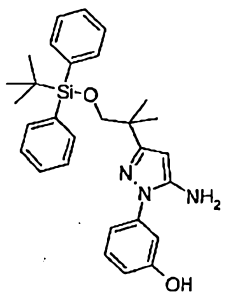
油。LCMS (方法3)：Rt 4.94 min, m/z 402.3[M+Na$^+$]。

c. 2-(3-苯甲基氧基-苯基)-5-[2-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-2H-吡唑-3-基胺(中間產物153c)



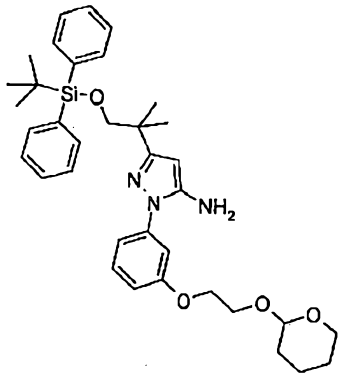
中間產物153b(1.00克，2.63毫莫耳)於乙醇(IMS級，20毫升)之溶液以3-苯甲基氧基苯基肼鹽酸鹽(0.66毫升，2.63毫莫耳)然後以DIPEA(0.46毫升，2.63毫莫耳)處理，及混合物回流加熱114小時。冷反應混合物以乙酸乙酯及飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋及混合物經過濾及分離各相。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得橙色油(1.62克)。膠狀物藉FCC純化，使用0-20% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈黃色油(1.21克，80%)。LCMS (方法3)：Rt 5.40 min, m/z 576.5 [MH$^+$]。

d. 3-{5-胺基-3-[2-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-吡唑-1-基}-酚(中間產物153d)



中間產物153c(1.21克，2.1毫莫耳)於乙醇(IMS級，20毫升)之溶液以水(1毫升)及甲酸銨(1.33克，21毫莫耳)處理。混合物以氮氣滌氣然後添加10% Pd/C(0.67克，0.63毫莫耳Pd)。混合物加熱至回流1小時然後經矽藻土過濾及濾液於減壓下濃縮。殘餘物分溶於乙酸乙酯及水。分離各相及水層以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，殘餘物藉FCC純化，使用0-40% EtOAc於環己烷獲得標題化合物(經2步驟0.53克，41%)呈金色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 4.55 min, m/z 486.5 [MH^+]。

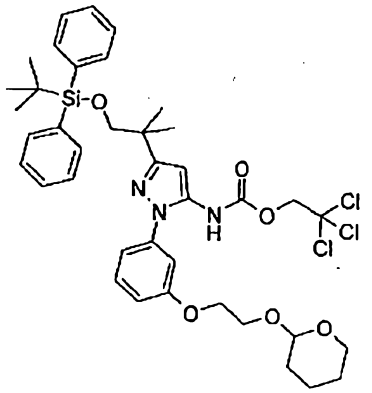
e. 5-[2-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基胺(中間產物153e)



中間產物153d(0.53克，1.09毫莫耳)於無水THF(8毫升)之混合物以三苯基膦(0.57克，2.18毫莫耳)及2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙醇(0.22毫升，1.64毫莫耳)處理。混合物冷卻至0℃然後逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.43毫升，2.18毫莫耳)。於周圍溫度攪拌20小時後，混合物以水(0.1毫升)處理

及於減壓下濃縮成黃色油。油藉FCC純化，使用0-30% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈橙色油(0.41克，61%)。LCMS (方法3)：Rt 5.25 min, m/z 614.6 [MH^+]。

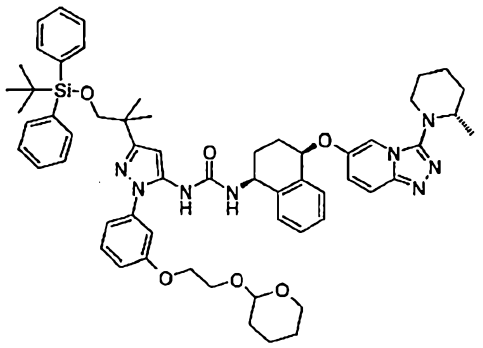
f. (5-[2-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-2-{3-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物153f)



中間產物153e(0.41克，0.67毫莫耳)於乙酸乙酯(3.6毫升)之溶液以水性1N NaOH(1.2毫升，1.2毫莫耳)然後以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.10毫升，0.74毫莫耳)處理，混合物於室溫攪拌4小時。混合物以乙酸乙酯及水稀釋，分離各相。水層以乙酸乙酯萃取(2次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得淡紅色油(0.67克)。油藉FCC純化，使用0-25% EtOAc於環己烷獲得標題化合物呈淡金色膠狀物(0.38克，72%)。LCMS (方法3)：Rt 5.86 min, m/z 788.3, 790.3[MH^+]。

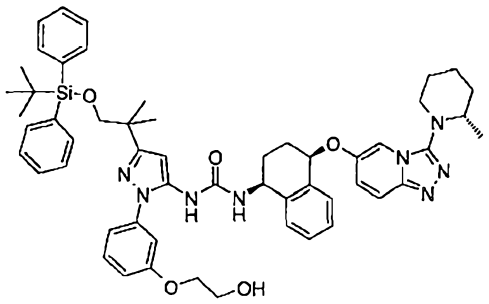
g. 1-[3-(1-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-2-甲基丙-2-基)-1-{3-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基]苯基}-1H-吡

唑-5-基]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-脲(中間產物153g)



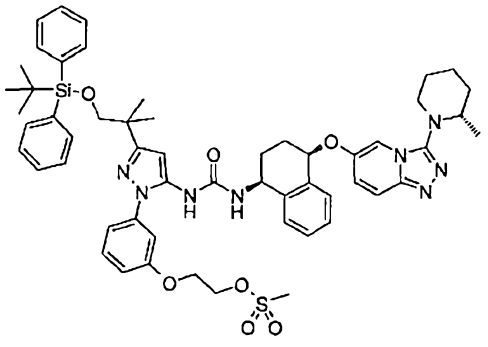
中間產物153f(377毫克，0.48毫莫耳)於1,4-二噁烷(4.8毫升)之溶液以中間產物81d(164毫克，0.43毫莫耳)及DIPEA(0.095毫升，0.54毫莫耳)處理，混合物於70℃攪拌30分鐘然後於50℃攪拌64小時然後於70℃攪拌22小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成褐色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-7% MeOH於DCM獲得標題化合物呈褐色玻璃狀物(320毫克，72%)呈金色膠狀物。LCMS (方法3)：Rt 5.66 min, m/z 1017.7 [MH^+]。

h. 1-{3-(1-{[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-2-甲基丙-2-基)-1-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-脲(中間產物153h)



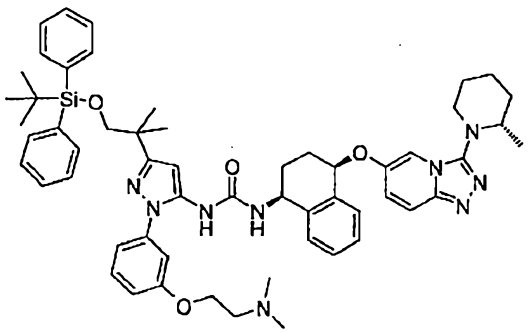
中間產物153g(317毫克，0.31毫莫耳)於甲醇(3.1毫升)之溶液以對甲苯磺酸吡啶鎓(235毫克，0.93毫莫耳)處理及混合物於45℃攪拌19小時。冷溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液、及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮成乳酪色泡沫體。泡沫體藉FCC純化，使用0-10% MeOH於DCM獲得標題化合物呈無色玻璃狀物(217毫克，75%)。LCMS (方法3)：Rt 5.06 min, m/z 933.7[MH^+]。

i. 2-{3-[3-(1-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-2-甲基丙-2-基)-5-({[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]胺基甲醯基}胺基)-1H-吡唑-1-基]苯氧基}乙基甲烷磺酸酯(中間產物153i)



中間產物153h(214毫克，0.23毫莫耳)於DCM(2.3毫升)之溶液以DIPEA(0.12毫升，0.69毫莫耳)然後以甲烷磺醯氯(0.037毫升，0.48毫莫耳)處理。30分鐘後混合物以DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮呈橙色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-8% MeOH於DCM獲得標題化合物呈淡褐色玻璃狀物(134毫克，58%)。LCMS (方法3)：Rt 5.18min, m/z 1011.7[MH^+]。

j. 1-[3-(1-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}-2-甲基丙-2-基)-1-{3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-5-基]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]脲(中間產物153j)



中間產物153i(131毫克，0.13毫莫耳)於THF(0.8毫升)之溶液以二甲基胺於THF(1.3毫升，2.6毫莫耳)之2M溶液處理及混合物於60℃攪拌18小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及水。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組

合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮呈褐色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-8% (2N NH_3/MeOH)於DCM獲得標題化合物呈白色泡沫體(93毫克，75%)。LCMS (方法3)：Rt 3.91 min, m/z 960.6 [MH^+]。

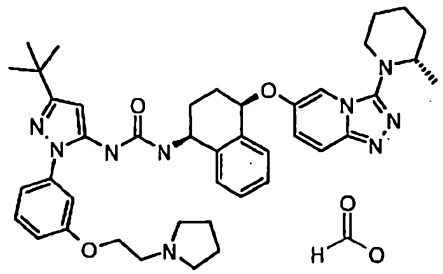
1-[2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例153)

中間產物153j(90毫克，0.09毫莫耳)於THF(0.5毫升)之溶液以氟化四丁基銨於THF之1M溶液(0.5毫升，0.5毫莫耳)處理及反應混合物於室溫攪拌1小時然後於50℃攪拌16小時。冷卻之溶液於減壓下濃縮，殘餘物分溶於DCM及飽和水性碳酸氫鈉溶液。分離各相及水層以DCM萃取(2次)。組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮呈褐色膠狀物。膠狀物藉FCC純化，使用0-8% [2N NH_3於MeOH]於DCM，然後進一步藉HPLC純化(Phenomenex Gemini C18管柱，5-95% MeCN於H_2O，0.1% HCO_2H)歷經25分鐘獲得無色玻璃狀物。玻璃狀物以乙醚濕磨獲得標題化合物呈白色固體(11毫克，16%)。LCMS (方法5)：Rt 3.17 min, m/z 722.6 [MH^+]。^1H

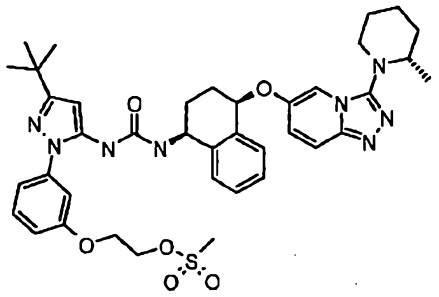
NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (6H, s), 1.44-1.57 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 1.99-2.17 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.44 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.32 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.24-7.43 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例154]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



甲烷磺酸2-{3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯氧基}-乙基酯(中間產物154a)



甲烷磺醯氯(81微升，1.05毫莫耳)於氬氣下添加至中間產物95e(545毫克，803毫莫耳)及DIPEA(420微升，2.41毫莫耳)於

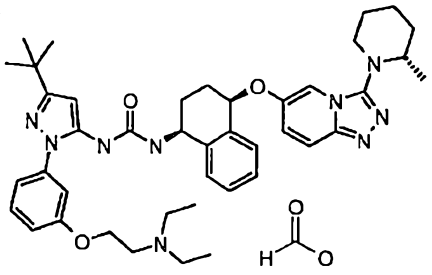
DCM(20毫升)之經攪拌之溶液內，反應混合物於室溫攪拌1.5小時。又添加25微升，0.32毫莫耳甲烷磺醯氯及反應混合物於室溫持續攪拌2小時。加水(20毫升)及兩層在分離前經徹底振搖。水層以DCM(2x20毫升)萃取及組合有機層通過相分離器及於減壓下濃縮獲得標題化合物呈橙色玻璃狀物(690毫克，>100%)。LCMS (方法3)：Rt 3.89 min, m/z 757[MH^+]。

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例154)

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及吡咯啶(27微升，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(29毫克，59%)。LCMS (方法5)：Rt 3.72 min, m/z 732.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.28 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61-1.72 (6H, m), 1.75-1.98 (4H, m), 1.99-2.18 (2H, m), 2.52 (4H, m, 被溶劑遮蔽), 2.80 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.27-3.35 (1H, m, 被水遮蔽), 4.11 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1.3H, s).

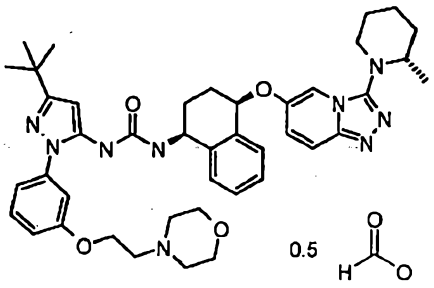
[實施例155]



1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及二乙基胺(34微升，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。添加額外二乙基胺(102微升，0.99毫莫耳)及接著混合物於密封管內於60℃攪拌24小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(22毫克，45%)。LCMS (方法5)：Rt 3.74 min, m/z 734.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.89-0.96 (9H, m), 1.28 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 1.99-2.18 (2H, m), 2.52 (4H, m, 被溶劑遮蔽), 2.76 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.87-2.94 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m, o 被水遮蔽), ~3.30 (1H, m, 被水遮蔽), 4.05 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.05-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s).

[實施例156]

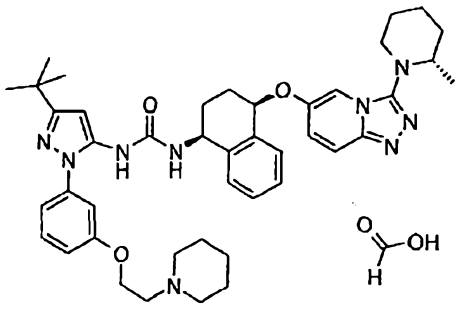


1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及味啉(29微升，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。添加額外味啉(29微升，0.33毫莫耳)及接著混合物於密封管內於60℃攪拌24小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(25毫克，50%)。LCMS (方法5)：Rt 3.66 min, m/z 748.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.27 (9H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.75-1.98 (4H, m), 1.99-2.19 (2H, m), 2.42 (4H, t, J = 4.0 Hz), 2.67 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m, 被水遮蔽), ~3.30 (1H, m, 被水遮蔽), 3.53 (4H, t, J = 8.0 Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.07-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.25-7.43 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.21 (0.5H, s).

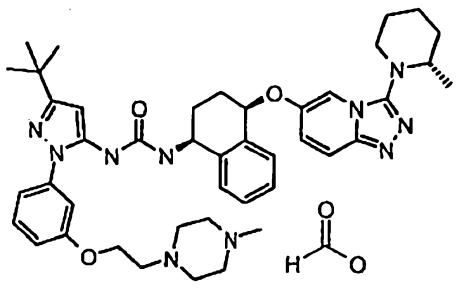
[實施例157]



1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(66毫克，88微莫耳)及哌啶(44微升，0.45毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱隔夜。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(31毫克，46%)。LCMS (方法5)：Rt 3.77 min, m/z 746[MH^+]。^{1}H NMR(400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.24-1.34 (11H, m), 1.39-1.55 (6H, m), 1.61-2.18 (8H, m), 2.34-2.43 (4H, m), 2.63 (2H, t, J 6.1 Hz), 2.86-2.94 (1H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.77 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.32 (1H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.04-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 2.6 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.17 (1.5H, s).

[實施例158]



1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌咁-1-基)-乙氧基]-苯

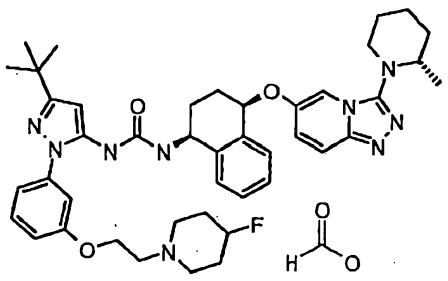
基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及1-甲基哌啡(37微升，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(28毫克，55%)。LCMS(方法5)：Rt 3.62 min, m/z 761.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.91 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.28 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.74-1.97 (4H, m), 2.00-2.19 (5H, m), 2.21—2.35 (4H, m,), 2.36-2.49 (4H, m); 2.66 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m, 被水遮蔽), 3.27-3.35 (1H, m, 被水遮蔽), 4.10 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.17 (1.4H, s).

[實施例159]

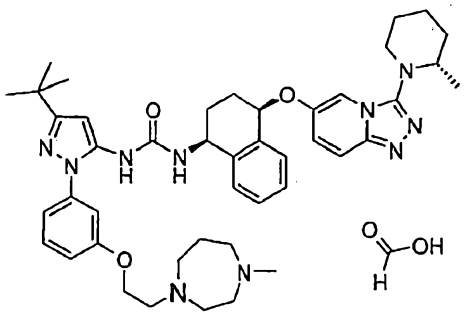


1-{5-第三丁基-2-{3-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及4-氟吡啶(34毫克，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。添加額外4-氟吡啶(34毫克，0.33毫莫耳)及接著混合物於密封管內於60℃攪拌24小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(24毫克，47%)。LCMS (方法5)：Rt 3.75 min, m/z 764.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.27 (9H, s), 1.44-1.64 (2H, m), 1.59-1.72 (4H, m), 1.72-1.98 (6H, m), 1.99-2.19 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.55-2.64 (2H, m,), 2.68 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m, 被水遮蔽), ~3.30 (1H, m, 完全被水遮蔽), 4.10 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.51-4.59 (0.5H, m), 4.64-4.71 (0.5H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.06-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.25-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s).

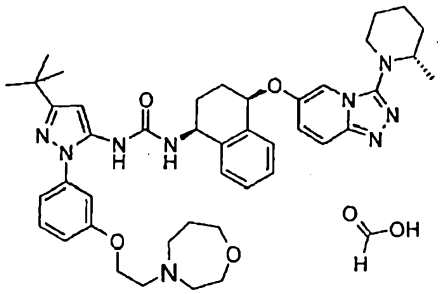
[實施例160]



1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]-二吖咩-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.066毫莫耳)及N-甲基高哌啡(39毫克，0.34毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱隔夜。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(28毫克，54%)。LCMS (方法5)：Rt 3.28 min, m/z 775[MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.27 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 1.62-1.73 (4H, m), 1.75-2.18 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.56-2.63 (4H, m), 2.70-2.77 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.32 (1H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.2 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.20 (2H, s).

[實施例161]

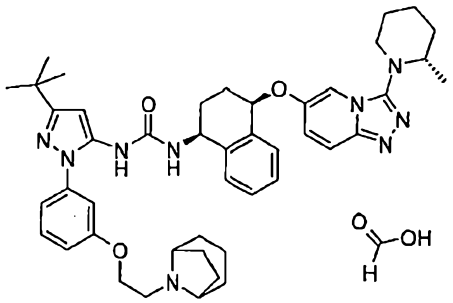


1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噁吖呯-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，66微莫耳)及[1,4]噁吖呯(70毫克，0.68毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱48小時。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉

MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(27毫克，53%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 762[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.27 (9H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.62-2.17 (12H, m), 2.67-2.72 (3H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.88-2.94 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m, 被水峰遮蔽), 3.53-3.58 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, s), 8.18 (1H, s).

[實施例162]

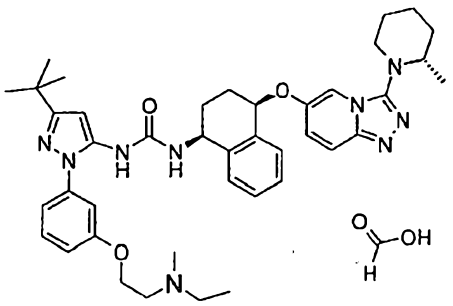


1-(2-{3-[2-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-5-第三丁基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，66微莫耳)及8-吖-二環[3.2.1]辛烷(38毫克，0.34毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱隔夜。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(32毫克，62%)。LCMS (方法5)：Rt 3.84 min, m/z 772[MH^+]。^{1}H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.21-1.36 (11H, m), 1.37-1.54 (4H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 1.74-2.18 (8H, m), 2.72 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.22-3.36 (5H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 2.1 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, s), 8.19 (1.6H, s).

[實施例163]

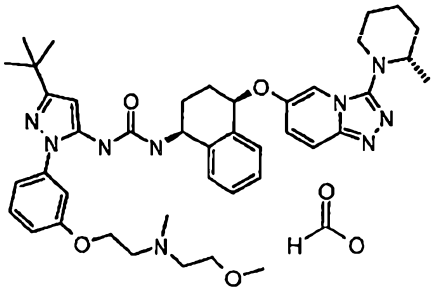


1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，66微莫耳)及N-乙基甲基胺(40毫克，0.68毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱48小時。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(24毫克，50%)。LCMS (方法5)：Rt 3.69 min, m/z 720[MH^+]。^{1}H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.76-2.09 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.41 (2H, quart, J = 7.0 Hz), 2.68 (2H, t, J = 4.7 Hz), 2.86-2.94 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m, 被水峰遮蔽), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.77-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.6 Hz, 2.2 Hz), 7.23-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.13 (1H, s), 8.18 (1H, s).

[實施例164]

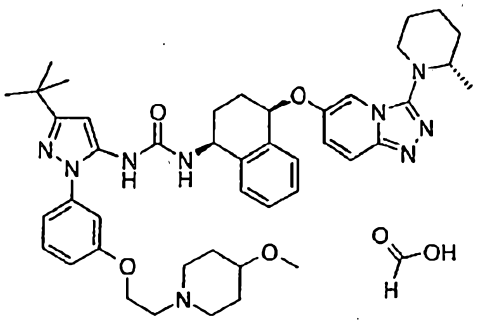


1-{5-第三丁基-2-(3-{2-[(甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙氧基}-苯基)-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.067毫莫耳)及N-(2-甲氧基乙基)甲基胺(35微升，0.33毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封管內於60℃攪拌20小時。添加額外N-(2-甲氧基乙基)甲基胺(35微升，0.33毫莫耳)及接著混合物於密封管內於60℃攪拌24小時。混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化。分離標題產物呈灰白色固體(24毫克，48%)。LCMS (方法5)：Rt 3.72 min, m/z 750.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.91 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.27 (9H, s), 1.44-1.56 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.73-1.98 (4H, m), 1.98-2.22 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.74 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m, 被水遮蔽), 3.19 (3H, s, 被水遮蔽), ~3.30 (1H, m, 被水遮蔽), 3.38 (2H, t, J = 8.0 Hz, 被水遮蔽), 4.07 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s).

[實施例165]

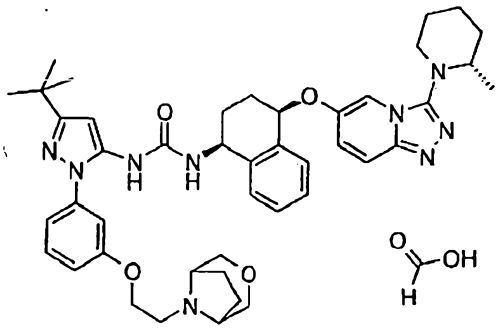


1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，0.066毫莫耳)及4-甲氧基哌啶(39微升，0.34毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱隔夜。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(31毫克，60%)。LCMS (方法5)：Rt 3.75 min, m/z 776[MH^+]。^1H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.27 (9H, s), 1.30-1.42 (2H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.61-2.18 (13H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.68-2.76 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.28-3.34 (1H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.77-4.85 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.04-7.13 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 2.3 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, s), 8.16 (1.7H, s).

[實施例166]



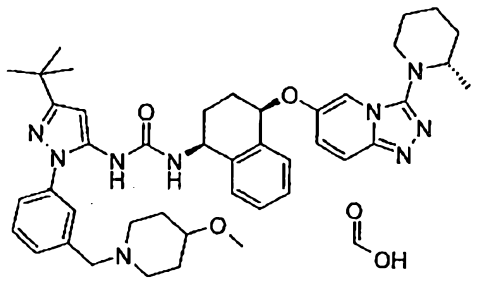
1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(3-喔-8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物154a(50.5毫克，66微莫耳)及3-喔-8-吖-二環[3.2.1]辛烷(76毫克，0.68毫莫耳)於THF(1毫升)之溶液於密封容器內於60℃加熱48小時。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物呈白色固體(24毫克，46%)。LCMS (方法5)：Rt 3.72 min, m/z 774 [MH^+]。^{1}H

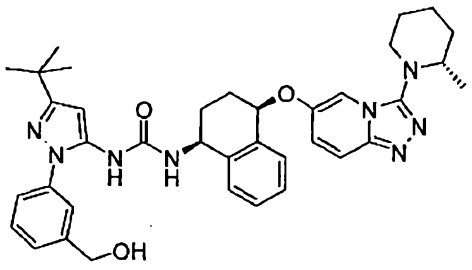
NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (9H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.64-1.71 (4H, m), 1.75-2.17 (8H, m), 2.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.28-3.34 (3H, m, 被水峰遮蔽), 3.49 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.78-4.85 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.6 Hz, 2.4 Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.15 (1H, s), 8.20 (1H, s).

[實施例167]

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

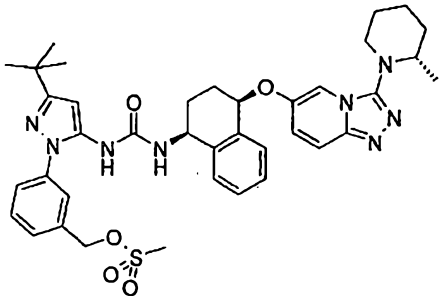


a. 1-[5-第三-丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物167a)



中間產物81d(319毫克，0.85毫莫耳)、中間產物29c(335毫克，0.85毫莫耳)及DIPEA(294微升，1.69毫莫耳)於二㗁烷(10毫升)之混合物，於80℃攪拌18小時。冷卻後，反應混合物分溶於水及DCM。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM梯度，獲得標題化合物(362毫克，66%)。LCMS (方法4)：Rt 3.29 min, m/z 649[MH^+]。

b. 甲烷磺酸3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲基酯(中間產物167b)

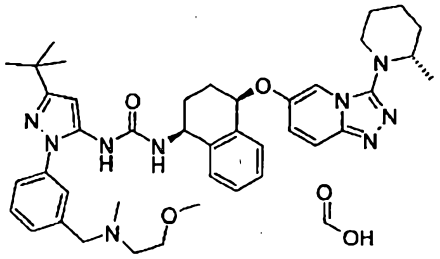


於中間產物167a(316毫克，0.49毫莫耳)於DCM(5.0毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(339微升，1.95毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(76微升，0.97毫莫耳)。反應混合物攪拌3小時然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(定量產率，推定為0.49毫莫耳)。分離產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.61 min, m/z 727 [MH^+]。

c. 1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例167)

於中間產物167b(0.19毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加DIPEA(130微升，0.75毫莫耳)及4-甲氧基哌啶(86毫克，0.75毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(20毫克，14%)。LCMS (方法5)：Rt 3.66 min, m/z 746 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.30-1.40 (2H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.70-1.83 (5H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 1.96-2.12 (4H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.05-3.12 (3H, m), 3.13 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.23 (0.3H, s).

[實施例168]

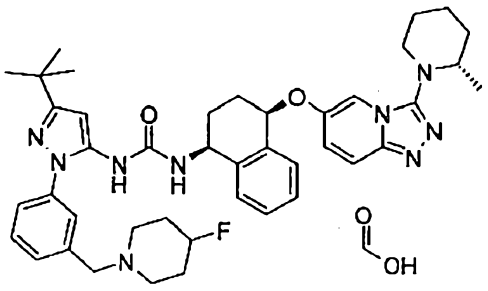


1-[5-第三丁基-2-(3-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.19毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加DIPEA(130微升，0.75毫莫耳)及N-(甲氧基乙基)甲基胺(81微升，0.75毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(20毫克，14%)。LCMS (方法5)：Rt 3.65 min, m/z 720 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-

DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.42-1.48 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.72-1.92 (4H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.49 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 12.1, 4.3 Hz), 3.16 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.50 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.28 (0.2H, s).

[實施例169]

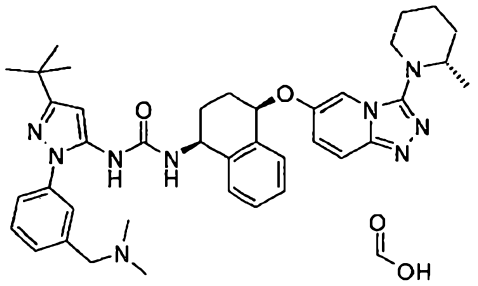


1-{5-第三丁基-2-[3-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.19毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加DIPEA(260微升，1.5毫莫耳)及4-氟哌啶鹽酸鹽(104毫克，0.75毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(25毫克，16%)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 734

[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.70 (4H, m), 1.70-1.92 (6H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.11 (1H, dt, J = 12.2, 4.3 Hz), 3.24-3.30 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.60 (1H, dsp, J = 48.9, 3.5 Hz), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.10 (1.8H, s).

[實施例170]

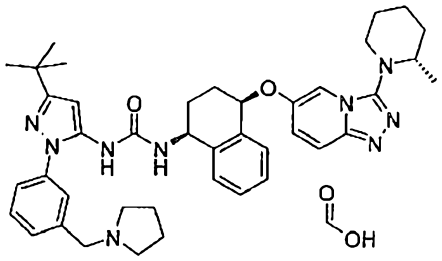


1-[5-第三丁基-2-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.16毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加二甲基胺溶液(2M THF，1.6毫升，3.27毫莫耳)及反應於密封容器內於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(20毫克，16%)。LCMS (方法5)：Rt 3.58 min, m/z 676 [MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86

(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.39 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.46 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.27 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.25 (0.3H, s).

[實施例171]

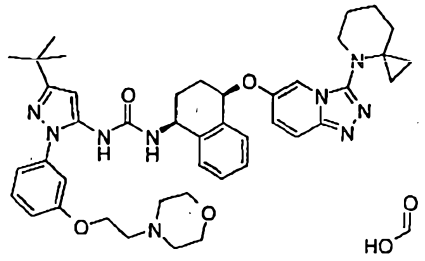


1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.16毫莫耳)於THF(2毫升)之溶液內添加吡咯啶(273微升，3.27毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(26毫克，22%)。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 702 [MH^+]。^1H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.66 (6H, m), 1.70-1.84 (3H, m), 1.84-1.92 (1H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.36-2.42 (4H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.58 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.46 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.19 (0.7H, s).

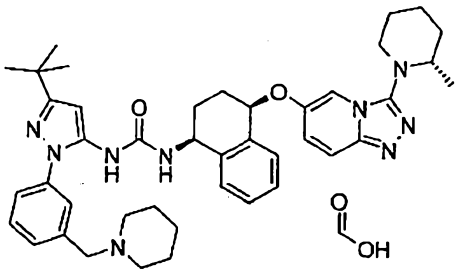
[實施例172]



1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲甲酸鹽

中間產物148g(0.099毫莫耳)及味啉(43毫克，0.50毫莫耳)於THF(1毫升)之褐色溶液於密封小瓶內於60℃攪拌18小時。溶液經傾析及濃縮。MDAP(方法7)獲得標題化合物呈灰白色固體(44毫克，54%)。LCMS (方法5)：Rt 3.64 min, m/z 760.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.41-0.54 (4H, m), 1.27 (9H, s), 1.52-1.62 (2H, m), 1.72-1.81 (3H, m), 1.83-1.96 (3H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.42 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 3.52 (4H, t, J = 4.58 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.81 (1H, td, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.48 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.25-7.42 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.16 (1.3H, s).

[實施例173]

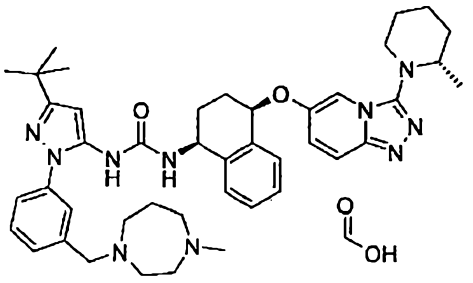


1-[5-第三丁基-2-(3-吡啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-吡啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.22毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加哌啶(424微升，4.3毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(44毫克，25%)。LCMS (方法5)：Rt 3.69 min, m/z 716 [MH^+]。^{1}H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.28-1.33 (2H, m), 1.38-1.48 (6H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 1.70-1.92 (4H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.26-2.34 (4H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.11 (1H, dt, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.23-3.29 (1H, m), 3.44 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.46 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.12 (1.8H, s).

[實施例174]

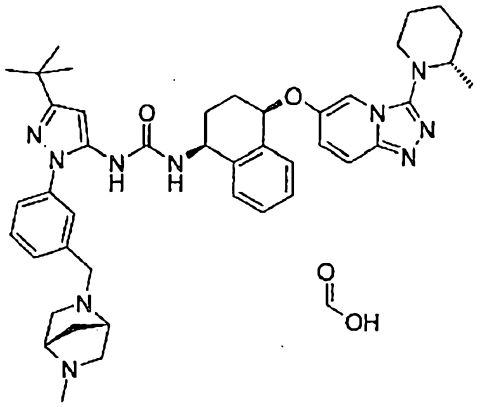


1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物167b(0.22毫莫耳)於THF(2.5毫升)之溶液內添加1-甲基高哌咩(534微升，4.3毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(28毫克，15%)。LCMS(方法5)：Rt 3.27 min, m/z 745 [MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23 (9H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 1.68-1.84 (5H, m), 1.84-1.92 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.58-2.66 (6H, m), 2.69 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.11 (1H, dt, J = 11.9, 4.1 Hz), 3.23-3.29 (1H, m), 3.62 (2H, s), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.16 (2.4H, s).

[實施例175]



1-{5-第三丁基-2-[3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二吖-二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

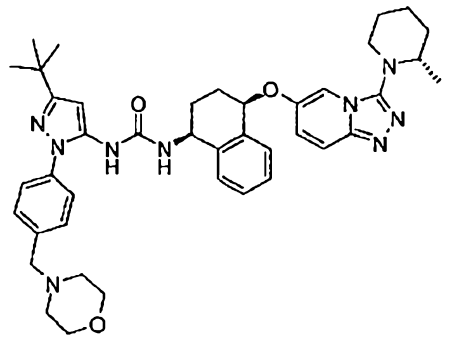
於中間產物167b(0.15毫莫耳)於THF(20毫升)之溶液內添加(1S,4S)-2-甲基-2,5-二吖-二環[2.2.1]庚烷(366毫克，3.3毫莫耳)及反應於50℃攪拌24小時。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，然後藉HPLC進一步純化(C18 X-選擇管柱，10-75% MeCN於H_2O，0.1%甲酸)獲得標題化合物(11毫克，9%)。LCMS (方法5)：Rt 3.45 min, m/z 743 [MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.86 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.23

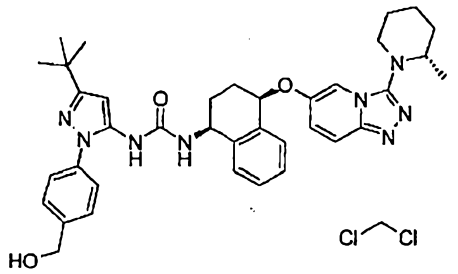
(9H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.54-1.66 (4H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 1.84-1.92 (1H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.46-2.48 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J = 9.6, 2.4 Hz), 2.59 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.71 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 9.0, 3.9 Hz), 3.09-3.13 (2H, m), 3.22 (1H, s), 3.28-3.32 (1H, m), 3.63 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.70 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.77 (1H, td, J = 8.4, 5.7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.28 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.25 (0.7H, s).

[實施例176]

1-[5-第三丁基-2-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

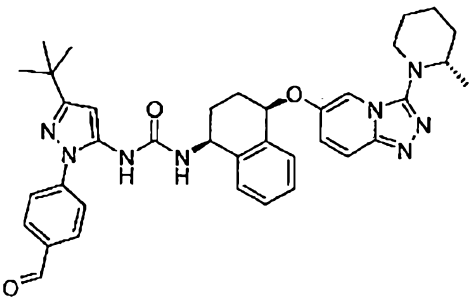


a. 1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲二氯甲烷溶劑合物(中間產物176a)



中間產物33a(883毫克，2.10毫莫耳)、中間產物81d(755毫克，2.00毫莫耳)及DIPEA(0.44毫升，2.5毫莫耳)於無水二噁烷(20毫升)之紅褐色溶液於70℃攪拌16小時，及於80℃攪拌5小時。冷溶液於減壓下濃縮，懸浮於水(15毫升)及以DCM(2x15毫升)萃取。組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色油。以急速層析術(二氧化矽80克，4-8% MeOH於DCM)獲得標題產物呈淡黃色泡沫體(1.27克，87%)。LCMS (方法3)：Rt 3.61 min, m/z 649[MH^+]。

b. 1-[5-第三丁基-2-(4-甲醯基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物176b)



於中間產物176a(1.10克，1.70毫莫耳)於DCM(25毫升)之溶液內於0℃添加Dess-Martin週期烷(periodinane)(791毫克，1.86毫莫耳)及所得紅褐色溶液於0℃攪拌45分鐘。添加偏亞硫酸氫鈉(920毫克)、水(10毫升)及飽和水性碳酸氫鈉溶液(10毫升)及混合物於室溫攪拌至氣體的逸出停止為止(15分鐘)。混合物以水(25毫升)稀釋及以DCM(2x25毫升)萃取。

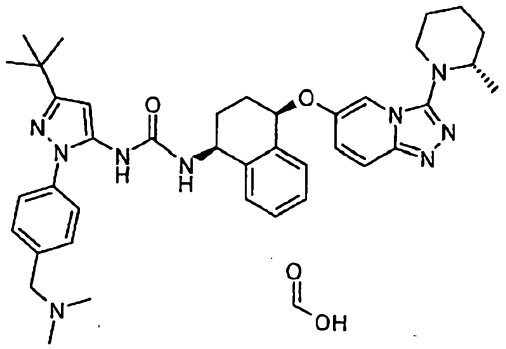
組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈玻璃狀橙色固體(1.10克，100%)。LCMS (方法3)：Rt 3.91 min, m/z 647[MH^+]。

c. 1-[5-第三丁基-2-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例176)

於中間產物176b(0.10毫莫耳)及味啉(17.4毫克，0.200毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(31.8毫克，0.15毫莫耳)，及所得黃色溶液於室溫攪拌1小時。加水(3毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(3毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下鮮黃色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，3.5-4.5% [2M NH_3於MeOH]於DCM)獲得鮮黃色膠狀物(70毫克)。製備性HPLC(Gemini C18，25-75% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20分鐘)及濃縮期望的洗提分去除MeCN。水相以DCM(3x15毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下玻璃狀橙色固體(43.7毫克)。製備性HPLC(Gemini C18，25-50% MeCN於水，20分鐘)及濃縮期望的洗提分去除MeCN。水層以DCM(3x5毫升)萃取，然後組合有機層通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下標題化合物呈白色固體(25.4毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 3.61 min, m/z 718.6 [MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J

= 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.47-1.55 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.76-1.95 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 4.3 Hz), 2.90 (1H, ddd, J = 12.1, 9.0, 3.9 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.2, 4.3 Hz), 3.29-3.34 (1H, m, 被水信號遮蔽), 3.50 (2H, s), 3.56 (4H, t, J = 4.5 Hz), 4.81 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.34 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.25-7.37 (4H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz), 8.08 (1H, s).

[實施例177]

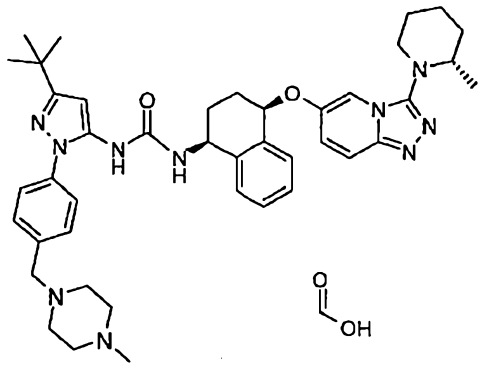


1-[5-第三丁基-2-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及二甲基胺溶液(2M於THF，0.19毫升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之橙色溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(60毫克，0.28毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌1小時。加水(3毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(3毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，4-6.5% [2M NH_3於MeOH]於DCM)獲得黃色固體(88毫克)。以製備性HPLC(Gemini C18，25-50% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20分鐘)及相關洗提分於減壓下濃縮獲得淡黃色薄膜。使用乙醚濕磨獲得標題化合物呈灰白色固體(48.4毫克，

36%)。LCMS (方法3)：Rt 2.99 min, m/z 676[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.75-1.96 (4H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.90 (1H, dd, J = 12.3, 9.1, 3.9), 3.16 (1H, dt, J = 12.3, 4.3 Hz), 3.28-3.34 (1H, 被水峰遮蔽), 3.44 (2H, s), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.7 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.34 (1 H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1 H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.25-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (0.7H, s).

[實施例178]



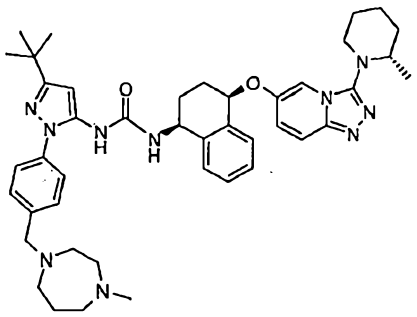
1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌咔-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及N-甲基哌咔(38毫升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之橙色溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(60毫克，0.28毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌1小時。加水(3毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(3毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，5-8% [2M NH_3於

MeOH]於DCM)獲得黃色固體(47毫克)。以製備性HPLC(Gemini C18，25-50% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20分鐘)及相關洗提分於減壓下濃縮獲得淡黃色薄膜。使用乙醚濕磨獲得標題化合物呈灰白色固體(20.6毫克，14%)。LCMS (方法3)：Rt 2.98 min, m/z 731[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.26-2.45 (8H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.2, 9.0, 4.0 Hz), 3.16 (1H, dt, J = 12.2, 4.2 Hz), 3.28-3.34 (1H, m, 被水信號遮蔽), 3.49 (2H, s), 4.81 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.25-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.17 (0.6H, s).

[實施例179]



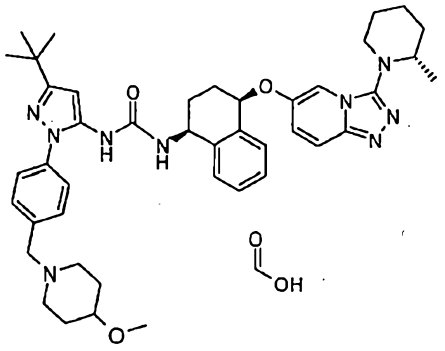
1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及N-甲基高哌啡(43毫升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之橙色溶液內添加三乙醯氧基硼

氫化鈉(60毫克，0.28毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌1小時。加水(3毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(3毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，7-11% [2M NH_3於MeOH]於DCM)獲得標題化合物呈黃色固體(102毫克，73%)。LCMS (方法3)：Rt 2.84 min, m/z 745[MH^+]。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.34 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.62-1.99 (7H, m), 2.15-2.02-2.14 (2H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-2.69 (8H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.1, 9.3, 4.1), 3.04 (1H, dt, J = 12.1, 4.2 Hz), 3.23-3.32 (1H, m), 3.58 (2H, s), 5.09 (1H, td, J = 8.9, 5.2 Hz), 5.19 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.04 (1 H, br d, J = 8.6 Hz), 6.33 (1 H, s), 6.94 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.22 (1H, br s), 7.25-7.39 (7H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (2H, m).

[實施例180]



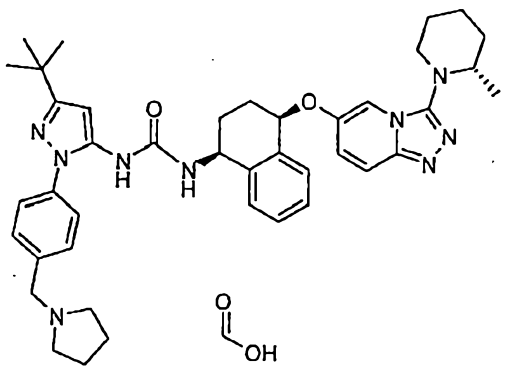
1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及4-甲氧基哌啶(43毫升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之橙色溶液內添加三乙醯氧基硼

氫化鈉(60毫克，0.28毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌1小時。加水(3毫升)及混合物經振搖。水相以DCM(3毫升)萃取，然後組合有機相通過斥水性玻璃料及於減壓下濃縮留下褐色膠狀物。以急速層析術(二氧化矽12克，3.5-6% [2M NH_3於MeOH]於DCM)獲得黃色固體(140毫克)。以製備性HPLC(Gemini C18，25-50% MeCN於水，0.1% HCO_2H，20分鐘，兩次)及相關洗提分於減壓下濃縮獲得淡黃色薄膜。使用乙醚濕磨獲得標題化合物呈灰白色固體(70.5毫克，48%)。LCMS (方法5)：Rt 3.69 min, m/z 746.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.37-1.56 (4H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.75-1.95 (6H, m), 2.00-2.16 (4H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.2, 9.1, 4.1 Hz), 3.12-3.18 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.29-3.34 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.82 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.25-7.46 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.8, 0.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (0.75H, s).

[實施例181]



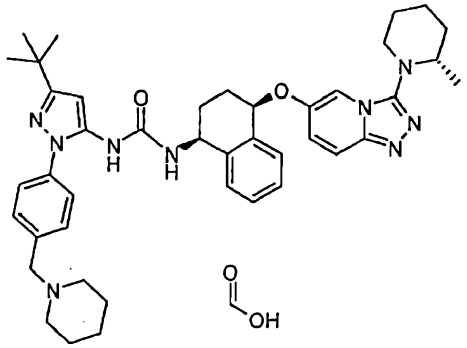
1-[5-第三丁基-2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-

基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及吡咯啶(31.1微升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.8毫克，0.28毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機相通過相分離器及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉RP-HPLC純化(C18，18毫升/分鐘，20-85% MeCN於H_2O+0.1 HCO_2H)及組合相關洗提分及濃縮至乾。分離標題產物呈淺橙色固體(49.5毫克)。LCMS (方法5)：Rt 3.66 min, m/z 702.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.69 (6H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 2.47 (4H, m, 被溶劑遮蔽), 2.90 (1H, m), 3.15 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.63 (2H, s, 被溶劑遮蔽), 4.81 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.6, 2.2 Hz), 7.24-7.38 (4H, m),7.43 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.09 (1H, s), 8.16 (1.4H, s).

[實施例182]



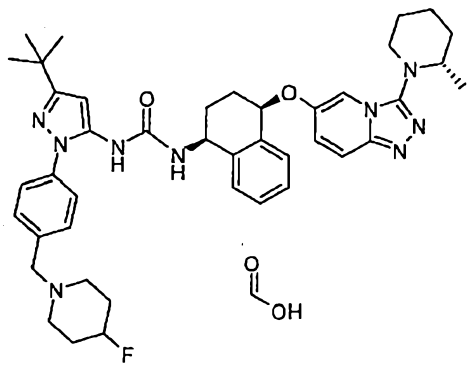
1-[5-第三丁基-2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及哌啶(37.2微升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.8毫克，0.28毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機相通過相分離器及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉RP-HPLC純化(C18，18毫升/分鐘，20-85% MeCN於H_2O+0.1 HCO_2H)及組合相關洗提分及濃縮至乾。分離標題產物呈灰白色固體(14毫克)。LCMS (方法5)：Rt 3.71 min, m/z 716.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) : 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.27 (9H, s), 1.36 (2H, m), 1.47 (6H, m), 1.67 (2H, m), 1.76-1.96 (4H, m), 1.98-2.16 (2H, m), 2.33 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.15 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.46 (2H, s, 被溶劑遮蔽), 4.81 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 10.0, 2.2 Hz), 7.24-7.46 (8H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[實施例183]

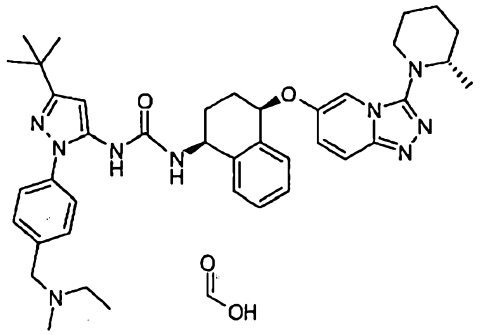


1-{5-第三丁基-2-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及4-氟哌啶(38.8毫克，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.8毫克，0.28毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機相通過相分離器及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉RP-HPLC純化(C18，18毫升/分鐘，20-85% MeCN於H_2O+0.1 HCO_2H)及組合相關洗提分及濃縮至乾。分離標題產物呈灰白色固體(31毫克)。LCMS (方法5)：Rt 3.71 min, m/z 734.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO) : 0.91 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.27 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.67 (4H, m), 1.76-1.96 (6H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.54 (m, 被溶劑遮蔽), 2.90 (1H, m), 3.16 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.51 (2H, s, 被溶劑遮蔽), 4.66 (1H, dm, J = 48 Hz), 4.82 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 7.24-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s).

[實施例184]



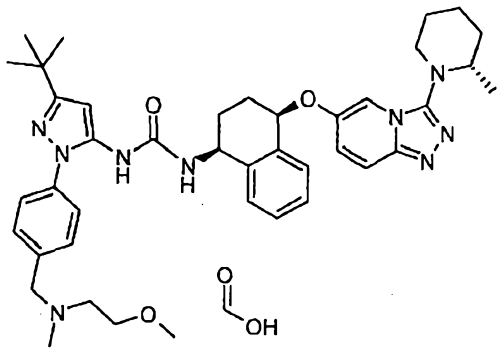
1-(5-第三丁基-2-{4-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸

鹽

於中間產物176b(0.188毫莫耳)及N-乙基甲基胺(32.3微升，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.8毫克，0.28毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機相通過相分離器及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉RP-HPLC純化(C18，18毫升/分鐘，20-85% MeCN於H_2O+0.1 HCO_2H)及組合相關洗提分及濃縮至乾。分離標題產物呈灰白色固體(26.1毫克)。LCMS(方法5)：Rt 3.65 min, m/z 690.6[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) : 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.74-1.97 (4H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.90 (1H, m), 3.16 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.49 (2H, s, 被溶劑遮蔽), 4.81 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.24-7.47 (8H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[實施例185]



1-[5-第三丁基-2-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

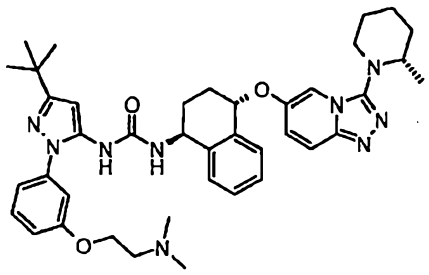
於中間產物176b(0.188毫莫耳)及N-(2-甲氧基乙基)甲基胺(32.7毫克，0.38毫莫耳)於DCM(3毫升)之溶液內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.8毫克，0.28毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時。加水及混合物以DCM萃取。組合有機相通過相分離器及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉RP-HPLC純化(C18，18毫升/分鐘，20-85% MeCN於H_2O+0.1% HCO_2H)及組合相關洗提分及濃縮至乾。分離標題產物呈灰白色固體(23.9毫克)。LCMS (方法5)：Rt 3.68 min, m/z 720.5[MH^+]。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.91

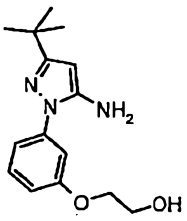
[MH+]. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) : 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.27 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.74-1.96 (4H, m), 1.98-2.16 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 6.0 Hz, 被溶劑遮蔽), 2.90 (1H, m), 3.16 (1H, m, 被溶劑遮蔽), 3.23 (3H, s, 被溶劑遮蔽), 3.45 (2H, t, J = 6.0 Hz, 被溶劑遮蔽), 3.54 (2H, s, 被溶劑遮蔽), 4.82 (1H, m), 5.51 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.7, 2.2 Hz), 7.24-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[實施例186]

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲

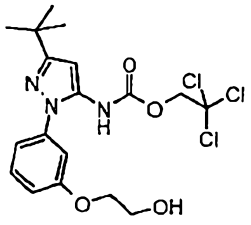


a. 2-[3-(5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基)-苯氧基]-乙醇(中間產物186a)



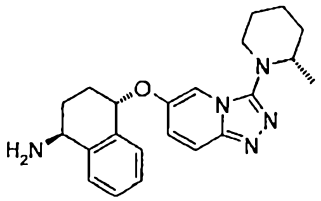
中間產物95a(1.2克，5.2毫莫耳)及三苯基膦(2.72克，10.4毫莫耳)於THF(30毫升)之溶液於氬氣環境下以2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙醇(1.05毫升，7.78毫莫耳)處理，接著逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(1.64毫升，10.4毫莫耳)。然後反應混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物於SCX-2卡匣上使用MeOH及2M NH_3於MeOH洗提。鹼性洗提分於減壓下蒸發及產物藉FCC純化，使用EtOAc/DCM 0-60%獲得標題化合物呈褐色膠狀物(1.0克，80%)。LCMS (方法3)：Rt 2.27 min, m/z 276[MH^+]。

b. {5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-胺基甲酸2,2,2-三氯-乙基酯(中間產物148e)



中間產物186a(1.0克，3.63毫莫耳)於乙酸乙酯(20毫升)之溶液以水性NaOH(1M，6.53毫莫耳)處理，接著以氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(0.529毫升，3.85毫莫耳)處理，反應混合物於室溫攪拌1小時。混合物分溶於乙酸乙酯(20毫升)及水(20毫升)。分離各層及水層又以20毫升乙酸乙酯萃取。組合有機層經脫水(硫酸鈉)、過濾及於減壓下濃縮。殘餘物藉FCC純化，使用0-40% EtOAc於DCM。組合洗提分於減壓下蒸發及產物使用DCM濕磨。固體經過濾及以乙醚洗滌獲得標題化合物呈白色固體(0.930克，58%)。LCMS (方法3)：Rt 4.01 min, m/z 450[M]。

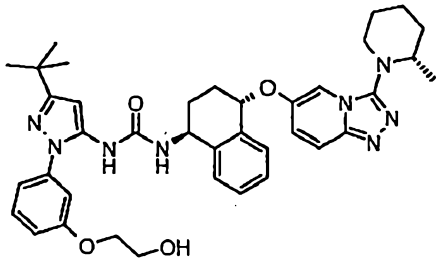
c. (1S,4S)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺(中間產物186b)



於中間產物B(232毫克，1.6毫莫耳)於無水DMF(10毫升)之溶液內於氮氣下添加鈉(60%於油之分散液，320毫克，8.0毫莫耳)及所得不透明褐色溶液於室溫攪拌45分鐘(小心：氣

體逸出)。添加中間產物81c(342毫克，1.46毫莫耳)於無水DMF(7毫升)之溶液及深褐色溶液於氮氣下60℃攪拌90分鐘。冷卻之溶液於減壓下濃縮，再度溶解於甲醇(3毫升)及然後施用至SCX-2卡匣(20克)，以甲醇(50毫升)洗滌。產物以2M NH_3於MeOH(50毫升)洗提；於減壓下濃縮獲得深褐色固體。FCC使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈淡褐色泡沫體(262毫克，45%)。LCMS (方法3)：Rt 2.30 min, m/z 378[MH^+]。

d. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物186c)



中間產物148e(313毫克，0.7毫莫耳)、中間產物186b(262毫克，0.7毫莫耳)及DIPEA(182微升，1.05毫莫耳)於二噁烷(4毫升)之混合物於70℃加熱20小時。反應混合物冷卻至室溫及直接在SCX-2上使用MeOH及2M NH_3於MeOH洗提。鹼性洗提分於減壓下蒸發。殘餘物藉FCC純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM，獲得標題化合物呈黃色玻璃狀物(293

毫克)。LCMS (方法3)：Rt 3.63 min, m/z 679[MH^+]。

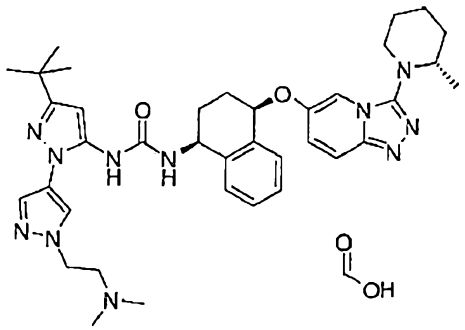
e. 1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(實施例186)

於中間產物186c(293毫克，0.44毫莫耳)及DIPEA(304微升，1.76毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液內添加甲烷磺醯氯(103微升，1.33毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1小時。混合物於減壓下濃縮。殘餘物溶解於THF(2毫升)及添加二甲基胺於THF之溶液(2M，3.3毫升)。反應混合物於密封管內於60℃加熱72小時。反應混合物冷卻至室溫及於減壓下濃縮。產物使用Gemini C18管柱及使用20-35%+0.1%甲酸梯度藉HPLC純化10分鐘。組合洗提分於減壓下蒸發及藉乙腈/乙醚結晶化獲得標題化合物呈白色固體(90毫克，30%)。LCMS (方法3)：Rt 3.01 min, m/z 706[MH^+]。

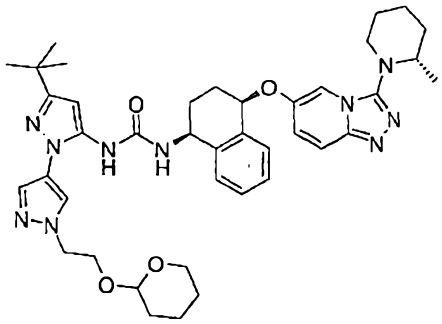
^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 0.91 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23 (9H, s), 1.46-1.54 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.75-1.76 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.43 (6H, s), 2.66 (2H, t, J 5.8 Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 3.12-3.20 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 5.52 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.33 (1H, s), 6.95-6.99 (2H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 10.0Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.17 (1H, s).

[實施例187]

1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽



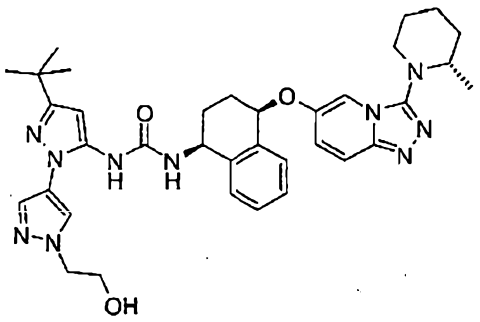
a. 1-{3-第三丁基-1'-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物187a)



中間產物81d(240毫克，0.64毫莫耳)、中間產物108b (325毫克，0.64毫莫耳)及DIPEA(221微升，1.27毫莫耳)於二噁烷(6毫升)之混合物於80℃攪拌隔夜。冷卻後，反應混合物分溶於水及乙酸乙酯。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機相以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% MeOH於DCM梯度，獲得標題化合物(377毫克，80%)。LCMS (方法4)：Rt 3.48 min,

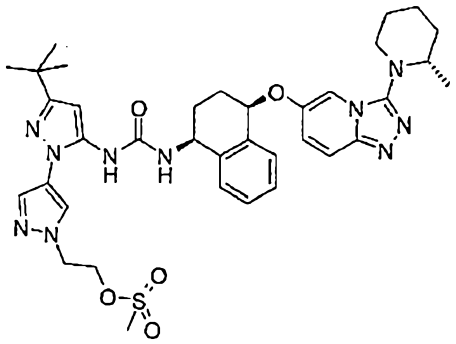
m/z 737[MH^+]。

b. 1-[3-第三丁基-1'-(2-羥基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲(中間產物187b)



於中間產物187a(377毫克，0.51毫莫耳)於甲醇(5毫升)之溶液內添加對甲苯磺酸吡啶鎓(257毫克，1.02毫莫耳)及反應混合物於55℃加熱3小時。所得混合物倒入水中及添加飽和碳酸氫鈉水溶液。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用3-10% MeOH於DCM之梯度獲得標題化合物(250毫克，75%)。LCMS (方法1)：Rt 3.09 min, m/z 653 [MH^+]。

c.甲烷磺酸2-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-[1,4']聯吡唑基-1'-基]-乙基酯(中間產物187c)



於中間產物187a(250毫克，0.38毫莫耳)於DCM(4毫升)之冰浴冷卻溶液內添加DIPEA(267微升，1.53毫莫耳)接著添加甲烷磺醯氯(60微升，0.77毫莫耳)。反應混合物攪拌2小時然後以水淬熄。水相以DCM萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮獲得標題化合物(定量產率)。分離產物未經進一步純化即用於次一步驟。LCMS (方法4)：Rt 3.25 min, m/z 732 [MH^+]。

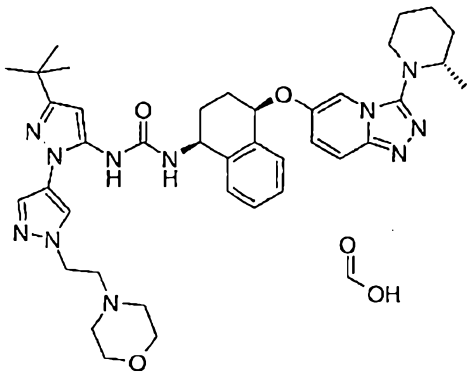
d. 1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽(實施例187)

於中間產物187c(0.19毫莫耳)於THF(3毫升)之溶液內添加二甲基胺(2M於甲醇，1.9毫升，3.8毫莫耳)及反應於密封小瓶內於50℃攪拌隔夜。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用0-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(46毫克，33%)。

LCMS (方法5)：Rt 3.50 min, m/z 680 [MH^+]。

^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) : 0.87 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (9H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.70-1.88 (3H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.63 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.87 (1H, ddd, J = 12.6, 9.1, 3.9 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 12.1, 4.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.80 (1H, td, J = 8.5, 5.8 Hz), 5.48 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.22 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.13 (1H, s).

[實施例188]

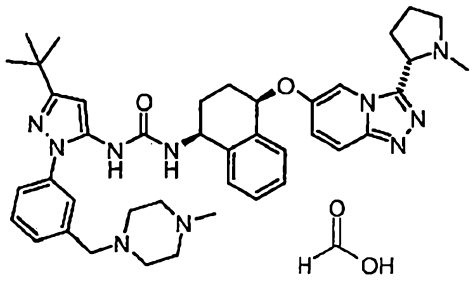


1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲部分甲酸鹽

於中間產物187c(0.19毫莫耳)於THF(3毫升)之溶液內添加味啉(166微升，1.9毫莫耳)及反應於50℃攪拌隔夜。粗產物反應混合物經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取(3次)及組合有機層以鹽水洗滌、脫水(硫酸鎂)及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉FCC於二氧化矽純化，使用2.5-10% [2M NH_3於MeOH]於DCM之梯度，接著MDAP(方法7)純化獲

得標題化合物(49毫克，35%)。LCMS (方法5)：Rt 3.53 min, m/z 722 [MH^+]。^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 0.87 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (9H, s), 1.43-1.51 (2H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.70-1.88 (3H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.69 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.87 (1H, ddd, J = 12.6, 9.1, 3.9 Hz), 3.12 (1H, dt, J = 12.1, 4.2 Hz), **1H** 於溶劑下方, 3.50 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.80 (1H, td, J = 8.5, 5.8 Hz), 5.48 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.22 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.12 (0.5H, s).

[實施例189]



1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲甲酸鹽

中間產物149b(87毫克，0.12毫莫耳)及1-甲基哌啡(68微升，0.61毫莫耳)於THF(2毫升)之混合物於60℃攪拌18小時。反應混合物冷卻至室溫，以DCM(5毫升)稀釋及以水(5毫升)洗滌。水層以DCM(5毫升)萃取。組合有機相以水(2x5毫升)洗滌及通過相分離器。濾液於減壓下濃縮及所得殘餘

物藉MDAP(方法7)純化獲得標題化合物(23毫克，27%)。LCMS (方法5)：Rt 2.69 min, m/z 717.6[MH^+]。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.28 (9H, s), 1.84-2.11 (6H, m), 2.13 (6H, br s), 2.15-2.26 (2H, m), 2.26-2.46 (8H, m), 3.13 (1H, m, 被水遮蔽), 3.50 (2H, s, 被水遮蔽), 3.99 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.82 (1H, m), 5.39 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24-7.48 (9H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.10 (1H, s), 8.19 (1.9H, br s), 8.24 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[生物檢定分析]

P38α酶抑制檢定分析

化合物之抑制活性係使用基於Alphascreen® (Perkin Elmer)激酶活性檢定分析測定。激酶反應包含25 mM HEPES pH 7.5，10 mM $MgCl_2$，100 μM Na_3VO_4，2 mM DTT，0.05毫克/毫升 Tween 20，100 pM p38α(Invitrogen ，PV3304)，1% DMSO及0.3微克/毫升ATF-2融合蛋白質(New England Biolabs，9224)。在藉添加250μM ATP而引發激酶活性之前，化合物於此等條件下於25℃培養2小時。反應體積為20微升。於25℃1小時後，反應藉添加10微升25 mM HEPES pH 7.5中止，其中含有62.5 mM EDTA，0.05% Triton X-100，10% BSA及0.83奈克/微升抗磷酸ATF2抗體Abcam，ab28812)。檢測係於添加Alphascreen Acceptor珠粒(Perkin Elmer 6765300)及Protein Alphascreen Acceptor珠粒(Perkin Elmer 6760137)，二者皆係於20微克/毫升之終濃度後，藉測量亮度進行。IC_{50}值係由濃度-反應曲線決定。

結果顯示於下表：

實施例	p38α抑制
1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,18,19,20, 22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,33,34, 35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46, 47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58, 59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70, 71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82, 83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94, 95,96,97,98,99,100,101,102,103,104, 105,106,107,108,109,110,111,112,113, 114,115,116,118,119,120,121,122,123, 124,125,126,127,128,129,130,131,132, 133,134,135,136,137,138,139,140,141, 142,143,144,148,154,155,156,157,158, 159,160,162,163,165,166,167,168,169, 170,171,176,178,181,182,183,184,185	++++
21	+++
32	++

於上表中，p38α結合強度(IC_{50}值)指示如下：7000-500 nM「+」；500-100 nM「++」；100-10 nM「+++」；<10 nM「++++」。

LPS刺激PBMC TNFα釋放檢定分析

周邊血液單核細胞(PBMC)係使用標準密度梯度離心技術而單離自健康人類志願者血液。經檸檬酸化之血液放置於Histopaque™上且離心。PBMC從密度梯度交界面移出且於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。PBMC懸浮於RPMI 1640培養基(不含血清)，分配入96孔孔板及於37℃於濕化培育器內培養3小時。培養後，更換培養基(含有1%胎牛血清的培養基)及孔板於37℃於試驗化合物或適當載媒劑的存在下培養1小

時。然後添加LPS(10奈克/毫升)或適當載媒劑對照組至細胞及孔板回送至培育器內培養18小時。移出不含細胞之上清液及使用得自R&D Systems的ELISA套組檢定分析TNFα濃度。

對各種試驗化合物進行劑量反應曲線，化合物於各項實驗之效果係以對照組TNFα釋放之抑制百分比表示。劑量反應曲線經作圖，測定化合物強度(IC_{50})。化合物係於至少三次分開實驗中測試。

結果顯示於下表：

實施例號碼	p38α抑制
3,5,8,10,12,13,15,16,18,19,20,23,24,25,26,27,28,29,30,31,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,46,47,48,49,50,52,53,54,55,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,92,93,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,120,121,122,123,124,125,126,127,128,130	++++
1,2,11,14,21,57,94,119,129	+++
4,7,9,22	++

上表中p38α強度(IC_{50}值)指示如下：>1000 nM「+」；1000-100 nM「++」；100-10 nM「+++」；<10 nM「++++」。全部測試化皆具有IC_{50}值小於1000 nM。

COPD之臨床前期小鼠模型-菸草烟霧誘發肺發炎

先前研究已經確立在四次連續每日菸草烟霧(TS)暴露的末次暴露後24小時，藉支氣管肺泡灌洗(BAL)所回收的發炎

細胞數目顯著升高。此時間點係用於此處報告之研究。

小鼠暴露於菸草烟霧、獲得肺泡支氣管灌洗液(BALF)及用於區別細胞計數的細胞離心載玻片之製備方案摘述如下。

小鼠每日暴露於菸草烟霧連續4日

於本暴露方案中，小鼠係以每組5頭置於個別透明聚碳酸酯隔間(27厘米x16厘米x12厘米)暴露。來自香菸的菸草烟霧以100毫升/分鐘之流速進入暴露室內。為了使由於重複暴露於高濃度菸草烟霧所引發的任何潛在問題最小化，小鼠暴露於菸草烟霧於整個暴露週期緩慢增加到至多6根香菸。四天所使用的暴露時程如下：

第1日：5根香菸(約暴露25分鐘)

第2日：7根香菸(約暴露35分鐘)

第3日：9根香菸(約暴露45分鐘)

第4日：9根香菸(約暴露45分鐘)

又一組小鼠係以每日基礎暴露於空氣歷經等量時間作為對照組(非菸草烟霧暴露)。

支氣管肺泡灌洗(BAL)分析

支氣管肺泡灌洗法進行如下：使用10毫米長度盧爾Luer-配接不鏽鋼套管將氣管插入套管。使用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)作為灌洗液。徐緩滴注0.4毫升體積及使用1毫升注射器抽取3次，然後放置於Eppendorf管內及在隨後測定之前維持置於冰上。

細胞計數：

灌洗液係藉離心及上清液傾析而從細胞分離及冷凍用於隨後分析。細胞丸粒再度懸浮於已知體積之PBS，於顯微鏡下使用血球儀計算經染色(Turks染色)整份而計算細胞數目。

區別細胞計數執行如下：

殘餘細胞丸粒稀釋至約每毫升10^5細胞。500微升體積置於細胞離心載波片漏斗內及於800 rpm離心6分鐘，RCF＝72.26 x g(Shandon Cytospin 3)。載波片經風乾及使用Wrights/Giemsa染色遵照專屬的指示染色。乾燥及蓋上蓋玻片後進行使用光學顯微術進行區別細胞計數。由無偏見的操作員使用光學顯微術計數約400個細胞。細胞使用標準型態測量技術區別。

藥物治療

齧齒類諸如小鼠及大鼠為斜鼻呼吸者，如此用於吸入之經口遞送試驗物質(諸如治療劑)無法產生良好的肺臟暴露。結果齧齒類之肺臟遞送治療劑一般係藉鼻內、氣管內或只藉由鼻吸入或全身噴霧劑暴露達成。

只藉由鼻或全身暴露法係利用大量試驗物質且通常保留吸入毒物學研究而非更為常規的藥理功效研究。氣管內投藥為極為有效的遞送方法，原因在於幾乎全部試驗物質皆係遞送至肺臟，但係採用侵入性技術。至於小鼠之特別研究，也需要技術性，原因在於氣管直徑小。鼻內途徑比氣管途徑更

不具侵入性，因此特別適合用於重複給藥研究，諸如所述四日小鼠模型。經鼻內給藥後，約50%投予劑量遞送至肺臟(Eyles JE, Williamson ED and Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189(1):75-9)。

至於經口吸入的代用途徑，小鼠係經鼻內給予含試驗化合物之載媒劑(0.2% tween 80於鹽水)。對照組小鼠在暴露於空氣或菸草烟霧(TS)前1小時接受載媒劑。

資料管理及統計分析：

全部結果係以各頭動物個別的資料點呈示，計算各組的平均值。因當量測試為正，故資料接受單向變量測試分析(ANOVA)，接著為多次比較之Bonferroni校正以便測試處理組間的統計上顯著差異。小於0.05之「p」值被視為具有統計意義。抑制百分比係使用下式在細胞資料的Excel試算表內自動計算：

$$\%\text{抑制} = \left(1-\left(\frac{\text{試驗組結果}-\text{空氣組結果}}{\text{TS載媒劑組結果}-\text{空氣組結果}}\right)\right)\text{x}100$$

其他參數之抑制資料係使用上式手動計算。

本發明之實施例5係在如上報告的模型中測試及結果報告如下。

如圖1之說明，當藉鼻內途徑投予時，實施例5顯著抑制由菸草烟霧以3、30或100微克/千克誘發BAL細胞流入。對BAL嗜中性細胞也觀察得類似的發現(圖2)。結果驗證對暴露於

菸草烟霧的小鼠肺臟具有明確的抗發炎效果。

【圖式簡單說明】

圖1為說明以載媒劑(0.2% tween 80於食鹽水)、實施例5 (3微克/千克)、實施例5 (30微克/千克)或實施例5 (100微克/千克)經鼻內投予實驗小鼠，在末次暴露後24小時，由菸草烟霧誘生的BAL細胞數目上的效果之圖。

圖2為說明以載媒劑(0.2% tween 80於食鹽水)、實施例5 (3微克/千克)、實施例5 (30微克/千克)或實施例5 (100微克/千克)經鼻內投予實驗小鼠，在末次暴露後24小時，由菸草烟霧誘生的BAL嗜中性細胞數目上的效果之圖。

I618703

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：101146036

※申請日：101/12/07　　※IPC 分類：

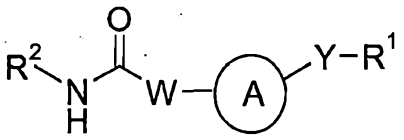
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

激酶抑制劑 / KINASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：

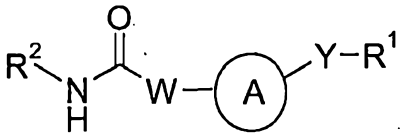


(I)

其中 R^2、W、A、Y 及 R^1 係如說明書中定義，其乃 p38 MAPK 抑制劑，可用作為治療尤其是呼吸道疾病之抗發炎劑。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof：



(I)

wherein R^2, W, A, Y and R^1 are as defined in the specification, are p38 MAPK inhibitors, useful as anti-inflammatory agents in the treatment of, inter alia, diseases of the respiratory tract.

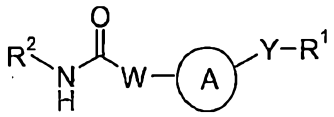
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

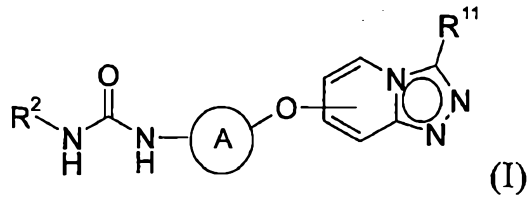
公告本

FEB 06 2017
修正本

七、申請專利範圍：

修正本 年 月 日
補充 106. 2. 6

1.一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽

其中：

R^{11}係選自於由下列所組成之組群：

$-NR^AR^B$、$-N(R^C)(C_2\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}NR^AR^B$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}NR^AR^B$、$-(C_3\text{-}C_7$伸環烷基$)\text{-}NR^AR^B$、含至多二個選自氮及氧之雜原子之$-(C_3\text{-}C_7$雜環烷基$)$、$(C_5\text{-}C_7$雜環烷基$)\text{-}(C_1\text{-}C_6$烷基$)$，其中該$(C_5\text{-}C_7$雜環烷基$)$部分含至多二個選自氮及氧之雜原子，及其中於前文列舉的基團中之此等$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}$、$-(C_3\text{-}C_7$雜環烷基$)$、$(C_5\text{-}C_7$雜環烷基$)\text{-}(C_1\text{-}C_6$烷基$)$中之任一者可選擇性地經以一、二或三個獨立選自於由下列所組成的該組群中之基團R^{25}取代：$C_1\text{-}C_6$烷基、$(C_1\text{-}C_3)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$羥基烷基、$C_3\text{-}C_7$環烷基、羥基及鹵原子；或

R^{11}係經$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}NR^AR^B$取代之苯基；

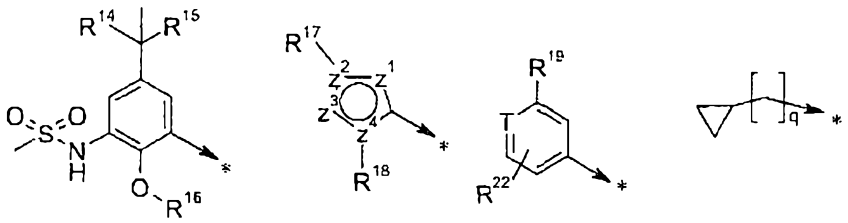
R^A及R^B為氫、選擇性地經以基團$C_1\text{-}C_3$烷基、$-OR^D$取代之$C_1\text{-}C_6$烷基；或者，R^A及R^B可與其附接的氮原子一起形成含至多二個選自氮及氧之雜原子之5員至11員飽和雜環單環系或雙環系，其係選擇性地經$-OR^D$、$C_1\text{-}C_6$烷基或$C_3\text{-}C_7$環烷基

取代，此等C_1-C_6烷基係選擇性地經以-OR^D取代；及該5員至11員飽和雜環單環或雙環係選擇性地含有一個額外雜原子其為氧或氮；

R^D為氫；

A為含5或6個環原子之二價伸環烷基；該伸環烷基環係附接至NH及O，且係稠合至苯基環；

R^2為式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、或(IIId)之基團：



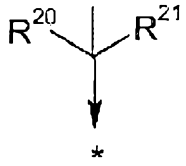
(IIIa) (IIIb) (IIIc) (IIId)

其中

R^{14}係-CH_3；

R^{15}及R^{16}係獨立地為-CH_3或-C_2H_5；

R^{17}為通式(IV)基團



(IV)

其中

R^{20}係-CH_3或-CH_2OH；

R^{21}為-CH_3；

R^{18}係苯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、-(C_1-C_6烷基)，其中此等苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、-(C_1-C_6烷基)中之

任一者可選擇性地經以下列基團取代：-CN、-OH、-$COOR^M$、C_1-C_6烷基、-NR^HR^J、-$N(R^L)$(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-NR^HR^J、-O-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、-S-(C_2-C_6伸烷基)-OR^M、(C_5-C_7雜環烷基)-(C_1-C_6烷基)，其中該(C_5-C_7雜環烷基)部分含至多二個選自氮及氧之雜原子；其中於上列基團中之此等C_1-C_6烷基、-C_3-C_7雜環烷基中之任一者可選擇性地經以基團C_1-C_6烷基、OR^L取代；

R^H及R^J為C_1-C_6烷基，此等C_1-C_6烷基係選擇性地經以基團-OR^M取代；

或者，R^H及R^J也可與其附接的氮原子一起形成含至多二個選自氮及氧之雜原子之5員至11員飽和單環雜環系或雙環雜環系，其係選擇性地經以一或多個基團鹵原子、C_1-C_6烷基取代；

R^L為氫、C_1-C_6烷基；

R^M為氫、C_1-C_6烷基；

z^1及z^2為C；

z^3為O或N；

z^4為N；

R^{19}係-NR^ER^F；

R^E及R^F可與其附接的氮原子一起形成含至多二個選自氮及氧之雜原子之5員至11員飽和單環雜環系；

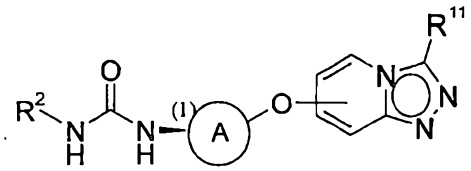
T為-CR^{23}=；

R^{23}為H；

R^{22}為鹵原子；

q為0、1、2或3。

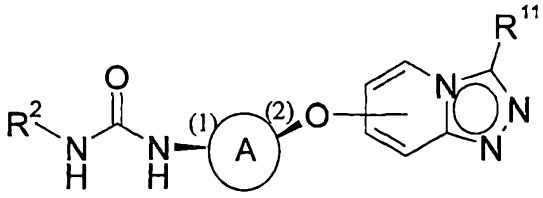
2.如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係為式(Ia)化合物，其中在鍵接至基團NH且以下示號碼(1)識別之環A的伸環烷基部分上的碳立體產生中心係具有如下表示的絕對組態：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽。

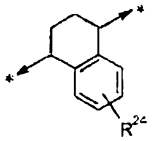
3.如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係為式(Ib)化合物，其中在鍵接至基團NH及O且分別地以下示號碼(1)及(2)識別之環A的伸環烷基部分上的碳立體產生中心係具有如下表示的絕對組態：

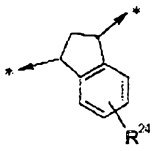


(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽。

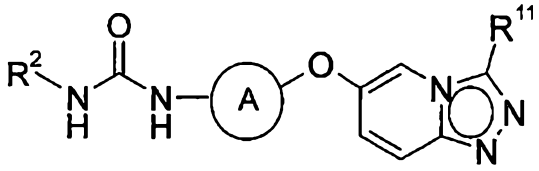
4.如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中，A係為選自於由下列所組成之組群中之基團：





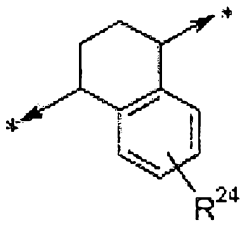
或其醫藥上可接受之鹽。

5.如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其具有下式：

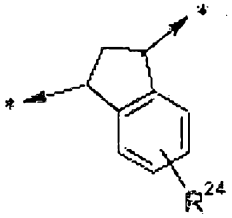


其中，

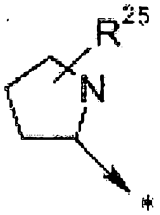
A為基團：



或



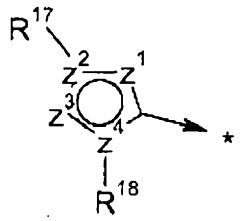
R^{11}為基團：



其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之列表中之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及

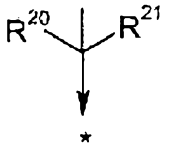
其中該星號表示R^{11}基團附接至該分子的其餘部分之附接點；

R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)；

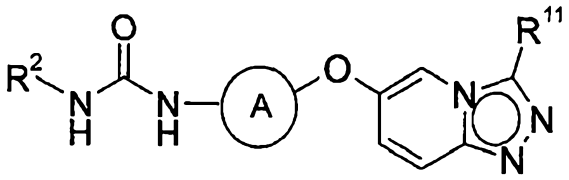
其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，R^{18}係如申請專利範圍第1項所定義，及R^{17}為通式(IV)之基團



(IV)

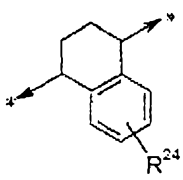
其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，及R^{21}為-CH_3。

6.如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其具有下式：

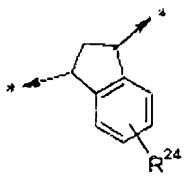


其中，

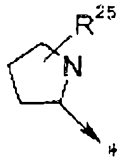
A為基團：



或

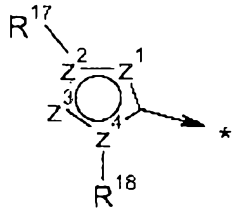


其中R^{11}為基團：



其中R^{25}為選擇性地存在且表示獨立地選自於由下列所組成之一、二或三個取代基：C_1-C_6烷基、(C_1-C_3)鹵烷基、(C_1-C_4)羥基烷基、C_3-C_7環烷基、羥基及鹵原子；及其中該星號表示R^{11}基團附接至該分子的其餘部分之附接點；

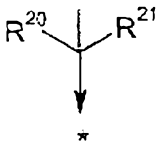
R^2為式(IIIb)之基團：



(IIIb)

；

其中z^1=-CH-，z^2=C，z^3及z^4為N，R^{18}係如申請專利範圍第1項所定義，及R^{17}為通式(IV)之基團，



(IV)

其中R^{20}為-CH_3或-CH_2OH，R^{21}為-CH_3。

7.如申請專利範圍第1項之化合物，其選自：

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啡-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-吡咯啶-2-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-味啉-4-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-味啉-4-基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

修正/補充 本 年 月 日 106. 8. 9

AUG 0 9 2017

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-羥基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

3-[3-第三丁基-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯；

1-[5-第三丁基-2-(3-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-

基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-茚烷-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-

基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[甲基-(2-味啉-4-基-乙基)-胺基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-味啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-[1,4]噁𠯿畔-4-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-羥基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-羥基-乙基硫烷基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4S)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-羥基甲基-4-甲基-哌啡-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-異丙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-乙基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-

基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基乙基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[(1S,4R)-4-(3-吖咩-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-哌啡-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-甲基-[1,4]二吖咩-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-吡咯啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-1-甲基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-甲基-1-吡咯啶-1-基-乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-4-甲基-味啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[(S)-1-(3-羥基-丙基)-吡咯啶-2-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-羥基甲基-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-二甲基-哌啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-三甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-甲基-吡咯啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-

基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-羥基-乙基)-哌啡-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基}-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-(順-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-二甲基胺基-環戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[(1S,4R)-4-(3-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-3-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-二異丙基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-(5-第三丁基-2-甲氧基-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲基}-苯基)甲烷磺醯胺；

1-(5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[8-甲基-3-((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(3-第三丁基-1'-甲基-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基)-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-(3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

N-[5-第三丁基-2-甲氧基-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲基)-苯基]-甲烷磺醯胺；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(3-二甲基胺基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(3-味啉-4-基-丙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-(3-氟-5-味啉-4-基-苯基)-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[1-(2-二甲基胺基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-3-[(1S,4R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-哌啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-二甲基胺基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[2-(4-甲基-哌咔-1-基)-乙基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-

基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噁吖啡-4-基-乙基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]二吖啡-1-基)-乙基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(2-味啉-4-基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-甲基-味啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌吩-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-味啉-4-基-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((R)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((S)-2-二甲基胺基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-哌咁-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-{3-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲基-[1,4]-二吖咩-1-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-[1,4]噚吖咩-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-

AUG 0 9 2017

修正
補充 本 年 月 日 106. 8. 9

基}-脲；

1-(2-{3-[2-(8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-5-第三丁基-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-(3-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙氧基}-苯基)-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{3-[2-(3-噚-8-吖-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-

吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-吖-螺[2.5]辛-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-3-{5-第三丁基-2-[3-(2-味啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-[1,4]二吖庚-1-基甲基)-苯

基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二吖-二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-味啉-4-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-哌咔-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲基-[1,4]二吖咔-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]

修正
補充 本 106 年 8 月 9 日
AUG 0 9 2017
替換頁

三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-(5-第三丁基-2-{4-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-2H-吡唑-3-基)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[5-第三丁基-2-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-二甲基胺基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-[3-第三丁基-1'-(2-味啉-4-基-乙基)-1'H-[1,4']聯吡唑基-5-基]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-甲基-哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

1-{5-第三丁基-2-[3-(4-甲基-哌啡-1-基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基氧基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-脲；

及其醫藥上可接受之鹽。

8.一種用於治療p38 MAPK媒介疾病或病況之醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，連同一或多個醫藥上可接受之載劑，其中該p38 MAPK媒介疾病或病況為慢性嗜伊紅細胞性肺炎、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、繼發於其他藥物治療的呼吸道過度反應性惡化、或與肺高壓症相聯結的呼吸道疾病。

9.一種申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物用於製備治療申請專利範圍第8項之從p38 MAP激酶活性之抑制獲益的疾病或病況之藥物之用途。