



(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 I764934 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：106132824

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D491/052(2006.01)

C07D491/18 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/09/27 美國

62/400,150

(71)申請人：美商默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：沙伯特 伊亞蘇 K SEBHAT, IYASSUK. (US)；亞拉沙潘 艾索克 ARASAPPAN, ASHOK (US)；赫特 史考特 B HOYT, SCOTT B. (US)；威肯尼 羅伯特 R WILKENING, ROBERT R. (US)；迪蒙 杜恩 DEMONG, DUANE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201321357A1

WO 2016/029454A1

期刊 ANDREW S. FELTS ETAL Design of 4-Oxo-1-aryl-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxamides as Selective Negative Allosteric

Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 58,22 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY

2015.11.25 9027-9040

審查人員：徐永任

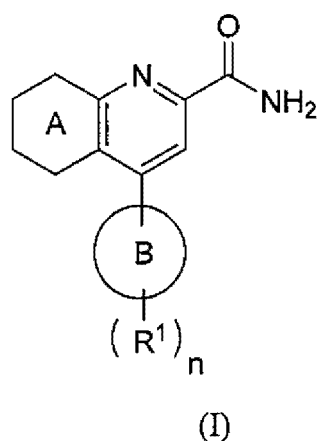
申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 169 頁

(54)名稱

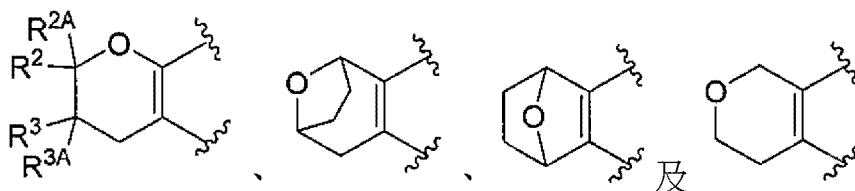
作為 mGluR2 負向異位調節劑之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃衍生物、組合物及其用途

(57)摘要

本發明提供式(I)之某些經取代之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃化合物：

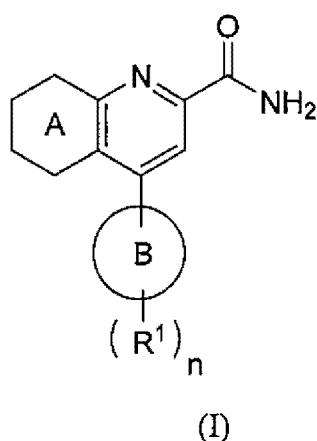


或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為選自以下的部分：

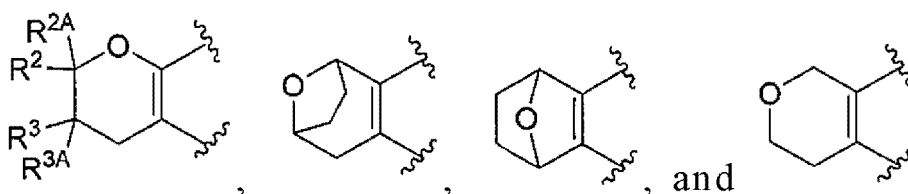


，且環 B、n、 R^1 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 及 R^{3A} 如本文中所定義。本發明之該等化合物適用作 mGluR2 抑制劑或 mGluR2 負向異位調節劑(NAMs)，且可用於治療患者涉及該 mGluR2-NAM 受體之疾病或疾患(諸如阿茲海默氏症、認知障礙、輕度認知障礙、精神分裂症及其他情感疾患、疼痛疾患及睡眠疾患)的方法，藉由向患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦關於包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與一或多種另外活性成分組合)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，及本發明之該等化合物及醫藥組合物在治療此等疾病中之用途。

The present invention provides certain substituted chromane, isochromane, and dihydroisobenzofuran compounds of formula (I):

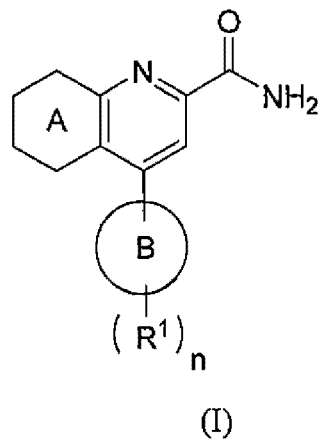


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring A is a moiety selected from:



，and ring B, n, R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 , and R^{3A} are as defined herein. The compounds of the invention are useful as mGluR2 inhibitors, or mGluR2 negative allosteric modulators (NAMs), and may be useful in methods of treating a patient for diseases or disorders in which the mGluR2-NAM receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, mild cognitive impairment, schizophrenia and other mood disorders, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (optionally in combination with one or more additional active ingredients), and a pharmaceutically acceptable carrier, and the use of the compounds and pharmaceutical compositions of the invention in the treatment of such diseases.

特徵化學式：





I764934

【發明摘要】

【中文發明名稱】

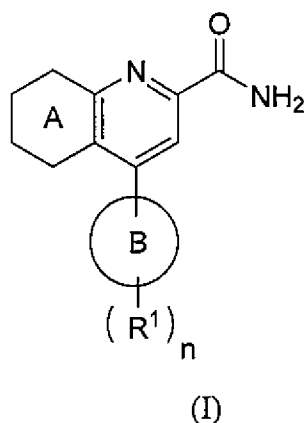
作為mGluR2負向異位調節劑之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃衍生物、組合物及其用途

【英文發明名稱】

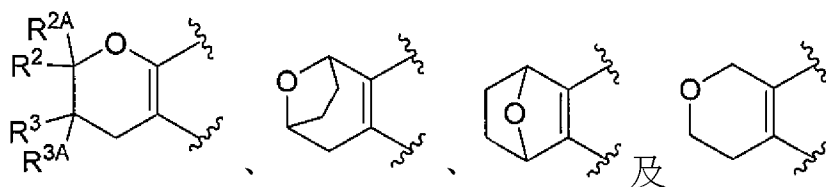
CHROMANE, ISOCHROMANE AND DIHYDROISOBENZOFURAN DERIVATIVES AS mGluR2-NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE

【中文】

本發明提供式(I)之某些經取代之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為選自以下的部分：

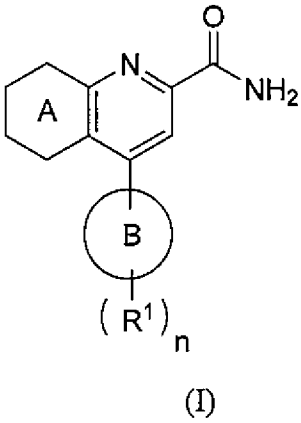


，且環B、n、R¹、R²、R^{2A}、R³及R^{3A}如本文中所定義。本發明之該等化合物適用作mGluR2抑制劑或mGluR2負向異位調節劑(NAMs)，且可用於治療患者涉及該mGluR2-NAM受體之疾病或疾患(諸如阿茲海默氏症、認知障礙、輕度認

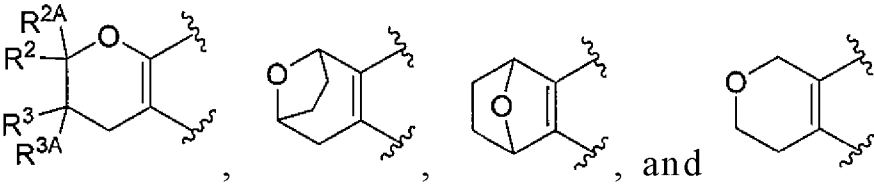
知障礙、精神分裂症及其他情感疾患、疼痛疾患及睡眠疾患)的方法，藉由向患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦關於包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與一或多種另外活性成分組合)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，及本發明之該等化合物及醫藥組合物在治療此等疾病中之用途。

【英文】

The present invention provides certain substituted chromane, isochromane, and dihydroisobenzofuran compounds of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring A is a moiety selected from:



, and ring B, n, R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 , and R^{3A} are as defined herein. The compounds of the invention are useful as mGluR2 inhibitors, or mGluR2 negative allosteric modulators (NAMs), and may be useful in methods of treating a patient for diseases or disorders in which the mGluR2-NAM receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, mild

cognitive impairment, schizophrenia and other mood disorders, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (optionally in combination with one or more additional active ingredients), and a pharmaceutically acceptable carrier, and the use of the compounds and pharmaceutical compositions of the invention in the treatment of such diseases.

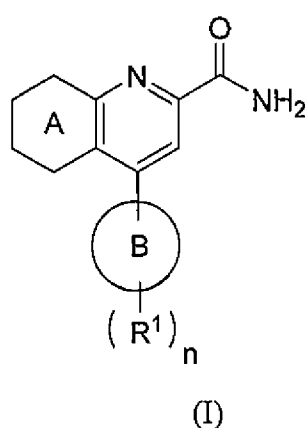
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為mGluR2負向異位調節劑之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃衍生物、組合物及其用途

【英文發明名稱】

CHROMANE, ISOCHROMANE AND DIHYDROISOBENZOFURAN DERIVATIVES AS mGluR2-NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE

【技術領域】

本發明係有關某些色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃衍生物、其鹽、包含其之醫藥組合物及其在人體療法中之用途。已發現本發明之化合物調節代謝型麩胺酸受體2 (mGluR2)，且從而經預期適用於治療藉由mGluR2受體介導之阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及其他疾病。

【先前技術】

已知代謝型麩胺酸受體含有一或多個別構位點，該等別構位點可更改麩胺酸及其他代謝型麩胺酸(mGluR)配位體結合至主結合或正構位點之親和力。由於正構結合位點在全部已知代謝型麩胺酸受體之間高度保守，故經由與受體之別構相互作用可最佳地達成功能選擇性。

已證明代謝型麩胺酸受體2 (mGluR2)之調節在認知加工中發揮主要作用，該代謝型麩胺酸受體2普遍存在於皮層及海馬區中之突觸前神經末梢上且調控大腦的主要興奮性神經傳遞素麩胺酸在關鍵神經突觸處的釋放。認為影響認知之神經退化性疾病及疾患受麩胺酸傳信影響。影響認知之此等神經退化性疾病及疾患包括(但不限於)各種形式之癡呆，包括阿茲

海默氏型(阿茲海默氏症) (包括輕度、中度及重度阿茲海默氏症)、輕度認知障礙及其他的癡呆。此等疾病及疾患可促使諸如進行性記憶障礙、語言及視覺空間技能喪失、行為缺陷及其他之表現或可藉由此等表現來識別。已於臨床前物質中在基因上及藥理學上證明抑制mGluR2以改善認知效能之潛能(Higgins等人[2004], *Neuropharmacology* **46**, 907-917)。另外, 使用負向異位調節劑來抑制mGluR2/3展示對非人類靈長類動物之事前認知功效(Goeldner等人, [2013], *Neuropharmacology* **64**, 337-346)。類似地, 因為已展示增強後階段麩胺酸激導性傳信在臨床上改善認知(Lynch等人[1997], *Exp Neurol* **145**, 89-92), 所以預期使用負向異位調節劑之mGluR2抑制改善認知且逆轉與諸如精神分裂症(Marek [2010], *Eur J Pharmacol* **639**, 81-90)及一般輕度認知障礙的其他疾患相關之癡呆。出於此等原因, 咸信mGluR2抑制劑適用於改善與各種形式之癡呆相關的認知效能, 各種形式之癡呆包括阿茲海默氏症、與精神分裂症相關之認知障礙及其他疾病及疾患。已申請揭示用於此等(及其他)指示之mGluR2/3抑制劑的專利(Celanire等人[2015], *Expert Opin Ther Patents* **25**, 69-90)。

給定突觸前mGluR2之量來調節麩胺酸釋放, 使用負向異位調節劑來藥理學抑制mGluR2具有增強麩胺酸傳信以減輕涉及麩胺酸傳信之其他疾患的量。此等疾患中有情感疾患, 包括嚴重憂鬱疾患(MDD)、與雙極性情感疾患及焦慮症相關之憂鬱症。已證明藉由正構拮抗劑抑制mGluR2及mGluR3在憂鬱症啮齒動物模型中之功效(Chaki等人[2004], *Neuropharmacology* **46**, 457-67), 如已證明藉由負向異位調節劑抑制mGluR2及mGluR3在憂鬱症啮齒動物模型中之功效(Campo等人[2011], *J*

Neurogenet **25**, 152-66)。亦已證明mGluR2及mGluR3拮抗劑在焦慮症齧齒動物模型中之功效(Shimazaki等人[2004], *Eur J Pharmacol* **501**, 121-5; Iijima等人[2007], *Psychopharmacology (Berl)* **190**, 233-9), 其已促使申請用於此等(及其他)指示之mGluR2/3抑制劑的專利(Celanire等人[2015], *Expert Opin Ther Patents* **25**, 69-90)。

亦預期使用負向異位調節劑抑制mGluR2受體來調節睡眠及覺醒以及睡眠喚醒週期之晝夜時序。使用正向異位調節劑激活mGluR2促使大鼠及在臨床上健康人類志願者深度睡眠(Ahnaou等人[2016], *Neuropharmacology* **103**, 290-305), 以使得預期使用負向異位調節劑之抑制來促進覺醒與經改善的認知一致。藉由第II族mGluR (mGluR2、mGluR3)來調節之麩胺酸傳信亦涉及睡眠/喚醒週期之晝夜時序, 以使得預期抑制mGluR2可改善活性與環境光/暗週期的協調。mGluR2及mGluR3基因缺失以及使用負向異位調節劑藥理學抑制此等受體促使對亮夾帶提示之回應增強(Pritchett等人[2015], *PLoS One* **10**, e0125523)。

亦預期使用負向異位調節劑化合物抑制mGluR2來調節疼痛感及對疼痛之回應。麩胺酸傳信調節傳遞疼痛信息以及疼痛過敏性之外圍及中樞機制兩者, 以使得經由mGluR2抑制調節此傳信具有影響傷痛刺激以及疼痛記憶之中樞感知的潛能(Chiechio[2016], *Adv Pharmacol* **75**, 63-89)。

某些經取代之喹啉甲醯胺、喹啉甲腈、四氫喹啉及其他在此項技術中已知為mGluR2抑制劑或用於其他用途。參見例如WO2016/032921、WO2013/066736、美國專利申請案第2008/0188521號、第WO2007/038865號、第WO 1996/13500號(每一者將化合物揭示為白三烯抑制劑)及加拿大專利申請案第2169231號(將化合物揭示為白三烯及SRS-A抑制劑)。在此

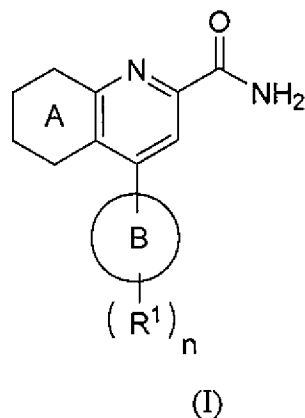
項技術中仍需要有效作為非競爭性mGluR2調節劑及/或mGluR2負向異位調節劑(NAM)之新穎化合物。

【發明內容】

在一個實施例中，本發明係有關在本文中共同地或個別地稱作「本發明之化合物」之某些新穎經取代之色烷、異色烷及二氫異苯並呋喃衍生物。下文所描述的本發明之化合物為代謝型麩胺酸2受體(mGluR2 NAM)之非競爭性負向異位調節劑，且可適用於治療適用抑制mGluR2受體的疾病或疾患。此等疾病或疾患包括(但可不限於)阿茲海默氏症、認知障礙、精神分裂症及其他情感疾患、疼痛疾患及睡眠疾患。在另一實施例中，本發明亦係有關包含有效量之本發明之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，且在又一實施例中，亦係有關本發明的化合物及醫藥組合物在治療此等疾病或疾患中之用途。在其他實施例中，本發明亦係有關包含本發明之化合物及一種、兩種、三種或更多種其他治療劑之組合，且係有關該組合在治療本文中所描述的疾病或疾患中之用途。下文中詳細描述此等及其他實施例。

【實施方式】

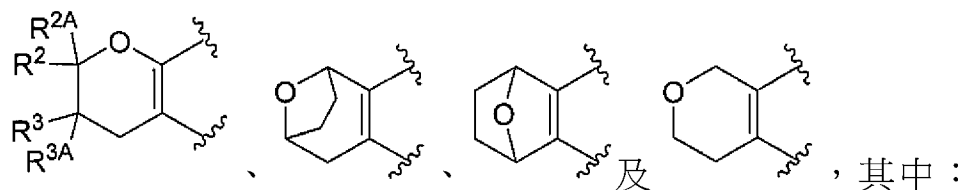
在一個實施例中，本發明之化合物具有以下結構式(I)：



或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之

鹽，其中：

環A為選自以下之部分：



R^2 係選自H、環丙基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-OH、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-OCH₃、 $-(C_1-C_4)$ 鹵烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-O- $-(C_1-C_4)$ 鹵烷基、 $-CH_2-O-(C_1-C_4)$ 鹵烷基、 $-CH(CH_3)-O-(C_1-C_4)$ 鹵烷基、 $-CH_2-NH-(C_1-C_4)$ 鹵烷基及 $-CH_2-N(CH_3)-(C_1-C_4)$ 鹵烷基；

R^{2A} 係選自H及甲基；

R^3 係選自H及甲基；

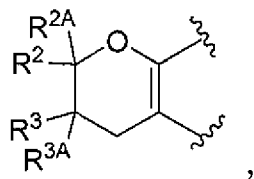
R^{3A} 係選自H及甲基；

環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、雜芳基、 $-(C_5-C_6)$ 環烷基及 $-(C_5-C_6)$ 環烯基；

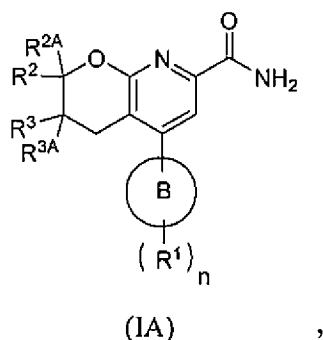
n 為0、1、2或3，其限制條件為 n 值不超過環B上可取代之氫原子的最大數目；及

各 R^1 (當存在時)係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、環丙基、環丁基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基及苯基。

在其中環A為以下部分之實施例中：



式(I)採用式(IA)形式：



其中環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在一個實施例中，在式(IA)中：

R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R^{2A}係選自H及甲基；

R³係選自H及甲基；

R^{3A}係選自H及甲基；

且環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在另一實施例中，在式(IA)中：

R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R^{2A}係選自H及甲基；

R³係選自H及甲基；

R^{3A}為H；

且環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在另一實施例中，在式(IA)中：

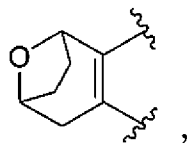
R²及R^{2A}均為甲基；

R³及R^{3A}均為H；

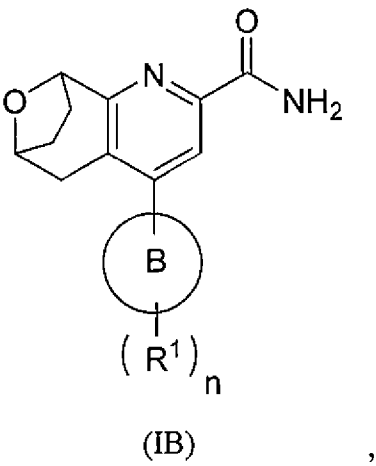
且環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在緊接著前述實施例之另一替代例中，

在其中環A為以下部分之實施例中：

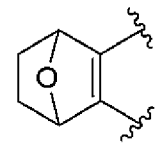


式(I)採用式(IB)形式：

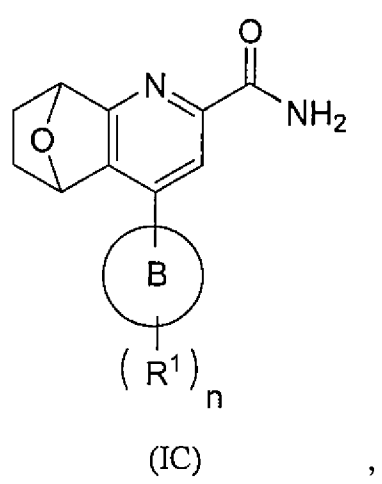


其中環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在其中環A為以下部分之實施例中：

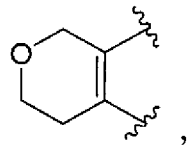


式(I)採用式(IC)形式：

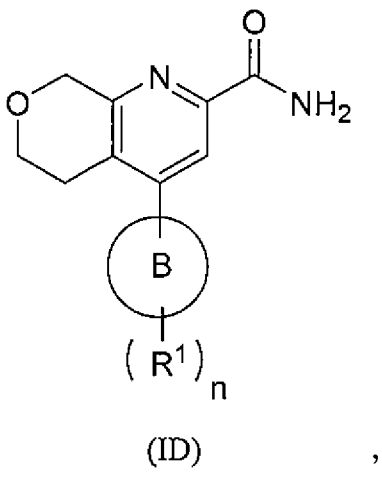


其中環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

在其中環A為以下部分之實施例中：



式(I)採用式(ID)形式：



其中環B、n及各R¹如式(I)中所定義。

環B、n及R¹之以下替代實施例適用於上文所描述之實施例中之每一者。

在一個實施例中，在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)及(ID)中之每一者中：

環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、環戊基、環己基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噁唑基、噁二唑基

及噁唑基；

n 為0、1、2或3，其限制條件為 n 值不超過環B上可取代之氫原子的最大數目；及

各 R^1 (當存在時)係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)鹵烷基、-O-(C₁-C₆)鹵烷基、環丙基、環丁基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基及苯基。

在緊接著前述實施例之替代例中， n 為0、1或2；及

各 R^1 (當存在時)係獨立地選自由以下組成之群：氟基、氯基、-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)鹵烷基、-O-(C₁-C₆)鹵烷基、環丙基、環丁基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基及苯基。

在另一實施例中，在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)及(ID)中之每一者中：

環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、異噁唑基、噁二唑基及噁唑基；

n 為0、1、2或3；及

各 R^1 (當存在時)係獨立地選自由以下組成之群：氟基、氯基、-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)鹵烷基、-O-(C₁-C₆)鹵烷基、環丙基、環丁基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基及苯基。

在緊接著前述實施例之替代例中， n 為0、1或2。

在另一實施例中，在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)及(ID)中之每一者中：

環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、吡唑基、吡啶基、噻吩

基、異噁唑基、噁二唑基及噁唑基；

n 為 0、1、2 或 3；及

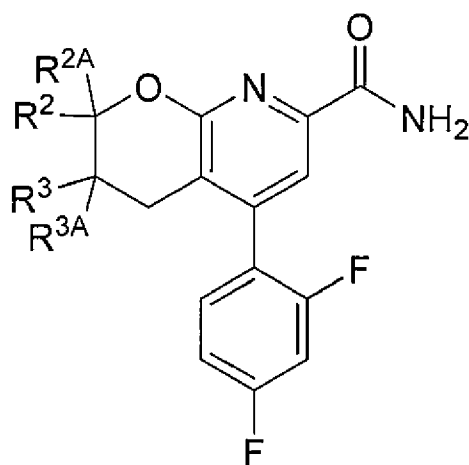
各 R^1 (當存在時) 係獨立地選自由以下組成之群：氟基、氯基、 $-CH_3$ 及 $-CHCF_2$ 。

在緊接著前述實施例之替代例中， n 為 0、1 或 2。

環 B、 n 及 R^1 之非限制性實例在如製備實例及所附申請專利範圍中所展示之本發明的實例化合物中之每一者的對應位置中展示。

如在式 (I)、(IA)、(IB)、(IC) 及 (ID) 中及在本文中所述之環 B、 n 及 R^1 之替代實施例中的每一者中所描述，環 B 可經 0 個、1 個、2 個或 3 個獨立選擇之 R^1 基團取代，其限制條件為 n 值不超過環 B 上可取代之氫原子的最大數目。由此，在其中環 B 為苯基、 $-(C_5-C_6)$ 環烷基、 $-(C_5-C_6)$ 環烯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基之實施例中， n 為 0、1、2 或 3。在每一此等實施例之替代例中， n 為 0、1 或 2。在每一此等實施例之另一替代例中， n 為 0 或 1。當環 B 為吡唑基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基或噁唑基時， n 為 0、1 或 2。在每一此等實施例之替代例中， n 為 0 或 1。且當環 B 為噻二唑基時， n 為 0 或 1。

另一實施例為式 (IA-1) 化合物：



(IA-1)

或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^{2A} 係選自H及 CH_3 ；

R^3 係選自H及 CH_3 ；及

R^{3A} 係選自H及 CH_3 。

另一實施例為式(IA-1)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^{2A} 係選自H及 CH_3 ；

R^3 係選自H及 CH_3 ；及

R^{3A} 為H。

另一實施例為式(IA-1)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-}$

NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R^{2A}為H；

R³係選自H及CH₃；及

R^{3A}為H。

另一實施例為式(IA-1)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

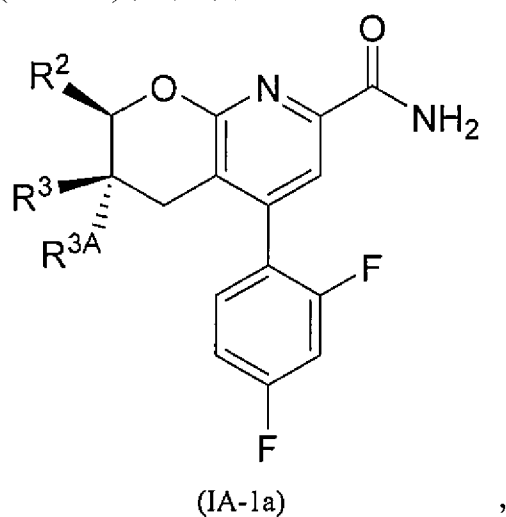
R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R^{2A}為H；

R³為H；及

R^{3A}為H。

另一實施例為式(IA-1a)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-

CH_2F 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^3 為H；及

R^{3A} 為 CH_3 。

另一實施例為式(IA-1a)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^3 為 CH_3 ；及

R^{3A} 為H。

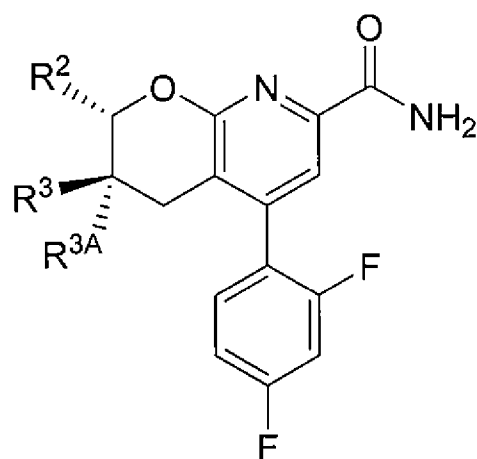
另一實施例為式(IA-1a)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^3 為H；及

R^{3A} 為H。

另一實施例為式(IA-1b)化合物：



(IA-1b)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R³為H；及

R^{3A}為CH₃。

另一實施例為式(IA-1b)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R²係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R³為CH₃；及

R^{3A}為H。

另一實施例為式(IA-1b)化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^3 為H；及

R^{3A} 為H。

在一個實施例中，本發明之化合物共同地及個別地包含下表中所示之各實例化合物及其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物之各適合醫藥學上可接受之鹽包括下文中所論述者。

定義

本文中所使用之術語具有普通含義且此等術語之含義在每次出現時為獨立的。儘管如此且除非另外規定，否則以下定義在本說明書及申請專利範圍中適用。化學名稱、通用名稱及化學結構可互換使用以描述相同結構。除非另外指明，否則無論術語單獨或與其他術語組合使用，此等定義均適用。因此，「烷基」之定義適用於「烷基」以及「羧烷基」、「鹵烷基」、「芳烷基-」、「烷芳基-」、「烷氧基」等之「烷基」部分。

應理解，在本文中所描述之本發明的各種實施例中，在實施例中未明確定義的任何變數皆如式(I)中所定義。未明確填充之全部價數假定由氫填充。

「患者」意謂由主治醫師或其他健康照護專業人員或由熟習此項技術者已知的任何其他適合方法所確定之需要本文中所描述治療的人類。儘管投與本發明之化合物及組合物的個體或患者通常為人類，但此等個體亦可包括非人類哺乳動物，包括狗、貓、小鼠、大鼠、牛、馬、羊、兔、

猴、黑猩猩或其他猿類或靈長類動物，其需要上文所提及疾病及疾患之治療或本發明化合物之生物活性之研究。

「醫藥組合物」(或「醫藥學上可接受之組合物」)意謂適合向患者投與之組合物。此等組合物可單獨含有本發明之(一或多種)化合物或其混合物或鹽、溶劑合物、前藥、異構體或其互變異構體，或視情況與一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑一起。術語「醫藥組合物」亦意欲涵蓋包含多於一種(例如兩種)醫藥活性劑，諸如本發明化合物及選自本文中所述之另外藥劑清單之另外藥劑，與任何醫藥學惰性賦形劑一起的整體組合物及個別劑量單位。整體組合物及各個別劑量單位可含有固定量之前述「多於一種醫藥活性劑」。整體組合物為尚未形成個別劑量單位之材料。例示性劑量單位為經口劑量單位，諸如錠劑、丸劑及其類似物。類似地，本文中所述之投與本發明之醫藥組合物治療患者的方法亦意欲涵蓋投與前述整體組合物及個別劑量單位。

「鹵素」(或「鹵基」)意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。較佳為氟、氯及溴。更佳為氟及氯。

「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之脂族烴基，該脂族烴基包含1至6個碳原子。「低碳烷基」意謂包含1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。分支鏈意謂諸如甲基、乙基或丙基之一或多種低碳烷基連接至直鏈烷基鏈。適合烷基之非限制性實例包括甲基(Me或CH₃)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基(i-butyl)及第三丁基。

「烯基」意謂含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或分支鏈的且直鏈或分支鏈中包含2至10個碳原子的脂族烴基。分支鏈意謂諸如甲基、乙基、丙基、乙烯基或丙烯基之一或多種低碳烷基連接至直鏈或分支鏈烯基鏈。

「低碳烯基」意謂可為直鏈或分支鏈之鏈中具有2至4個碳原子。適合烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。

「雜芳基」意謂包含5至14個環原子、較佳為5至10個環原子之芳族單環或多環環系統，其中環原子中之一或多個為除碳外的元素，例如單獨或組合形式之氮、氧或硫。較佳雜芳基含有5至6個環原子。「雜芳基」可視情況經一或多種可相同或不同之如本文中所定義之取代基取代。雜芳基根名稱之前的前綴氮雜、氧雜或硫雜分別意謂存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化成對應N-氧化物而不超出雜芳基之定義。「雜芳基」亦可包括與如上文所定義之芳基稠合的如上文所定義之雜芳基。適合雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基(thienyl) (可替代地被稱為苯硫基(thiophenyl))、噁啶基、吡啶酮(包括經N取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、羧吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯並呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并噁啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯並氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯並噻唑基及類似基團。術語「雜芳基」亦指部分飽和雜芳基部分，諸如(例如)四氫異喹啉基、四氫喹啉基及類似基團。術語「單環雜芳基」係指如上文所描述之雜芳基之單環形式且包括包含1至4個環雜原子的4員至7員單環雜芳基，該等環雜原子獨立地選自N、O及S以及其氧化物。連接至母基團之點為任何可用的環碳或環雜原子。單環雜芳基部

分之非限制性實例包括吡啶基(pyridyl或pyridinyl)、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶酮基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基)、咪唑基及三嗪基(例如1,2,4-三嗪基)及其氧化物。

「環烷基」意謂包含3至10個碳原子、較佳為3至6個碳原子之非芳族單環或多環環系統。如本文中所描述，環烷基可視情況經一或多種可相同或不同之取代基取代。單環環烷基係指本文中所描述之環烷基部分之單環形式。適合單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及類似基團。多環環烷基之非限制性實例包括[1.1.1]-雙環戊烷、1-十氫萘基、降萘基、金剛烷基及類似基團。

「環烯基」意謂包含3至10個碳原子、較佳為4至6個碳原子之含有至少一個碳-碳雙鍵的非芳族單或多環環系統。較佳環烯基環含有5至6個環原子。術語「單環環烯基」係指本文中所描述之環烯基之單環形式且包括含有一或多個碳-碳雙鍵之非芳族3員至7員單環環烷基。非限制性實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環庚-1,3-二烯基及類似基團。適合之多環環烯基之非限制性實例為降萘烯基。

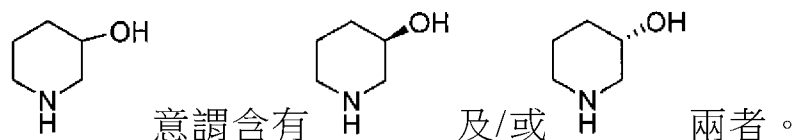
前述官能基中之任一基團可如本文中所描述不經取代或經取代。術語「經取代」意謂所指定原子上之一或多個氫用來自所指示之基團的選擇置換，其限制條件為現有環境下所指定原子之正常原子價不超標且取代物產生穩定化合物。取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物時為容許的。「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固從而以適用純度自反應混合物隔離而繼續存在且經調配為有效治療劑之化合物。

術語「視情況經取代」意謂視情況經規定之基團(group或radical)或

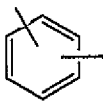
部分取代。

當變數在基團中出現超過一次(例如 R^6 在 $-N(R^6)_2$ 中)或變數在本文中呈現之結構中出現超過一次時，變數可相同或不同。

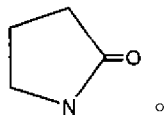
作為鍵之線——通常指示例如含有(R)-及(S)-立體化學之可能異構體之混合物或可能異構體中任一者。例如：



如本文中所使用之波浪線  指示與化合物之其餘部分連接之點。

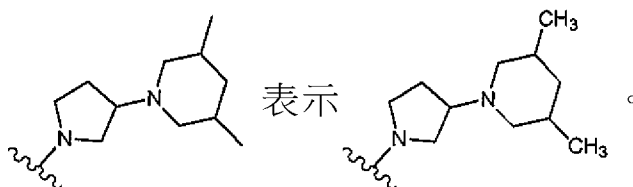
諸如(例如)：，引入環系統之線指示所指示的線(鍵)可連接至可取代之環碳原子中之任一者。

「側氧基」意謂雙鍵結於環烷基、環烯基、雜環基、雜環烯基或如本文中所描述之此類其他環中之環碳的氧原子，例如



在本說明書中，當環系統中存在多個氧及/或硫原子時，該環系統中不能存在任何相鄰之氧及/或硫。

如此項技術中所熟知，除非另有說明，否則鍵之末端之部分未描繪之自特定原子繪製之鍵指示甲基經由彼鍵與該原子結合。例如：



在另一實施例中，本發明之化合物及/或包含其之組合物以分離及/或純化形式存在。用於化合物之術語「純化」、「以純化形式」或「以分離及純化形式」係指該化合物在自合成方法(例如自反應混合物)或天然來源或

其組合分離之後的物理狀態。由此，用於化合物之術語「純化」、「以純化形式」或「以分離及純化形式」係指該化合物(或其互變異構體，或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽)在自純化方法或本文中所描述之或熟習此項技術者熟知的方法(例如，再結晶及類似方法)獲得之後呈適合於活體內或醫藥使用及/或可由本文中所描述之技術或熟習此項技術者熟知之標準分析來表徵之足夠純度的物理狀態。

當化合物中之官能基稱為「受保護」時，此意謂基團呈改質形式以當化合物經受反應時排除在受保護位點處之不合需要的副反應。適合保護基將由彼等一般熟習此項技術者以及參考標準教科書(諸如(例如)T.W. Greene等人, *Protective Groups in organic Synthesis*(1991), Wiley, 紐約)來識別。

本發明的另一實施例，熟習此項技術者將識別本發明之化合物可轉化成前藥及/或溶劑合物之彼等個例。在以下中提供對前藥之討論：A.C.S.會議叢刊之T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987)14中 及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987)Edward B.Roche編,美國醫藥協會及培格曼出版社。術語「前藥」意謂活體內轉化以產生本發明之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物的化合物(例如，藥物前體)。轉化可藉由各種機制(例如，藉由代謝或化學製程)來進行，諸如(例如)經由在血液中水解來進行。由以下提供對前藥之用途之討論：A.C.S.會議叢刊之T. Higuchi及W. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」第14卷 及 在 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B.Roche編,美國醫藥協會及培格曼出版社，1987。

本發明之一或多種化合物可以非溶劑化以及呈醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)的溶劑化形式存在，且意欲，若其存在，本發明包涵溶劑化及非溶劑化形式兩者。「溶劑合物」意謂本發明之化合物與一或多種溶劑分子之物理性締合。此物理性締合涉及離子及包括氫鍵之共價鍵之變化程度。在某些個例中，例如當一或多種溶劑分子併入於結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋液相與可分離溶劑合物兩種。適合溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物、甲醇合物及其類似物。「水合物」為溶劑分子為 H_2O 之溶劑合物。

「有效量」或「治療有效量」意謂本發明之化合物或組合物將誘發研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫生或行醫者尋求之組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應之量。在本發明之組合療法中，有效量可指各個別藥劑或可指整體組合，其中所投與全部藥劑之量一起有效。在一些實施例中，如下文中進一步描述，組合之一或多種組分藥劑可個別地以小於單獨投與時有效所需量的量存在。「治療有效量」可尤其依化合物、疾病及其嚴重程度及欲治療個體之年齡、體重等變化。

術語「治療(treatment或treating)」意謂將本發明之化合物或組合物單獨或與一或多種另外治療劑組合投與有需要之個體，且包括(1)抑制或改善該個體(例如正經歷或呈現疾病或疾患之病變或症狀的動物、人或患者或其他個體)之疾病或疾患之病變及/或症狀。術語「預防(prevention或prophylaxis)」意謂將本發明之化合物或組合物單獨或與一或多種另外治療劑組合投與有需要之個體，且包括(1)於疾病或疾患之病變或症狀發病或表現之前抑制或改善該個體(例如動物、人或患者或其他個體)之疾病或疾患之病變及/或症狀。術語「控制」包括預防、治療、根除、改善或以

其他方式降低疾病或疾患或其一或多種症狀之嚴重程度。

本發明之化合物及組合物單獨或與一或多種另外治療劑組合亦可用於治療或預防所提及之疾病或疾患或其一或多種症狀，其中治療及預防亦考慮為本發明之另外實施例。

熟習此項技術者將認知本發明化合物可形成鹽之情況。在此等情況下，另一實施例提供本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽。本文中所採用之術語「鹽」指示以下中之任一者：與無機酸及/或有機酸形成之酸性鹽以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼性鹽。另外，當本發明之化合物含有鹼性部分(諸如，但不限於，吡啶或咪唑)及酸性部分(諸如，但不限於，羧酸)兩種時，可形成兩性離子(「內鹽」)且包括在本文中所使用之術語「鹽」內。雖然其他鹽亦可能適用，但醫藥學上可接受(亦即無毒、生理上可接受)之鹽較佳。本發明化合物之鹽可由一般熟習此項技術者已知的方法形成，例如使本發明之化合物與一定量(諸如一定當量)之酸或鹼在諸如鹽沈澱之介質或水介質中反應，隨後凍乾。

可適用之例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鈉、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、乙二酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate) (亦稱為tosylate)及類似鹽。另外，通常認為適合於自鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸(例如)由P. Stahl等人, Camille G. (編) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH ; S. Berge等人, *Journal*

of Pharmaceutical Sciences (1977) **66(1)** 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) **33** 201-217; Anderson等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996),學術出版社(Academic Press), 紐約; 及*The Orange Book* (在華盛頓食品和藥物管理局網站上)論述。將此等揭示內容以對其引用之方式併入本文中。

例示性鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺)形成之鹽(諸如二環己胺、第三丁胺)及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似酸)形成之鹽。鹼性含氮基團可用試劑來四級化,該等試劑諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基鹵化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二基及十八烷基鹵化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他。

全部此等酸鹽及鹼鹽意欲為本發明之範疇內的醫藥學上可接受之鹽,且出於本發明之目的將全部酸鹽及鹼鹽視為對應化合物之游離形式的潛在地適用替代例。

可適用之另一實施例包括本發明之化合物的醫藥學上可接受之酯。此等酯可包括以下群:(1)藉由酯化羥基所獲得之羧酸酯,其中該酯群之羧酸部分的非羰基部分係選自直鏈或分支鏈烷基(例如乙醯基、正丙基、第三丁基或正丁基)、烷氧基烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苯甲基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳香基(例如視情況經(例如)鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基或胺基取代之苯基);(2)磺酸酯,諸如烷基磺醯基或芳烷基磺醯基(例如甲磺醯基);(3)胺基酸酯(例如L-纈胺醯基或L-異白胺醯基);(4)膦酸酯及(5)單、二或三磷酸酯。磷酸酯可進一步由例如C₁₋₂₀醇

或其反應性衍生物或由2,3-二(C₆₋₂₄)醯基甘油酯化。

本發明之化合物可具有一或多個對掌性(不對稱)中心。本發明涵蓋式I化合物的全部立體異構形式。存在於式I化合物中之不對稱性中心可全部彼此獨立地具有(*R*)或(*S*)組態。如上文所提及，當至對掌性碳之鍵描繪為本發明之結構式中之直線時，或當所述對掌性碳無(*R*)或(*S*)對掌性指定的化合物名稱時，應理解各此等對掌性碳之(*R*)及(*S*)組態兩者及從而各對映異構體或非對映異構體及其混合物包涵於該式內或由該名稱包涵。

在本發明之化合物之各種立體異構體為可能的時，另一實施例提供本發明之化合物之非對映異構體混合物及個別對映異構體。非對映異構體混合物可基於其物理化學差異由熟習此項技術者所熟知之方法(諸如(例如)藉由層析及/或分步結晶)分離成非對映異構體混合物的個別非對映異構體。對映異構體可如下分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應來將對映異構體混合物轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為相應之純對映異構體。對映異構體亦可由使用對掌性HPLC管柱分離。

將本發明之化合物(包括化合物之鹽、溶劑合物、酯及前藥以及該等前藥之鹽、溶劑合物及酯的彼等化合物)之全部立體異構體(例如幾何異構體、光學異構體及類似異構體)考慮為本發明之範疇內的實施例，該等立體異構體諸如歸因於各種取代基上之不對稱碳而可存在之彼等立體異構體，包括對映異構體形式(甚至可在不存在不對稱碳的情況下存在)、旋轉異構體形式、滯轉異構體及非對映異構體形式。(舉例而言，若本發明之化合物併有雙鍵或稠環，則順式形式與反式形式以及混合物皆包涵於本發

明之範疇內。並且，舉例而言，化合物之全部酮-烯醇及亞胺-烯胺形式皆包括於本發明中。)

本發明之化合物的個別立體異構體可(例如)實質上不含其他異構體，或可(例如)以外消旋體混合或與全部其他立體異構體或其他所選擇的立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有如*IUPAC* 1974標準所定義之S或R組態。術語「鹽」、「溶劑合物」、「酯」、「前藥」及類似術語之使用意欲同等地適用於本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、外消旋體或前藥之鹽、溶劑合物、酯及或前藥。

可適用之另一實施例包括本發明之經同位素標記的化合物。此等化合物與本文中所述之彼等化合物相同，但實情為一或多個原子由原子質量或質量數與自然界中常見之原子質量或質量數不同的原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

在本發明之化合物中，原子可呈現其天然同位素豐度，或原子中之一或多個可人工地富集於具有相同原子數但原子質量或質量數與在自然界中主要發現之原子質量或質量數不同的特定同位素中。本發明意欲包括本發明之化合物的全部適合同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕(^1H)及氘(^2H)。氕為自然界中發現之主要氫同位素。富集氕可獲得某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物的化合物。本發明之同位素富集化合物無需過度實驗即可由熟習此項技術者熟知的習知技術或由與本文中之流程及實例中所描述的類似方法使用適當同位素富集反應劑及/或中間物來製備。

本發明之化合物及本發明之化合物的鹽、溶劑合物、酯及前藥之多晶型形式意欲包括於本發明中。

組合物及投與

另一實施例提供包含治療有效量之本發明之化合物，或其立體異構體或該化合物或該立體異構體的醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

代表性劑量為每天每公斤體重約0.001至100 mg本發明之化合物。較佳劑量為每天每公斤體重約0.01至10 mg本發明之化合物或該化合物的醫藥學上可接受之鹽。

術語「醫藥組合物」亦意欲涵蓋包含多於一種(例如兩種)醫藥學活性劑以及任何醫藥學惰性賦形劑的整體組合物及個別劑量單位兩種，該等醫藥學活性劑諸如(例如)本發明之化合物及選自本文中下文所描述之另外試劑之清單之另外治療劑。整體組合物及各個別劑量單位可含有固定量之前述「多於一種醫藥學活性劑」。整體組合物為尚未形成個別劑量單位之材料。說明性劑量單位為經口劑量單位，諸如錠劑、丸劑及其類似物。類似地，本文中所描述之藉由投與本發明之醫藥組合物治療患者的方法亦意欲涵蓋投與前述整體組合物及個別劑量單位。

為自本發明描述之化合物製備醫藥組合物，惰性醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、分散顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉劑及錠劑可包括約5%至約95%活性成分。適合固體載劑為此項技術中已知的，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可用作適合於經口投與之固體劑型。醫藥學上可接受之載劑的實例及製備各種組合物之方法可見於A. Gennaro (編),

Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, (1990), Mack Publishing Co.,賓夕法尼亞州伊斯頓。

液體形式製劑包括例如溶液、懸浮液及乳液。適用於形成此等液體形式製劑之材料的實例包括用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液或用於經口溶液、懸浮液及乳液之甜味劑及乳白劑。液體形式製劑亦可包括用於經鼻內投與之溶液或懸浮液。

適合於吸入之霧劑製劑可包括呈粉末形式之溶液及固體，其可與諸如惰性壓縮氣體的醫藥學上可接受之載劑組合，該惰性壓縮氣體例如氮。

亦包括意欲在使用前即刻轉化成液體形式製劑供用於經口或非經腸投與之固體形式製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可為可經皮傳遞的。經皮組合物可採取液體溶液、乳膏、乳液、噴霧劑及/或乳液之形式且可包括於基質或儲集類型之經皮貼片中，如在此項技術中出於此目的而習知的。

本發明之化合物亦可經皮下傳遞。

較佳經口投與化合物。

較佳地，醫藥製劑呈單位劑型。在此形式中，製劑再分為適當尺寸之含有適當量(例如有效量)之活性組分的單位劑量以達成所要目的。

呈單位劑量製劑之活性化合物之數量可自哺乳動物之每公斤體重約0.001 mg至約100 mg、較佳為自每公斤約0.01 mg至約10 mg變化或調整。所採用之實際劑量可視患者之需求及所治療病狀之嚴重程度而變化。針對特定情況之確定恰當給藥方案在本領域之技術內。為方便起見，視需要，可將總日劑量分次且在一天期間投與若干次。

如下文更詳細討論，本發明之組合物可進一步包含一或多種另外治

療劑。因此，在一個實施例中，本發明提供組合物，其包含：(i)本發明之化合物，或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽；(ii)一或多種另外治療劑，其不為本發明之化合物；及(iii)醫藥學上可接受之載劑，其中組合物中之量共同有效治療本文中所論述之疾病或病狀中之一者。

本發明之化合物的用途

另一實施例提供一種治療患者(例如人類患者或研究動物)涉及mGluR2受體之疾病或疾患的方法。此等方法包含向有需要之患者投與有效量之本發明的化合物或包含本發明之化合物(或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽)的組合物以治療涉及mGluR2受體之疾病或疾患。

另一實施例提供本發明之化合物之用途，該用途藉由向有需要之患者投與有效量的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療涉及mGluR2受體的疾病或疾患。另一實施例提供本發明之化合物之用途，該用途藉由向有需要之患者投與有效量的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來製備治療涉及mGluR2受體的疾病或疾患之藥劑。此等疾病及疾患之實例在本文中描述。

在一個實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含：根據如上文所描述的式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-1a)、(IA-1b)、(IB)、(IC)及(ID)中任一式或根據本文中所描述之各種實施例中之任一者的化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體的醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例2-5的化合物，或該化合物醫藥

學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例2-3A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例2-3B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例3-1A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例3-1B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例3-7A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等方法或該等用途之本發明之化合物包含實例3-7B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。

在一個實施例中，本發明係有關治療影響認知之神經退化性疾病或疾患之方法，該方法包含向有需要之個體投與本發明之化合物，或其立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽。影響認知之此等疾病或疾患包括但不限於阿茲海默氏症、認知障礙、與帕金森氏病相關之認知、精神分裂症、情感疾患(包括憂鬱症及焦慮症)、腸胃疾病、疼痛疾患及睡眠疾患及如本文中所述之其他疾病或疾患。

疼痛疾患之另外實例包括急性疼痛、發炎性疼痛及神經性疼痛。神經性疼痛包括但不限於疱疹後遺神經痛、神經損傷、「疼痛(dynia)」，例如外陰疼痛、幻肢痛、根部撕脫、疼痛性糖尿病神經病變、疼痛性創傷單

神經病變、疼痛性多發性神經病變。疼痛疾患之另外實例包括中樞性疼痛症候群(潛在地由實際上任何級別之神經系統的任何損傷造成)；手術後疼痛症候群(例如乳房切除術後症候群、剖胸術後症候群、殘端疼痛)；骨骼及關節疼痛(骨關節炎)、重複運動疼痛、牙齒疼痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉損傷、肌肉纖維疼痛)；手術全期疼痛(一般外科手術、婦產科手術)、慢性疼痛、痛經以及與心絞痛有關之疼痛及由於不同原因引起之發炎性疼痛(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕性疾病、腱鞘炎及痛風)、頭痛、偏頭痛及叢集性頭痛、頭痛、初級痛覺過敏、二級痛覺過敏、初級觸摸痛、二級觸摸痛或由中樞致敏造成之其他疼痛。

認知疾患之另外實例包括輕度認知疾患。可用本發明之化合物及組合物治療的其他病狀包括帕金森氏病、肺高血壓、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、尿失禁、青光眼、第21對染色體三體症(唐氏症候群)、腦澱粉樣血管病(cerebral amyloid angiopathy)、退化性癡呆、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血(HCHWA-D)、唐傑二氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、朊病毒疾患、肌肉萎縮性側索硬化、進行性核上麻痹、頭部創傷、中風、胰臟炎、包涵體肌炎、其他周圍澱粉樣變性、糖尿病、自閉症及動脈粥樣硬化。

在較佳實施例中，本發明之化合物可適用於治療阿茲海默氏症、認知疾患、精神分裂症、疼痛疾患及睡眠疾患。舉例而言，化合物可適用於預防阿茲海默氏型之癡呆以及適用於治療初期、中期或後期阿茲海默氏型之癡呆。

本發明之化合物可適用的潛在精神分裂症病狀或疾患包括以下病狀或疾病中之一或多者：精神分裂症或精神病，包括精神分裂症(妄想型、

錯亂型、緊張型或未分型)、類精神分裂病性疾患、分裂情感性疾患、妄想疾患、短期精神病性疾患、共有型精神病性疾患、歸因於一般醫學病狀及物質誘發或藥物(苯環己哌啶、氯胺酮及其他分離麻醉劑、安非他命及其他精神興奮藥及可卡因)誘發之精神疾患的精神病性疾患、與情感疾患有關之精神病、短期反應性精神病、感情分裂性精神病、「精神分裂譜系」疾患(諸如類分裂性或分裂病性人格疾患)，或與精神病有關的疾病(諸如嚴重憂鬱症、躁鬱症(雙極性情感疾患)、阿茲海默氏症及創傷後應激症候群)，包括精神分裂症及其他精神病之正性及負性症狀；認知疾患，包括癡呆(與阿茲海默氏症、缺血、多發性梗塞失智、創傷、血管問題或中風、HIV疾病、帕金森氏病、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、匹克症(Pick's disease)、唐傑二氏病、圍產期缺氧、其他一般醫學病狀或物質濫用有關)；譫妄、失憶性疾患或年齡相關之認知衰退。

在另一實施例中，本發明提供用於包含向有需要之患者投與有效量之本發明的化合物(或提供化合物之組合物)或其立體異構體來治療精神分裂症或精神病的方法。

本發明之化合物可適用之潛在睡眠病狀或疾患包括提高睡眠品質；改善睡眠品質；加強睡眠維持；增加由個體睡眠時間除以個體試圖睡眠時間所計算之值；減少睡眠潛伏期或開始(入睡所耗費的時間)；降低入睡困難；增加睡眠連續性；降低睡眠期間醒來次數；減少夜間覺醒；減少睡眠最初開始後所耗費的醒著的時間；增加睡眠總量；減少睡眠中斷；改變每次REM睡眠之時序、頻率或持續時間；改變每次慢波(亦即階段3或4)睡眠之時序、頻率或持續時間；增加階段2睡眠之量及百分比；促進慢波睡眠；提高睡眠期間之EEG- δ 活性；增加日間機警性；降低日間睡意；治療

或減少過度日間嗜睡；失眠；睡眠過度；嗜睡病；睡眠中斷；睡眠呼吸中止症；不眠；夜間肌陣攣；REM睡眠中斷；時差；輪班工作者睡眠紊亂；睡眠障礙；夜驚；與憂鬱症、情緒失常/情感疾患有關之失眠以及睡行症及遺尿症及伴隨衰老之睡眠疾患；阿茲海默氏日落症(Alzheimer's sundowning)；與晝夜節律有關之病狀以及與跨時區旅行及輪班工作時程有關之精神及身體障礙；歸因於藥物引起REM睡眠減少之副作用的病狀；顯示為非恢復性睡眠及肌肉疼痛或與睡眠期間呼吸紊亂有關之睡眠呼吸中止症的症候群；及由睡眠品質降低引起之病狀。

本發明之化合物亦可用於治療或預防運動困難。此外，本發明之化合物可用於降低對疼痛之類鴉片治療的耐受性及/或依賴性及用於治療例如酒精、類鴉片及可卡因的戒斷症候群。

投與本發明之化合物的個體或患者通常為需要抑制mGluR2受體的人類(男性或女性)，但亦可涵蓋需要治療上文所提及之疾患或研究mGluR2之諸如上文所列之彼等其他哺乳動物，包括狗、貓、小鼠、大鼠、牛、馬、羊、兔、猴、黑猩猩或其他猿類或靈長類。

另一實施例向需要此治療之患者(較佳人類)提供用於負向異位調節mGluR2受體及/或用於治療上文所列的疾病或疾患中之任一種之藥劑或醫藥組合物，其包含本發明之化合物(或包含化合物之組合物)，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

另一實施例提供製備用於負向異位調節mGluR2-NAM受體及/或用於治療一或多種上文所列之疾病或病狀之藥劑或醫藥組合物的方法，其包含將本發明之化合物(或包含化合物之組合物)，或其立體異構體，或該化合

物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑組合。

組合療法

本發明之化合物及組合物在治療本發明之化合物具有效用的需要藥物之組合(例如與任一藥物單獨相比，組合更安全或更有效)的疾病或病狀時可與一或多種其他藥物組合使用。本發明之化合物可與治療、預防、控制、改善，或降低本發明之化合物的副作用或毒性之風險之一或多種其他藥物組合使用。此等其他藥物可藉由其常用之途徑且以其常用之量與本發明之化合物同時或依次投與。因此，本發明之醫藥組合物包括含有除本發明化合物之外的一或多種其他活性成分之彼等醫藥組合物。組合可視情況作為單位劑型組合產物之部分或作為套組或治療方案來投與，其中一或多種另外藥物作為治療方案之部分以各別劑型來投與。在一個實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含根據如本文中所描述的式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-1a)、(IA-1b)、(IB)、(IC)及(ID)中任一式或根據本文中所描述之各種實施例中之任一者的化合物，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體的醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例的化合物，例如如作為本發明之實例化合物闡述。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例2-5的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例2-3A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例2-3B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化

合物包含實例3-1A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例3-1B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例3-7A的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，適用於該等組合之本發明之化合物包含實例3-7B的化合物或該化合物醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物。

在另一實施例中，本發明之化合物或組合物可與以下組合使用：乙醯膽鹼酯酶抑制劑(諸如多奈哌齊及雷斯替明)、NMDA拮抗劑(諸如美金剛)、蕁毒鹼受體調節劑、AMPA受體調節劑、mGluR3受體調節劑、菸鹼 α -7及 α -4- β 2受體調節劑、5-HT₆及5-HT₄受體調節劑、磷酸二酯酶(PDE)調節劑、 α 2c受體拮抗劑、組蛋白去乙醯酶及抗氧化劑療法。

在另一實施例中，本發明之化合物或組合物可與可更改或修改疾病發展過程之療法組合使用，該等療法包括： β -澱粉樣調節療法，諸如BACE抑制劑、BACE抗體、 γ -分泌酵素調節劑、tau調節劑及/或磷酸化tau調節劑；及生物療法，其調節與神經障礙有關之血小板，包括抗體、RNAi、miRNA及細胞療法。適合BACE抑制劑包括但不限於verubecestat (Merck & Co., Inc.)、AZD2392 (Eli Lilly & Co./Astra Zeneca)、CTS-21166 (CoMentis)、E2609 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.)及BAN2401 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.)。

在另一實施例中，本發明之化合物或組合物可與以下組合使用：左旋多巴(含或不含選擇性腦外去羧酶抑制劑，諸如卡比多巴或苧絲肼)、抗

膽鹼劑(諸如比哌立登(視情況呈其鹽酸鹽或乳酸鹽形式)及三己芬迪(苯海索)鹽酸鹽)、COMT抑制劑(諸如恩他卡朋)、MOA-B抑制劑、抗氧化劑、A2a腺苷受體拮抗劑、膽鹼激導性促效劑、NMDA受體拮抗劑、血清素受體拮抗劑及多巴胺受體促效劑(諸如阿侖替莫、溴麥角環肽、非諾多泮、麥角乙脲、那高利特、培高利特或普拉克索)。應瞭解，多巴胺促效劑可呈醫藥學上可接受之鹽的形式，例如阿侖替莫氫溴酸鹽、溴麥角環肽甲磺酸鹽、非諾多泮甲磺酸鹽、那高利特鹽酸鹽及培高利特甲磺酸鹽。

化合物之組合之另外實例包括與用於治療疼痛之試劑的組合，該等試劑例如：非類固醇消炎劑，諸如阿司匹林、雙氯芬酸、二氟尼柳、非諾洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮基布洛芬、酮咯酸、萘普生、噁丙嗪、吡羅昔康、舒林酸及托美丁；COX-2抑制劑，諸如塞內昔布、羅非昔布、伐地昔布、406381及644784；CB-2促效劑，諸如842166及SAB378；VR-1拮抗劑，諸如AMG517、705498、782443、PAC20030、V114380及A425619；緩激肽B₁受體拮抗劑，諸如SSR240612及NVPSAA164；鈉通道阻斷劑及拮抗劑，諸如VX409及SPI860；氧化氮合酶(NOS)抑制劑(包括iNOS及nNOS抑制劑)，諸如SD6010及274150；甘胺酸位點拮抗劑，包括拉科醯胺；神經元菸鹼促效劑，諸如ABT 894；NMDA拮抗劑，諸如AZD4282；鉀通道開放劑；AMPA/紅藻氨酸受體拮抗劑；鈣通道阻斷劑，諸如齊可諾肽及NMED160；GABA-A受體IO調節劑(例如GABA-A受體促效劑)；基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；溶栓劑試劑；類鴉片鎮痛劑，諸如可待因、芬太尼、氫嗎啡酮、左啡諾、麥啉、美沙酮、嗎啡鹼、氧可酮、氧嗎啡酮、戊唑星、丙氧芬；嗜中性白血球抑制因子(NIF)；普拉克索、羅匹尼洛；抗膽鹼劑；金剛胺；單胺氧化酵素B15

(「MAO-B」)抑制劑；5HT受體促效劑或拮抗劑；mGlu5拮抗劑，諸如AZD9272； α 促效劑，諸如AGNXX/YY；神經元菸鹼促效劑，諸如ABT894；NMDA受體促效劑或拮抗劑，諸如AZD4282；NK1拮抗劑；選擇性血清素再吸收抑制劑(「SSRI」)及/或選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(「SSNRI」)，諸如度洛西汀；三環抗憂鬱藥物、去甲腎上腺素調節劑；鋰；丙戊酸鹽；加巴噴丁；普瑞巴林；利紮曲坦；佐米曲坦；那拉曲坦及舒馬曲坦。

在另一實施例中，本發明之化合物及組合物可與適用於治療精神分裂症或提高睡眠品質及預防及治療睡眠疾患及睡眠紊亂之化合物組合投與，該等化合物包括例如鎮靜劑、安眠藥、抗焦慮劑、抗精神病藥、抗焦慮試劑、抗組織胺、苯二氮平類藥物、巴比妥酸鹽、環吡咯啉酮、食慾激素拮抗劑(諸如suvorexant)、食慾激素促效劑、 α -1拮抗劑、GABA促效劑、5HT-2拮抗劑(包括5HT-2A拮抗劑及5HT-2A/2C拮抗劑)、組織胺拮抗劑(包括組織胺H3拮抗劑、組織胺H3反向促效劑)、咪唑吡啶、輕安神劑、褪黑激素促效劑及拮抗劑、褪黑激素作用劑、激動素促效劑及拮抗劑、吡唑并嘧啶、T-型鈣通道拮抗劑、三唑并吡啶及其類似物，或本發明之化合物可結合使用物理方法(諸如光療法或電刺激)來投與。

當向需要此等投與之患者施以組合療法時，組合中之治療劑或醫藥組合物或包含治療劑之組合物可以諸如(例如)依次、並行、一起、同時及其類似順序之任何順序來投與。

在一個實施例中，本發明之化合物為在另外治療劑發揮其預防性或治療性效應時之時間期間投與，或反之亦然。

在另一實施例中，當本發明之化合物及另外治療劑用作治療疾患之

單一療法時，此等試劑以通常使用之劑量投與。

在另一實施例中，當本發明之化合物及另外治療劑用作治療疾患之單一療法時，此等試劑以低於通常使用之劑量的劑量投與。

在一個實施例中，本發明之化合物及另外治療劑存在於適合於經口投與之相同組合物中。

在一些實施例中，本發明之化合物及另外治療劑可相加或協同地起作用。協同組合可允許在組合療法中使用較低劑量之一或多種試劑及/或較低頻率投與一或多種試劑。一或多種試劑之較低劑量或較低頻率投與可在不降低療法之功效的情況下降低療法之毒性。

用於治療或預防疾病或疾患之本發明的組合療法中之另外治療劑之劑量及給藥方案可由主治臨床醫師考慮以下因素來確定：藥品說明書中之批准劑量及給藥方案；患者之年齡、性別及一般健康；及病毒感染或相關疾病或疾患之類型及嚴重性。

另一實施例提供一種套組，其包含治療有效量之本發明之化合物(或包含化合物的組合物)，或其立體異構體，或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽(視情況與至少一種上文所列之另外治療劑一起)及醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

當向需要此等投與之患者施以組合療法時，組合中之治療劑或醫藥組合物或包含治療劑之組合物可以諸如(例如)依次、並行、一起、同時及其類似順序之任何順序來投與。

在一個實施例中，本發明之化合物為在另外治療劑發揮其預防性或治療性效應時之時間期間投與，或反之亦然。

在一個實施例中，本發明之化合物及另外治療劑存在於適合於經口

投與之相同組合物中。

製備實例

一般而言，本發明中之化合物可由熟習此項技術者已知之各種方法及由與其類似之已知方法來製備。本文中所揭示之本發明係由以下製備及實例來例示，不應將其視為限制本發明之範疇。替代機理路徑及類似結構對熟習此項技術者而言將顯而易見。行醫者不限於此等方法。

熟習此項技術者將認識到一種途徑將依據附屬取代基之選擇來最佳化。另外，熟習此項技術者將認識到在一些情況下必須控制步驟之順序以避免官能基不相容性。

可分析所製備化合物的其組合物及純度以及由標準分析技術(諸如元素分析、NMR、質譜分析及IR光譜)來表徵。

熟習此項技術者將認識到實際上使用之反應劑及溶劑可選自在此項技術中熟知為有效等效物之若干反應劑及溶劑。從而，當提及特定溶劑或反應劑時，其意謂該特定反應流程或下文所描述之製備所需之條件的說明性實例。

在呈現NMR資料時，¹H光譜在Varian 400、AVANCE III 400或Varian AS500上獲得，且化學位移以ppm報告，其中質子數及多重性用括號指示。在呈現LC/MS資料時，使用Waters Acquity UPLC (BEH C18管柱，1.0×50 mm，1.7 μm，UV 254 nm，2 min 10%至99% MeCN/水 + 0.05% TFA梯度，ESI正向)或Agilent 1200或Shimadzu 20AB系列(具有Xtimate C18管柱，2.1×30 mm，3μm，UV 220或254 nm，含1.5 mL/4 L TFA之水(溶劑A)及含0.75 mL/4 L TFA之乙腈(溶劑B)，使用溶離梯度10%至80% (溶劑B)超過0.9分鐘並在80%下以1.2 mL/min ESI正向之流動

速率保持0.6分鐘)來執行分析。

通常使用超臨界流體層析法藉由用異丙醇及超臨界CO₂之移動相分離對掌性管柱(諸如OJ-H (4.6×250 mm, Chiral Technologies, Inc.,賓夕法尼亞州西切斯特))進行製備型對掌性HPLC分離。

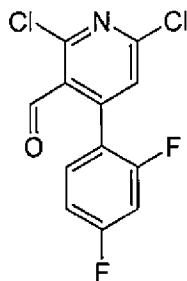
在本文通篇中可使用以下縮寫：

Ac=乙醯基；aq=含水的；CO=一氧化碳；Me=甲基；Et=乙基；*t*-Bu:=第三丁基；Ar:=芳香基；Ph=苯基；Bn=苯甲基；EtOH=乙醇；IPA=異丙醇；AIBN=偶氮雙異丁腈；ACN=乙腈；AcOK=乙酸鉀；Boc=第三丁氧基羰基；BOP:=苯並三唑基氧基參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽；calcd (或calc'd)=計算；對掌性SFC=對掌性管柱上之超臨界流體層析；CIZn=氯鋅；DAST=二乙基胺基三氟化硫；DCE=二氯乙烷；DCM=二氯甲烷；DCM/異PrOH=二氯甲烷/異丙醇；DEA=二乙胺；DIBAL-H=二異丁基氫化鋁；DIPEA=N,N-二異丙基乙胺；DMA=二甲基乙醯胺；DMEM杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) (高量葡萄糖)；DMF:=二甲基甲醯胺；DMFDMA=N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛；DMP=戴斯-馬丁高碘烷；DMSO=二甲基甲醯胺；dppf=二苯基磷酸二茂鐵基；FBS=胎牛血清；HATU=N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)錄六氟磷酸酯；(HCHO)_n=多聚甲醛；HMDS=六甲基二矽氮烷；HPLC=高效液相層析法；*m*-CPBA=間氯過氧苯甲酸；M=莫耳；*m*-CPBA (或mCPBA)=間氯過氧苯甲酸；MS=質譜；MS (ESI) calcd =質譜(電噴霧電離)；Ms=甲磺醯基；NMO=N-甲基嗎啉N-氧化物；Pd(dtbpf)Cl₂=1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)；PMB=對甲氧基苯甲基；製備型TLC=製備型薄層層析法；rt=室溫；SFC=超臨界流體層析法；TEA=三

乙胺；TFA=三氟乙酸；THF=四氫呋喃；TPAP=四正丙基高鈳酸銨。

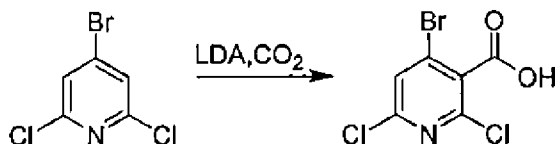
如下文所描述製備以下中間化合物供用於製備本發明之化合物。

中間物2-1



2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)菸鹼醛

步驟1：4-溴-2,6-二氯菸鹼酸



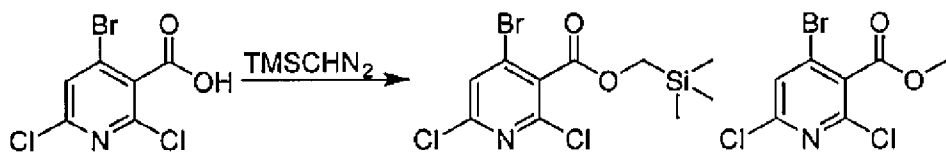
在 -78°C 下向含二異丙胺(14.91 mL, 106 mmol)之THF (50 mL)中逐滴添加正丁基鋰(38.8 mL, 97 mmol)。溶液在 -78°C 下攪拌0.5 h且在 0°C 下攪拌0.5 h。粗二異丙胺基鋰之淡黃色溶液無需進一步純化即用於下一步驟中。

在 N_2 氛圍下，向經攪拌及經冷卻(-78°C)之4-溴-2,6-二氯吡啶(20 g, 88 mmol)於THF (550 mL)中之溶液逐滴添加預形成之二異丙胺基鋰溶液。混合物在 -78°C 下攪拌1 h，(乾冰)二氧化碳(50 g, 1136 mmol)在 -78°C 下添加至反應混合物並攪拌1 h。添加1 M含水 Na_2CO_3 (1 L)以淬滅反應物。混合物用乙酸乙酯(1 L)萃取，水溶液用1M HCl水溶液酸化至pH ~4。混合物用乙酸乙酯(2×1 L)萃取。經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮以產生無需進一步純化即用於後續步驟中之產物。MS (ESI) ($\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{NO}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, [271.86],實驗值, [271.7]。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 - 7.66 (m, 1H)

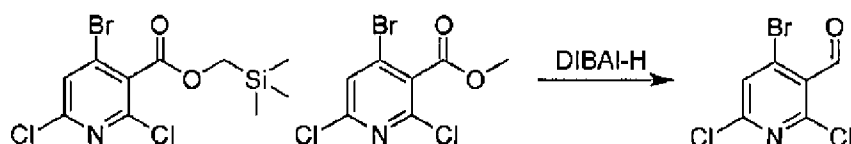
第 40 頁(發明說明書)

步驟2：4-溴-2,6-二氯菸鹼酸(三甲基矽烷基)甲酯及4-溴-2,6-二氯菸鹼酸甲酯



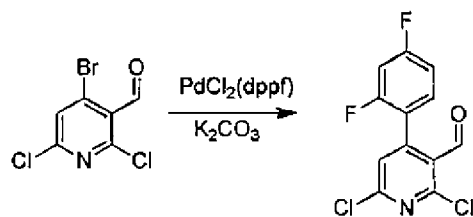
在15°C下向4-溴-2,6-二氯菸鹼酸(19.5 g, 72.0 mmol)於THF (500 mL)中之溶液逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(54.0 mL, 108 mmol)。混合物在15°C下攪拌8 h。混合物用HCl (2 M) (20 mL)淬滅、經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(ISCO®; 120 g SepaFlash®管柱, 用0%至5%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物之混合物。MS (ESI) (C₁₀H₁₃BrCl₂NO₂Si) [M+H]⁺計算值, 357.9,實驗值, 357.8。MS (ESI) (C₇H₅BrCl₂NO₂) [M+H]⁺計算值, 285.9,實驗值, 285.8。

步驟3：4-溴-2,6-二氯菸鹼醛



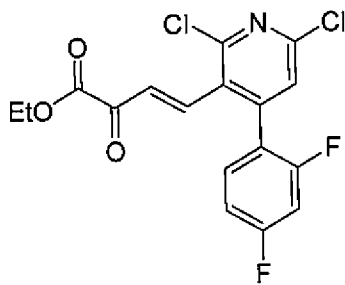
在-78°C下向4-溴-2,6-二氯菸鹼酸(三甲基矽烷基)甲酯及4-溴-2,6-二氯菸鹼酸甲酯(17 g, ~60 mmol)於甲苯(400 mL)中之溶液逐滴添加DIBAL-H (65.6 mL, 65.6 mmol)。混合物在-78°C下攪拌2 h。混合物用NH₄Cl飽和水溶液(300 mL)淬滅。添加HCl水溶液(2 M, 150 mL), 且混合物用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取, 經合併之有機物經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 120 g SepaFlash®管柱, 用0%至3%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H)

步驟4：2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)菸鹼醛



在N₂下向(2,4-二氟苯基)酞酸(4.52 g, 28.6 mmol)、4-溴-2,6-二氯菸鹼醛(7.3 g, 28.6 mmol)及Na₂CO₃ (6.07 g, 57.3 mmol)於1,4-二噁烷(120 mL)及水(12 mL)中之混合物添加PdCl₂(dppf) (1.0 g, 1.4 mmol)。混合物加熱至100℃持續2 h。冷卻至20℃後，混合物倒入水(500 mL)中且用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取，經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®；80 g SepaFlash®管柱，用0%至3%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (dt, *J*=1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H)

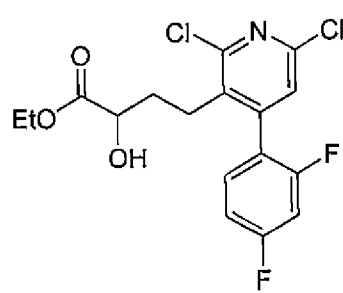
中間物2-2



(E)-4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯

參看實例2-1A及2-1B、步驟1的過程

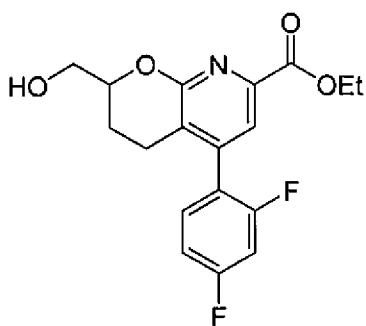
中間物2-3



4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基丁酸乙酯

參看實例2-1A及2-1B、步驟2的過程

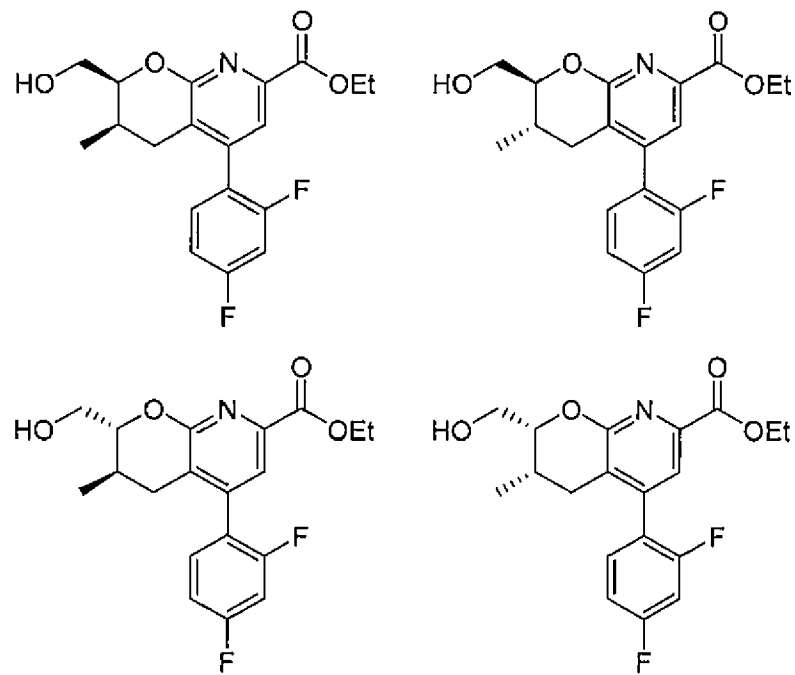
中間物2-4



5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯

參看實例2-1A及2-1B、步驟5的過程

中間物2-5A、2-5B、2-5C及2-5D

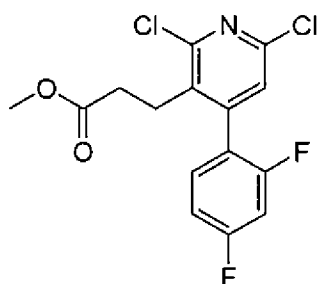


(2S,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-

b]吡啶-7-甲酸乙酯，(2S,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯，(2R,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(2R,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯

參看實例2-2A、2-2B、2-2C及2-2D、步驟8的過程

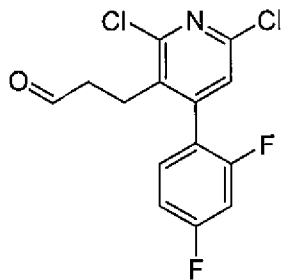
中間物2-6



3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸甲酯

參看實例2-3A及2-3B、步驟3的過程

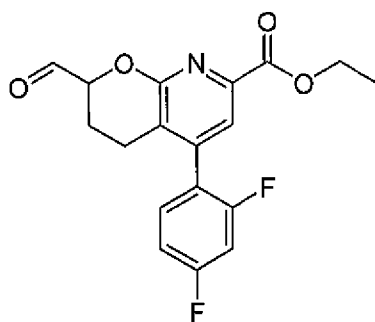
中間物2-7



3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙醛

參看實例2-3A及2-3B、步驟5的過程

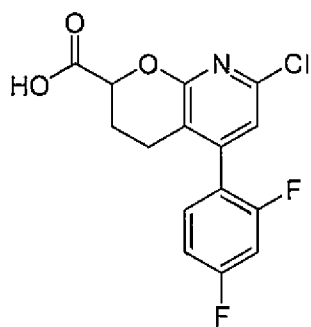
中間物3-1



5-(2,4-二氟苯基)-2-甲醯基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯

參看實例3-7A及3-7B、步驟1的過程

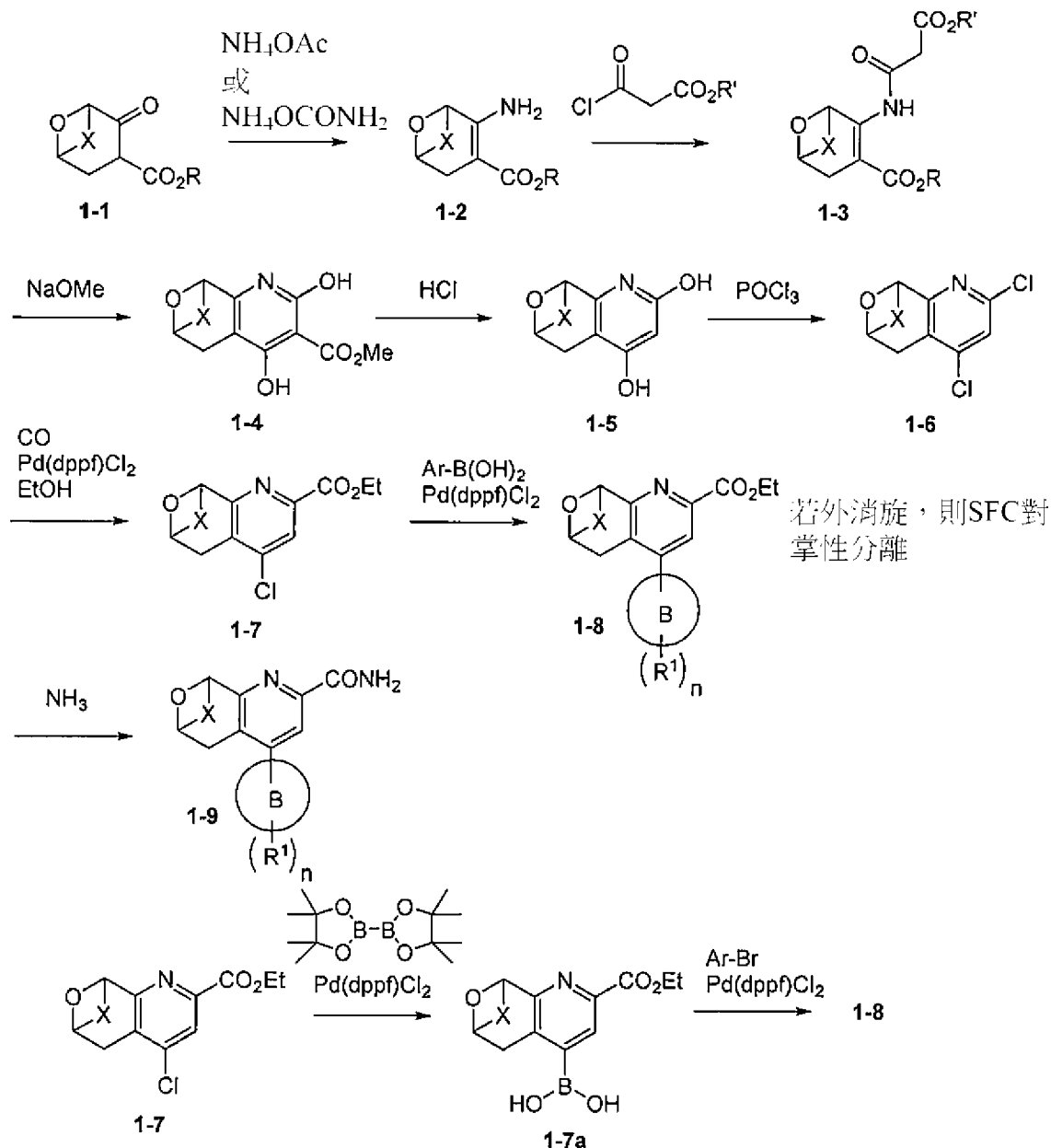
中間物3-2



7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸

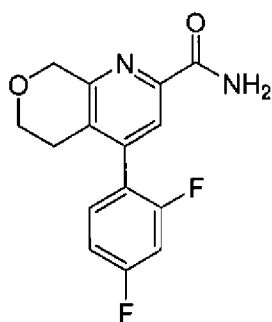
參看實例2-9A、2-9B、2-9C及2-9D、步驟1的過程

流程1



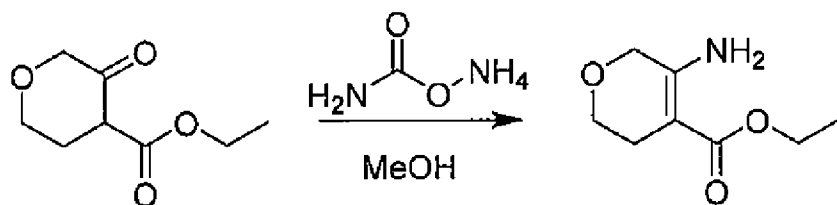
式I化合物(當在流程1中X為兩種亞甲基之橋鍵或不存在時，環B、n及各R¹如式I中所定義，且R及R'為H或甲基)可根據流程1藉由胺化醛1-1隨後醯化及環化1-3以形成吡啶1-4來製備。吡啶1-4依次去醯化、氯化及羰基化來產生氯吡啶1-7。氯吡啶1-7可直接地與芳族硼酸偶合或自身轉化成硼酸1-7a且偶合至芳族溴化物，以形成用氨處理之1-8來得到1-9。

實例1-1



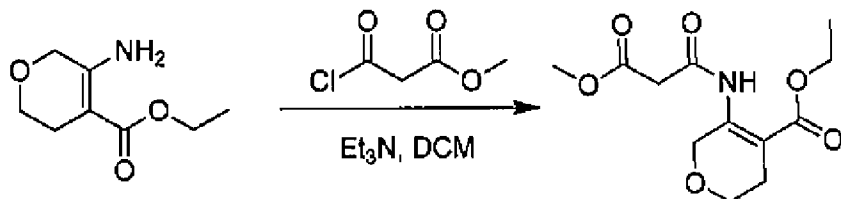
4-(2,4-二氟苯基)-5,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲醯胺

步驟1：5-胺基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯



5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)四氫呋喃-2-甲酸甲酯(3 g, 17.4 mmol)及 $\text{NH}_4\text{OCONH}_2$ (2.65 g, 34.9 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物在25°C下攪拌2 h。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4.17 - 4.03 (m, 4H), 3.73 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

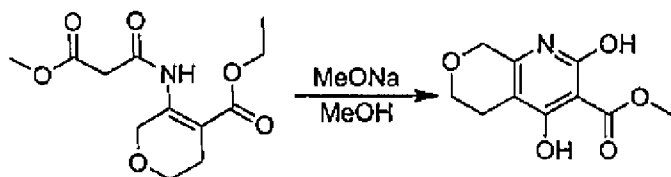
步驟2：5-(3-甲氧基-3-側氧丙醯胺)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯



5-胺基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(2.6 g, 15 mmol)及 Et_3N (6 mL, 45 mmol)溶解於DCM (50 mL)中，添加3-氯-3-側氧基丙酸甲酯(2.26 g, 16 mmol)，且所得溶液在0°C下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)淬滅，且用DCM (3×40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌、經

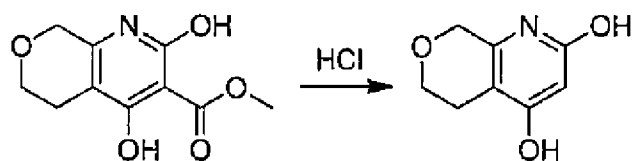
Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用10:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI)(C₁₂H₁₈NO₆) [M+H]⁺計算值, 272.1, 實驗值, 271.9。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.77 (s, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.38 (t, J=5.3 Hz, 1H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

步驟3：2,4-二羥基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯



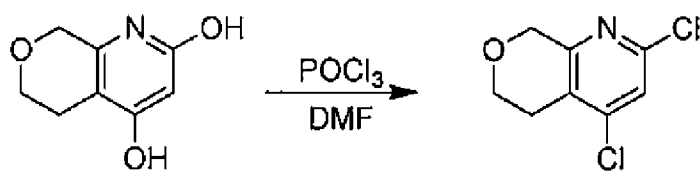
5-(3-甲氧基-3-側氧丙醯胺)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(1.15 g, 4 mmol)溶解於MeOH (15 mL)中, 添加甲醇鈉(0.25 g, 4.6 mmol), 且所得溶液在80°C下攪拌1 h。混合物經減壓濃縮以得到無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI) (C₁₀H₁₂NO₅) [M+H]⁺計算值, 225.0, 實驗值, 225.9。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.18 - 4.03 (m, 3H), 3.73 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.27 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

步驟4：6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2,4-二醇



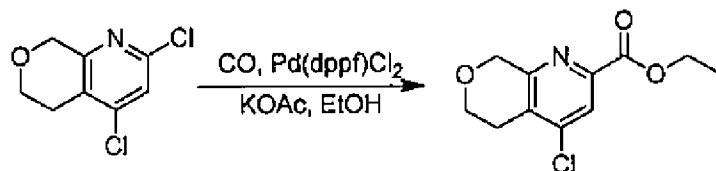
向2,4-二羥基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(1 g, 粗產物)中添加HCl水溶液(6 M, 20 mL, 120 mmol), 且混合物在100°C下攪拌4 h。在減壓下移除溶劑以產生無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI)(C₈H₁₀NO₃) [M+H]⁺計算值, 168.0, 實驗值, 167.8。

步驟5：2,4-二氫-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶



6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2,4-二醇(0.9 g, 粗產物)及DMF (5 mL, 64 mmol)於三氯化磷鹼 (4.3 mL, 48.5 mmol)中之混合物在80°C下攪拌12 h。使混合物冷卻至室溫且倒入至冰水中，且混合物用 Na_2CO_3 飽和水溶液調整至pH 9。混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(45 mL)洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用100:0至20:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 204.0, 實驗值, 203.9。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H)。

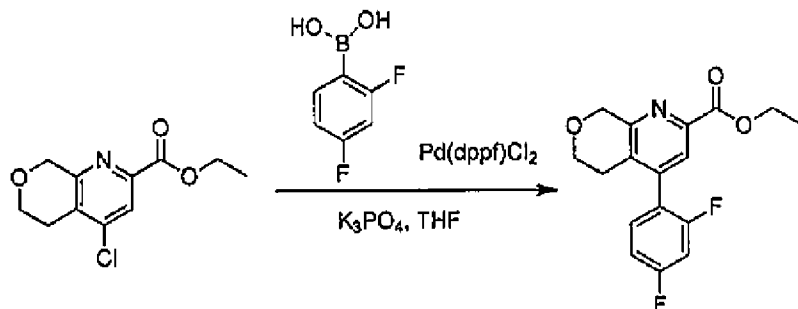
步驟6：4-氯-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯



在 N_2 下向2,4-二氯-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶(100 mg, 0.49 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(96 mg, 0.98 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0.049 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在60°C下攪拌1.5 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由矽膠層析法(ISCO®; 40 g SepaFlash®管柱，用0%至20%乙酸乙酯/石油醚以40 mL/min溶離)將其純化來得到產物。MS (ESI) ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 242.0, 實驗值, 241.9。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 (t,

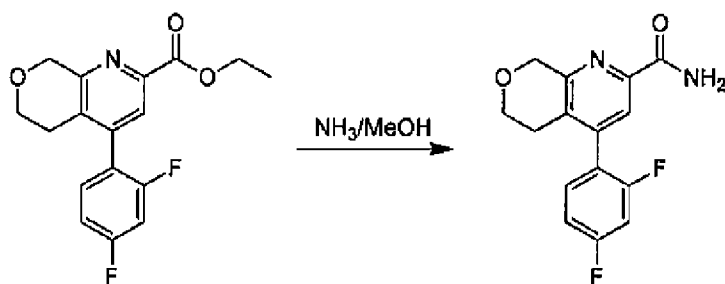
$J=5.9$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟7：4-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯



向4-氯-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯(100 mg, 0.613 mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(260 mg, 1.65 mmol)及 K_3PO_4 (263 mg, 1.24 mmol)於THF (4.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物添加 $PdCl_2(dppf)$ (51 mg, 0.082 mmol)，且混合物經脫氣且用 N_2 回填(三次)。混合物加熱至 $80^\circ C$ 持續2 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由製備型TLC (矽膠，用1:1乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化來產生產物。MS (ESI)($C_{17}H_{16}F_2NO_3$) $[M+H]^+$ 計算值,320.1,實驗值, 319.9。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.13 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

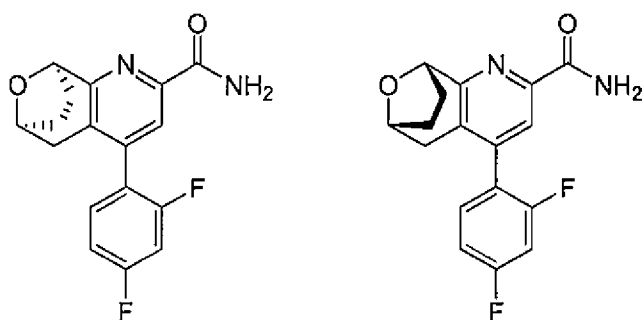
步驟8：4-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲醯胺



4-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯(80 mg, 0.25 mmol)於含 NH_3 之MeOH (15 mL, 150 mmol)中之混合物在25

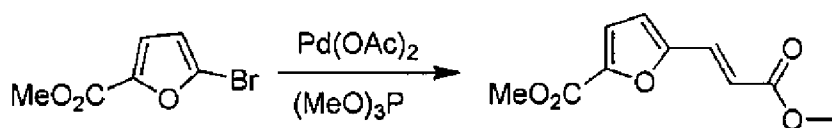
℃下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮且藉由製備型HPLC (管柱：Agela ASB 150×25 mm，5 μm；移動相：30%至60%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物。MS (ESI) ($C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$ 計算值,291.1,實驗值, 291.0。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 3.93 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=5.3$ Hz, 2H)。

實例1-2A及1-2B



(6S,9R)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺及(6R,9S)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺

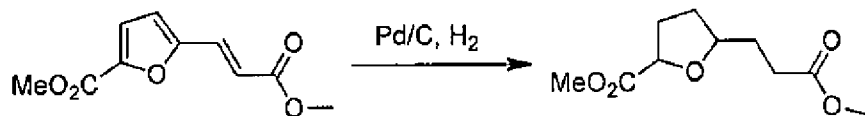
步驟1：5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)呋喃-2-甲酸甲酯



5-溴呋喃-2-甲酸甲酯(10 g，64 mmol)、丙烯酸甲酯(16.5 g，192 mmol)、 $(MeO)_3P$ (0.4 g，0.32 mmol)、 Et_3N (17 mL，128 mmol)及 $Pd(OAc)_2$ (0.36 g，0.16 mmol)於DMF (120 mL)中之混合物經脫氣且用 N_2 回填(三次)。混合物加熱至110℃持續3 h。經冷卻之混合物經濾出，且濾液經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H),

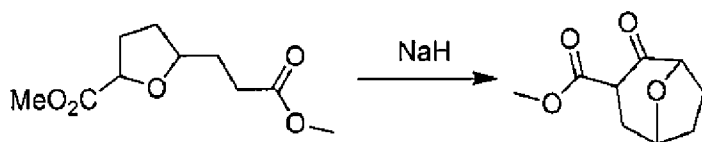
7.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

步驟2：5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)四氫呋喃-2-甲酸甲酯



在 N_2 氛圍下向5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)呋喃-2-甲酸甲酯(4.7 g, 22 mmol)於乙酸乙酯(100 mL)中之溶液添加Pd/C (1g) (10%wt)。混合物經脫氣且用 H_2 回填(三次)。所得混合物在40 psi H_2 下在50°C下攪拌15 h。混合物經過濾且濾液經減壓濃縮以產生無需進一步純化即用於後續步驟中之產物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.42 (dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.57 - 2.36 (m, 2H), 2.20 (qd, $J = 8.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.11 - 1.81 (m, 5H), 1.58 (qd, $J = 8.2, 11.9$ Hz, 1H)。

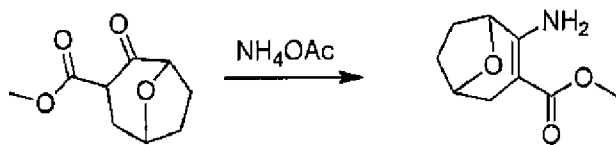
步驟3：2-側氧基-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



在 N_2 下向5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)四氫呋喃-2-甲酸甲酯(4.6 g, 21 mmol)於THF (60 mL)中之混合物緩慢添加NaH (840 mg, 60%於油中)，且混合物在回流下加熱6 h。反應物用 NH_4Cl (50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 4.9, 15.7$ Hz, 1H),

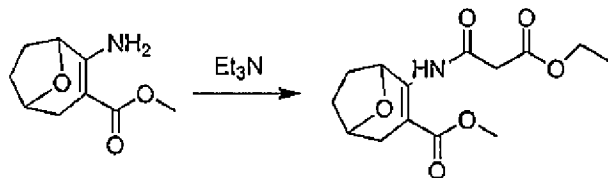
2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 2H)。

步驟4：2-胺基-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-甲酸甲酯



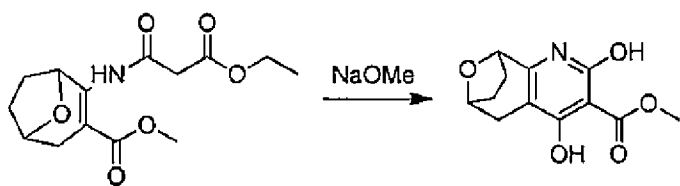
2-側氧基-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(200 mg, 1.08 mmol)及NH₄OAc (770 mg, 10 mmol)於MeOH中之混合物在90°C下在密封管中攪拌15 h。混合物經減壓濃縮。殘餘物溶解於水(10 mL)中且用乙酸乙酯(5×15 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 3.52 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 5H), 1.58 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H)。

步驟5：2-(3-乙氧基-3-側氧丙醯胺)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-甲酸甲酯



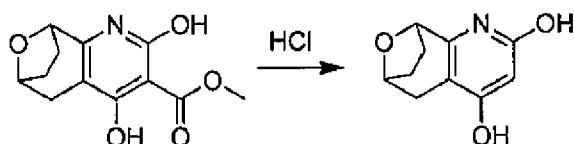
2-胺基-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-甲酸甲酯(490 mg, 2.67 mmol)及Et₃N (0.7 mL, 5.3 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，添加乙基-3-氯-3-側氧基丙酸酯(481 mg, 3.1 mmol)且所得溶液在20°C下攪拌2 h。混合物用水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₄H₂₀NO₆) [M+H]⁺ 計算值, 298.1, 實驗值, 298.1。

步驟6：2,4-二羥基-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-3-甲酸甲酯



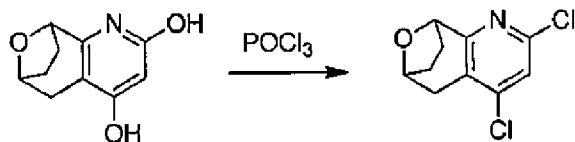
2-(3-乙氧基-3-側氧丙醯胺)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-甲酸甲酯 (4.8 g, 16 mmol) 溶解於 MeOH (80 mL) 中，添加甲醇鈉 (368 mg, 16.1 mmol) 且所得溶液在 80°C 下攪拌 1.5 h。經冷卻之混合物經過濾且減壓濃縮以得到無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI) ($C_{12}H_{14}NO_5$) $[M+H]^+$ 計算值, 252.1, 實驗值, 252.0。

步驟7：6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2,4-二醇



向 2,4-二羥基-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-3-甲酸甲酯 (1.2 g, 4.8 mmol) 中添加 HCl 水溶液 (20 mL, 120 mmol, 6 M) 且混合物在 100°C 下攪拌 20 h。混合物用 3:1 DCM/i-PrOH (4×100 mL) 萃取。經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且經減壓濃縮以產生無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI) ($C_{10}H_{11}NO_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 194.1, 實驗值, 193.9。

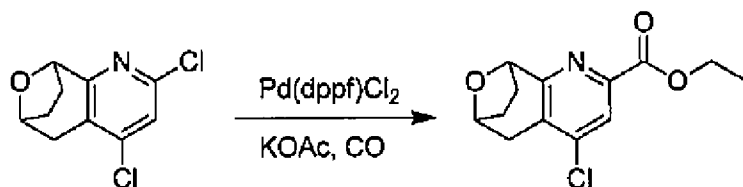
步驟8：2,4-二氯-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶



6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2,4-二醇 (1.2 g, 6.21 mmol) 及 DMF (6.5 mL, 6.21 mmol) 於三氯化磷 (8.48 g, 55.3 mmol) 中

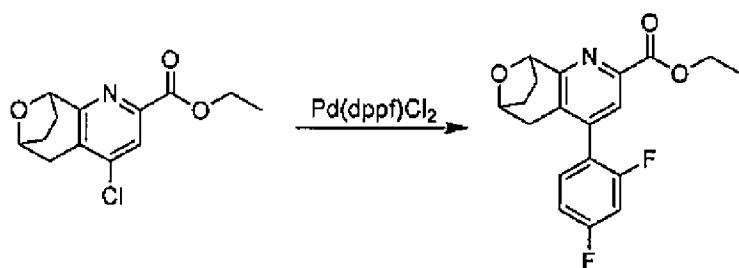
之混合物在90°C下攪拌15 h。添加DMF (0.2 mL)，且混合物在90°C下攪拌15 h。經冷卻之混合物倒入至冰水中，且用飽和NaHCO₃將pH調整成7。混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(45 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，殘餘物藉由矽膠層析法(用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₀H₁₀Cl₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 230.0, 實驗值, 230.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H)。

步驟9：4-氯-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯



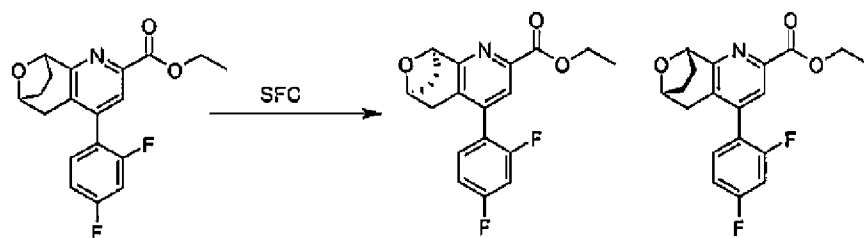
在N₂氛圍下向2,4-二氯-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶(330 mg, 1.434 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液添加乙酸鉀(282 mg, 2.87 mmol)及PdCl₂(dppf) (105 mg, 0.143 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在80°C下攪拌2 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由矽膠層析法(ISCO®；40 g SepaFlash®管柱，用0%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₃H₁₅ClNO₃) [M+H]⁺ 計算值, 268.1, 實驗值, 268.1。

步驟10：4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯



向4-氯-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(140 mg, 0.523 mmol)、(2,4-二氟苯基)酮酸(165 mg, 1.046 mmol)及 K_2CO_3 (145 mg, 1.046 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物添加 $PdCl_2(dppf)$ (38.3 mg, 0.052 mmol)。混合物經脫氣且用 N_2 回填(三次)，隨後加熱至 $100^\circ C$ 持續2 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由矽膠層析法(ISCO®; 40 g SepaFlash®管柱，用0%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{19}H_{18}F_2NO_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 346.1, 實驗值, 346.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 6.26$ Hz, 1 H), 6.91 - 7.06 (m, 2 H), 5.37 (d, $J = 6.26$ Hz, 1 H), 4.73 - 4.80 (m, 1 H), 4.49 (d, $J = 7.04$ Hz, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 4 H), 1.57 - 1.76 (m, 2 H), 1.43 (t, $J = 7.04$ Hz, 3 H)。

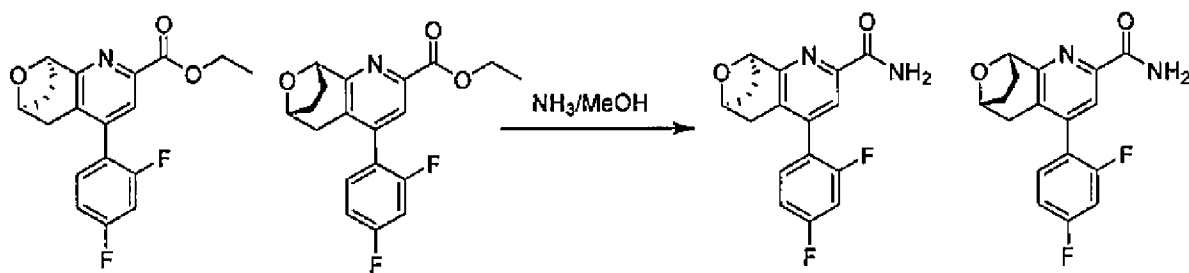
步驟11：(6S,9R)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯及(6R,9S)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯



外消旋4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(100 mg, 0.290 mmol)經由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD

250×30 mm, 5 μm; 移動相: 15%比15% EtOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 60 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟12: (6S,9R)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺及(6R,9S)-4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺

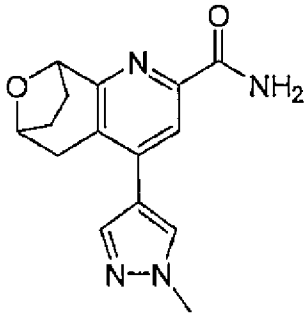
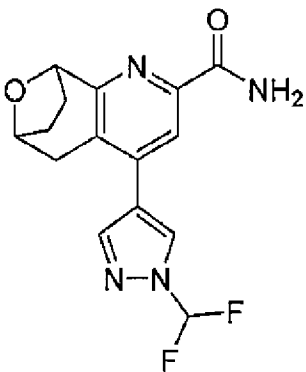
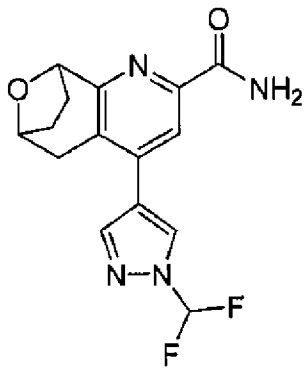


4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯之一種對映異構體(40 mg, 0.116 mmol)與含氨之MeOH (15 mL, 150 mmol)混合且在20°C下攪拌17 h。混合物經減壓濃縮來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 計算值, 317.1, 實驗值, 317.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 5.17 (d, *J* = 5.95 Hz, 1 H), 4.75 (t, *J* = 5.84 Hz, 1 H), 3.11 (br. s., 1 H), 2.03 - 2.39 (m, 5 H), 1.69 (br. s., 1 H)。

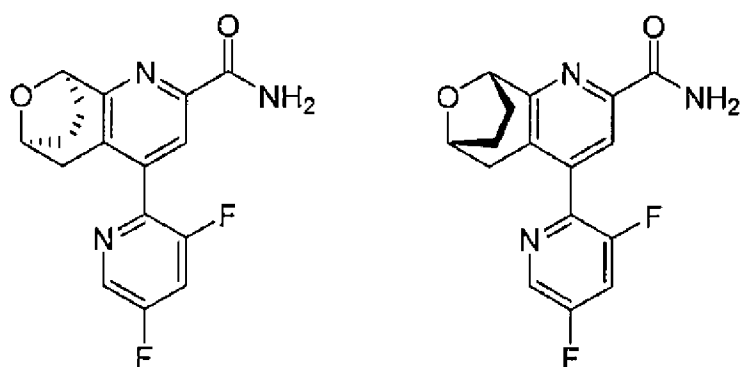
對4-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 計算值, 317.1, 實驗值, 317.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1 H), 7.36 (d, *J* = 6.39 Hz, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 5.17 (d, *J* = 5.95 Hz, 1 H), 4.74 (br. s., 1 H), 3.12 (dd, *J* = 17.42, 5.29 Hz, 1 H), 2.03 - 2.39 (m, 4 H), 1.62 - 1.72 (m, 1 H)。

以下化合物根據上文所描述之過程製備。

實例	結構	名稱	MS (ESI)計 算值	MS (ESI)實 驗值	¹ H NMR
1-3A		(6S,9R)-或 (6R,9S)-4-(4-氯-2- 氟苯基)-6,7,8,9-四 氫-5H-6,9-環氧環 庚并[b]吡啶-2-甲 醯胺	333.07	333.0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 5.21 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 1H), 4.78 (t, <i>J</i> = 5.48 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 17.61, 5.09 Hz, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 17.22 Hz, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H).
1-3B		(6R,9S)-或 (6S,9R)-4-(4-氯-2- 氟苯基)-6,7,8,9-四 氫-5H-6,9-環氧環 庚并[b]吡啶-2-甲 醯胺	333.07	333.0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (s, 1H), 6.92 - 7.04 (m, 3H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.67 Hz, 1H), 2.75 (dd, <i>J</i> = 17.41, 5.28 Hz, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 17.61 Hz, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.25 - 1.37 (m, 1H).
1-4A		(6R,9S)-或 (6S,9R)-4-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)- 6,7,8,9-四氫-5H- 6,9-環氧環庚并[b] 吡啶-2-甲醯胺	285.1	285.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 5.73 Hz, 1H), 4.78-4.96 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 5.18, 16.87 Hz, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 16.76 Hz, 1H), 2.17-2.37 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.55-1.76 (m, 1H).

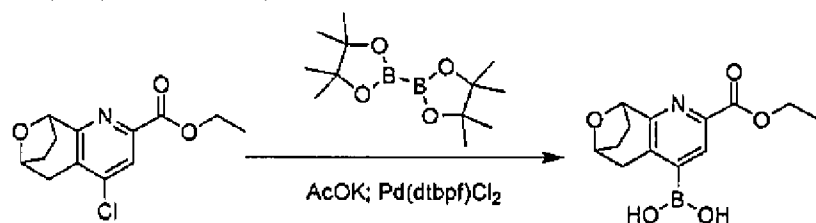
實例	結構	名稱	MS (ESI)計 算值	MS (ESI)實 驗值	¹ H NMR
1-4B		(6S,9R)-或 (6R,9S)-4-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)- 6,7,8,9-四氫-5H- 6,9-環氧環庚并[b] 吡啶-2-甲醯胺	285.1	285.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 5.15 (d, J=5.51 Hz, 1H), 4.73-4.99 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.41 (dd, J=5.18, 16.87 Hz, 1H), 2.60 (d, J=16.98 Hz, 1H), 2.17-2.36 (m, 2H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.53-1.76 (m, 1H).
1-5A		(6R,9S)-或 (6S,9R)-4-(1-(二 氟甲基)-1H-吡唑- 4-基)-6,7,8,9-四氫 -5H-6,9-環氧環庚 并[b]吡啶-2-甲醯 胺	321.1	321.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42 (s, 0.24H), 7.25- 7.27 (m, 0.52H), 7.12 (s, 0.24H), 6.74 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.73 Hz, 1H), 4.76-5.02 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.29, 16.98 Hz, 1H), 2.60 (d, J=16.98 Hz, 1H), 2.19-2.43 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 1H), 1.54-1.78 (m, 1H).
1-5B		(6S,9R)-或 (6R,9S)-4-(1-(二 氟甲基)-1H-吡唑- 4-基)-6,7,8,9-四氫 -5H-6,9-環氧環庚 并[b]吡啶-2-甲醯 胺	321.1	321.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (d, J=3.09 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.42 (s, 0.24H), 7.25- 7.27 (m, 0.54H), 7.12 (s, 0.24H), 6.36 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.95 Hz, 1H), 4.78-4.98 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.29, 16.98 Hz, 1H), 2.60 (d, J=16.98 Hz, 1H), 2.19-2.43 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 1H).

實例1-6A及1-6B



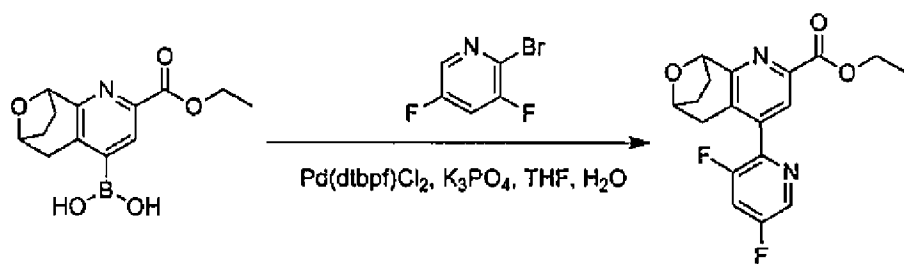
(6S,9R)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺及(6R,9S)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺

步驟1：(2-(乙氧羰基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-4-基)硼酸



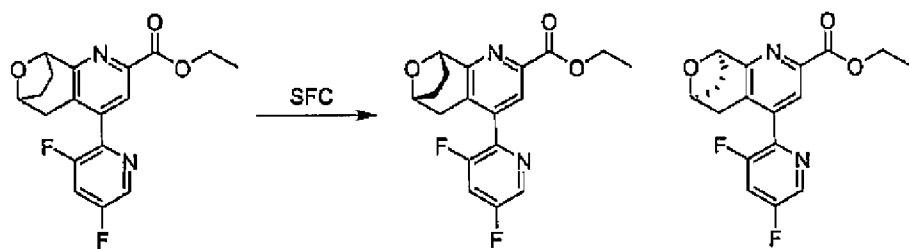
4-氯-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(實例1-2 步驟9) (200 mg, 0.75 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (1900 mg, 7.5 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (48.7 mg, 0.08 mmol)及 AcOK (220 mg, 2.2 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物在100°C下在 N₂下攪拌2 h。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 mm, 5 μm；移動相：28%至58% 水(含有0.05%氫氧化氨v/v)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₃H₁₇BNO₅) [M+H]⁺ 計算值, 278.1, 實驗值, 277.9。

步驟2：4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯



(2-(乙氧羰基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-4-基)硼酸 (100 mg, 0.361 mmol)、2-溴基-3,5-二氟吡啶(140 mg, 0.722 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (23.5 mg, 0.04 mmol)及K₃PO₄ (230 mg, 1.08 mmol)於THF (5 mL)及H₂O (1 mL)中之混合物在80℃下在N₂下攪拌2 h。混合物經減壓濃縮，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm；移動相：41%至61%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₈H₁₇F₂N₂O₃) [M+H]⁺ 計算值, 347.1, 實驗值, 346.9。

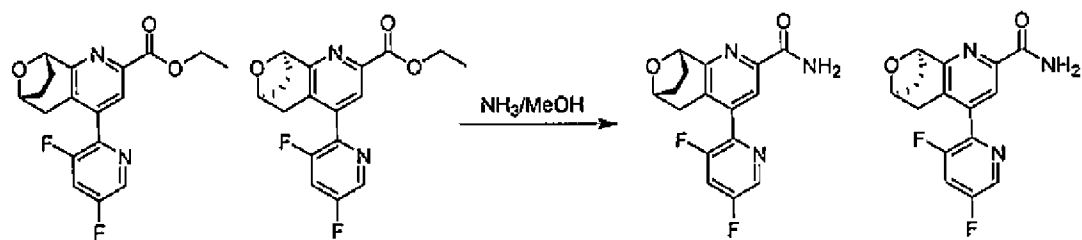
步驟3：(6R,9S)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯及(6S,9R)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯



外消旋4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(30 mg, 0.087 mmol)由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD 250×30 mm, 10 μm；移動相：45% EtOH (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：80 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟4：(6R,9S)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺及(6S,9R)-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-

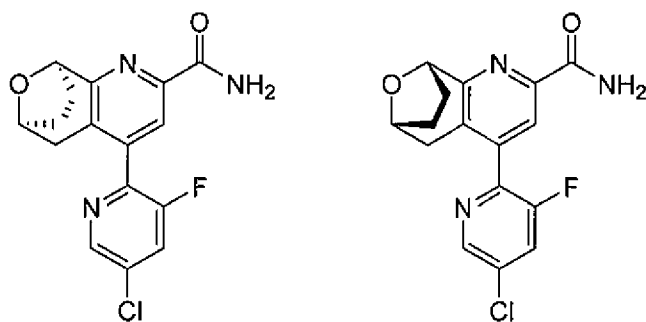
環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺



4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯之一種對映異構體(12 mg, 0.035 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(20 mL)中之溶液在26°C下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm；移動相：25%至45%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺ 計算值, 318.1, 實驗值, 317.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.38 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.95 Hz, 1H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.40, 17.75 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 17.86 Hz, 1H), 2.07 - 2.32 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H)。

對4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺ 計算值, 318.1, 實驗值, 317.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.16 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.51 Hz, 1H), 4.65 - 4.80 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 17.42 Hz, 1H), 2.16 - 2.31 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 1.71 (br. s., 1H)。

實例1-7A及1-7B



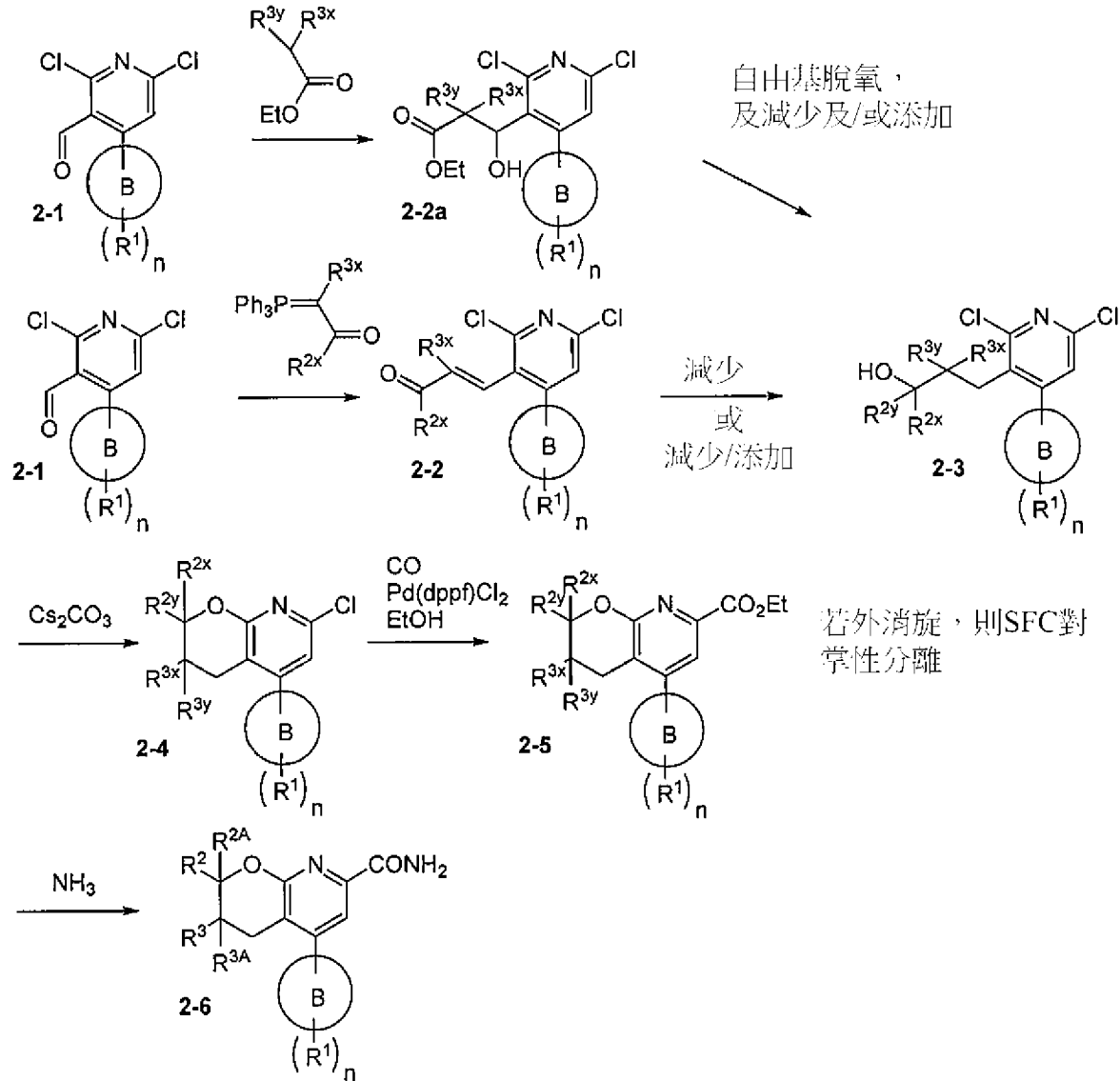
(6S,9R)-4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺及(6R,9S)-4-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-6,9-環氧環庚并[b]吡啶-2-甲醯胺

標題化合物根據與實例1-6A及1-6B相同之過程製備，用2-溴基-5-氯-3-氟吡啶取代2-溴基-3,5-二氟吡啶。

對映異構體1：MS (ESI) ($C_{16}H_{13}ClFN_3O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 334.07, 實驗值, 333.8。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 5.87$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.67$ Hz, 1H), 3.20 - 3.26 (m, 1H), 2.48 (d, $J = 17.61$ Hz, 1H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 2.08 (t, $J = 9.78$ Hz, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H)。

對映異構體2：MS (ESI) ($C_{16}H_{13}ClFN_3O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 334.07, 實驗值, 333.8。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 6.26$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.87$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 17.80, 5.28$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 18.00$ Hz, 1H), 2.12 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H)。

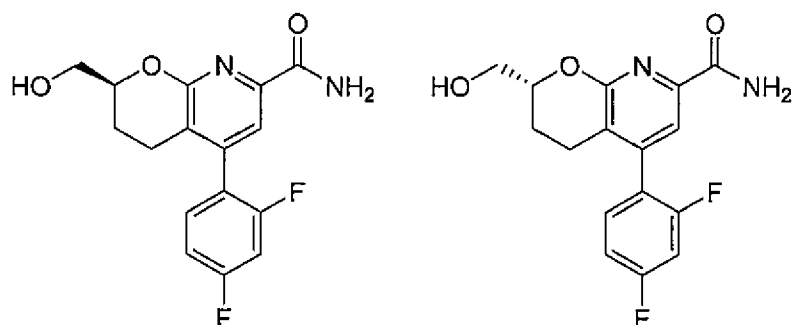
流程2



式I化合物(其中，在流程2中， R^2 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^{3A} 、環B、n及各 R^1 如式I中所描述，且其中 R^{2x} 、 R^{2y} 、 R^{3x} 、 R^{3y} 對應於 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^{3A} ，或可藉由熟習此項技術者已知之方法分別轉化成 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^{3A})可根據流程2藉由維蒂希反應(Wittig reaction)使用醛2-1隨後減少(及/或按需要添加)且環化2-3以形成雙環2-4來製備。可替代地，2-3可經由烷化醛2-1隨後進行自由基脫氧及後續減少(及/或按需要添加)來形成。雙環2-4依次羰基化且用氨處理來得到2-6。2-2及2-3之碳鏈上及/或2-2、2-2a、2-3或2-4之 R^{2x} 、 R^{2y} 、 R^{3x} 、 R^{3y} 基團上之反應可用於使雙環核心或其取代基產生其

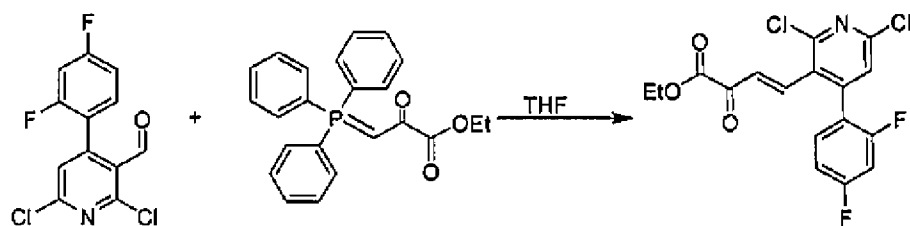
他變化。

實例2-1A及2-1B



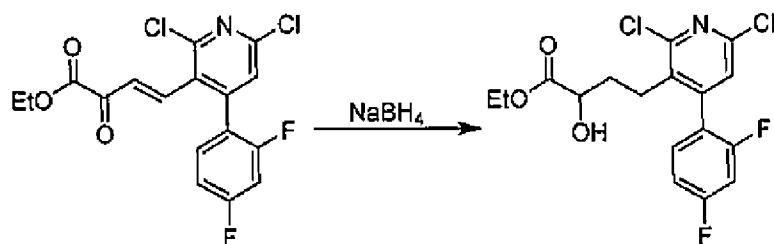
(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：(E)-4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯(中間物2-2)



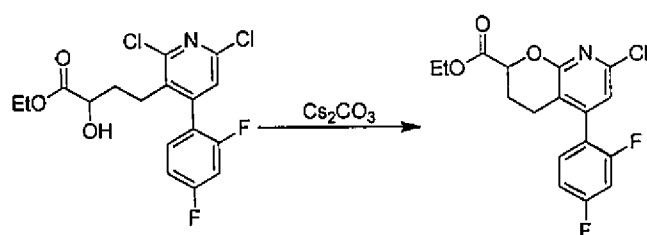
在15℃下向2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)菸鹼醛(中間物2-1, 500 mg, 1.7 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加2-側氧基-3-(三苯基膦烯)丙酸乙酯(653 mg, 1.7 mmol), 隨後溶液在80℃下攪拌24 h。反應物經減壓濃縮, 且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 24 g SepaFlash®管柱, 用0%至5%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₂Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ 計算值, 386.0, 實驗值, 385.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H)

步驟2：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基丁酸乙酯(中間物2-3)



在20℃下向自步驟1獲得之(E)-4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯(1.1 g, 2.85 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.11 g, 2.85 mmol), 且混合物在20℃下攪拌25 min。反應物用水(250 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取, 經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 24 g SepaFlash®管柱, 用5%至15%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ 計算值, 390.0, 實驗值, 389.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 4.28 - 3.98 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 1.99 - 1.69 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)

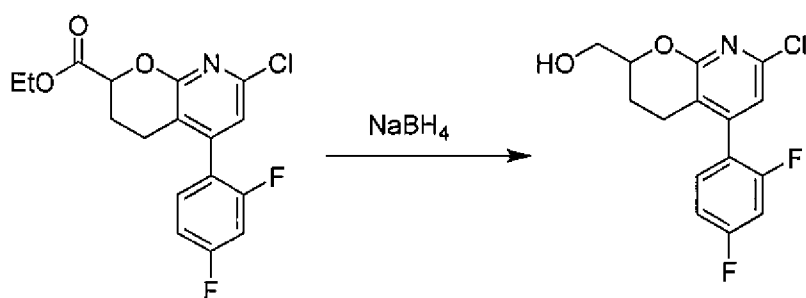
步驟3：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯



4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基丁酸乙酯(中間物2-3, 450 mg, 1.2 mmol)及Cs₂CO₃ (751 mg, 2.3 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在90℃下攪拌2.5 h。混合物稀釋於水(100 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾, 且濾液經減壓

濃縮且藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱, 用0%至20%乙酸乙酯/石油醚以30 mL/min溶離)純化來得到產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.96 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.25 (qq, *J*=7.2, 10.8 Hz, 2H), 2.50 (br. s., 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 3H.)

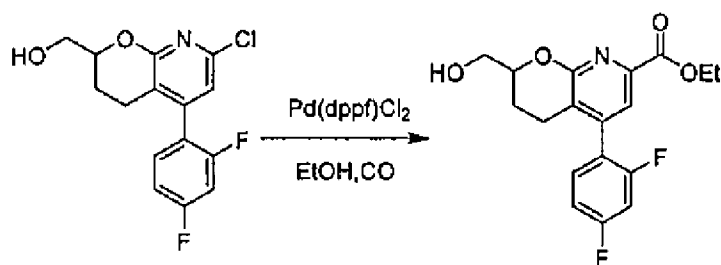
步驟4：(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇



在20℃下向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(300 mg, 0.85 mmol)於乙醇(6 mL)中之攪拌溶液添加NaBH₄ (32 mg, 0.85 mmol), 且混合物在20℃下攪拌1.5 h。添加NaBH₄ (32 mg, 0.85 mmol), 且混合物在20℃下攪拌2 h。添加丙酮(1 mL)以淬滅反應物, 隨後混合物溶解於水(60 mL)中且用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 經合併之有機物經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱, 用30%至70%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₅H₁₃ClF₂NO₂) [M+H]⁺ 計算值, 312. 0, 實驗值, 311.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.16 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H)

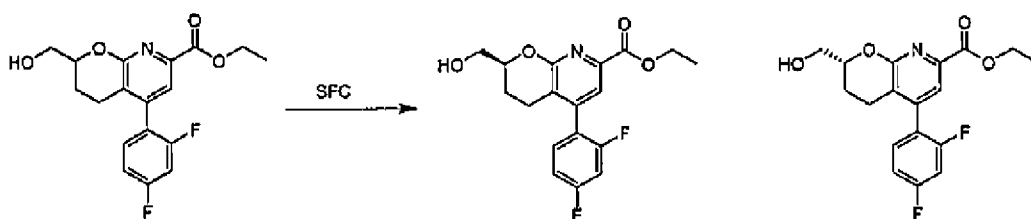
步驟5：5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-

甲酸乙酯(中間物2-4)



在80℃下在N₂氛圍下向(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(160 mg, 0.51 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加PdCl₂(dppf) (38 mg, 0.05 mmol)及乙酸鉀(101 mg, 1.0 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在80℃下攪拌20 h。混合物經減壓濃縮，殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用30%至80%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₈H₁₈F₂NO₄) [M+H]⁺ 計算值, 350.1, 實驗值, 350.1。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 6.89 (m, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 2.60 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 2.25 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)

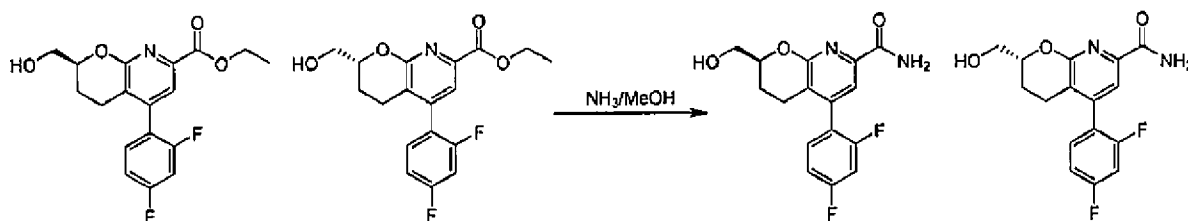
步驟6：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(60 mg, 0.17 mmol)由對掌性SFC (管柱：Chiralpak

Whekk 250×30 mm, 10 μm; 移動相: 40%比40% MeOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 60 mL/min)分離來得到兩種對映異構體。

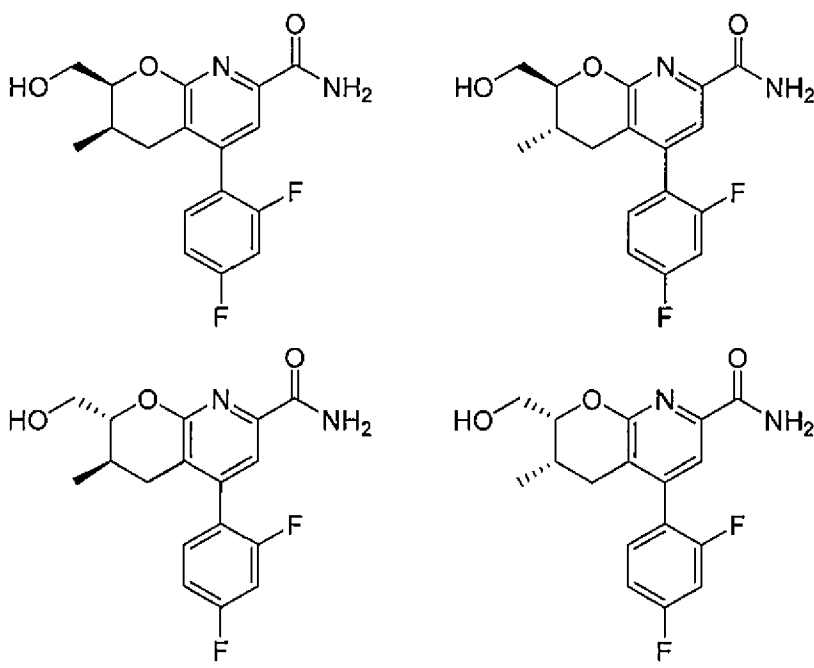
步驟7: (S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(25 mg, 0.07 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(10 mL)中之溶液在26℃下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮, 且殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用4:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI)(C₁₆H₁₅F₂N₂O₃)[M+H]⁺ 計算值, [321.1], 實驗值, [321.0]。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.59 - 4.32 (m, 1H), 3.79 - 3.77 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.73 (m, 1H)。

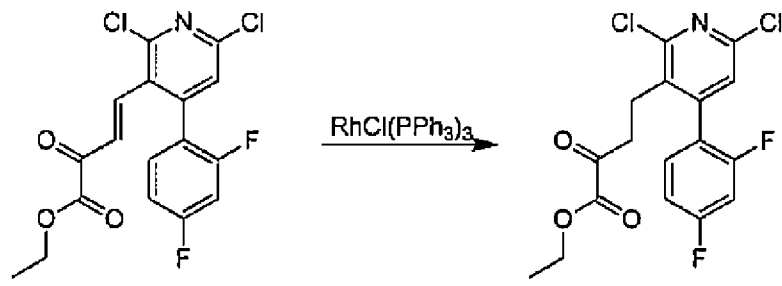
對5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₅F₂N₂O₃)[M+H]⁺ 計算值, [321.1], 實驗值, [321.0]。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H)。

實例2-2A、2-2B、2-2C及2-2D



(2S,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2S,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2R,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2R,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

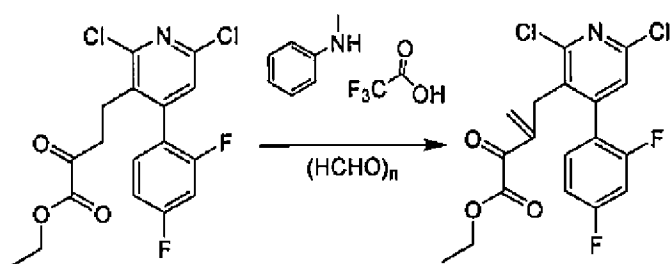
步驟1：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁酸乙酯



4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁-3-烯酸(E)-乙酯 (中間物2-2，1.6 g，4.14 mmol)及氯化參(三苯基膦)銻(I) (0.77 g，0.83 mmol)於THF (20 mL)及t-BuOH (20.00 mL)中之溶液在35℃下在50 psi H₂下攪拌1.5 h。溶液經真空濃縮，殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®；24 g SepaFlash®管柱，用[0~5]%乙酸乙酯/石油醚以35 mL/min溶離)純化來得

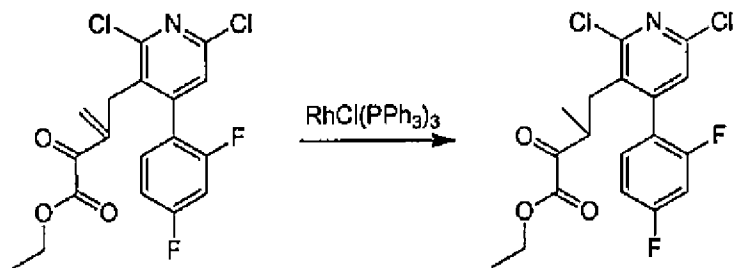
到產物。MS (ESI) ($C_{17}H_{14}Cl_2F_2NO_3$)[M+H]⁺ 計算值, 389.1, 實驗值, 387.7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.22 (m, 2H), 6.84-6.99 (m, 2H), 4.22 (q, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.83 (d, $J=7.43$ Hz, 2H), 1.24-1.33 (m, 3H)。

步驟2：3-((2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯



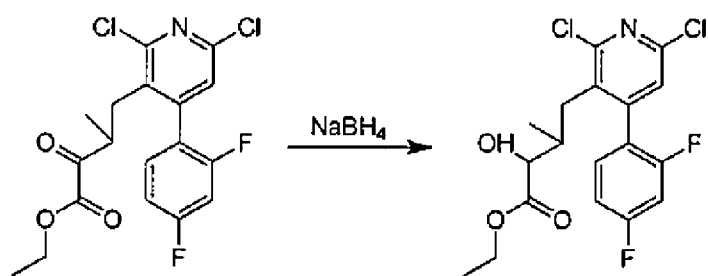
向4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁酸乙酯(3 g, 7.73 mmol)及N-甲基苯胺三氟乙酸酯(6.84 g, 31 mmol)於THF (70 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(234 mg, 7.7 mmol), 隨後混合物在70°C下在N₂下攪拌14 h。反應物經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用50:1至10:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{18}H_{14}Cl_2F_2NO_3$)[M+H]⁺ 計算值, 400.2, 實驗值: 399.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.34 (q, $J=7.06$ Hz, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 1.36 (t, $J=7.06$ Hz, 3H)。

步驟3：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基丁酸乙酯



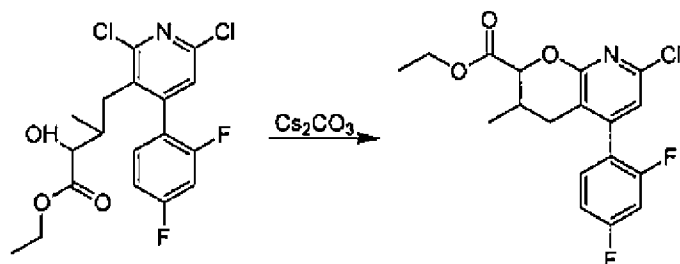
3-((2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯(750 mg, 1.87 mmol)及氯化參(三苯基膦)鉍(I) (347 mg, 0.38 mmol) 於THF (15 mL)及t-BuOH (15.00 mL)中之溶液在40°C下在50 psi H₂下攪拌2 h。溶液經真空濃縮，殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用0%至5%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₈H₁₆Cl₂F₂NO₃)[M+H]⁺ 計算值, 402.1,實驗值, 401.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86-6.98 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H), 2.37-3.20 (m, 3H), 1.13-1.32 (m, 6H)

步驟4：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁酸乙酯



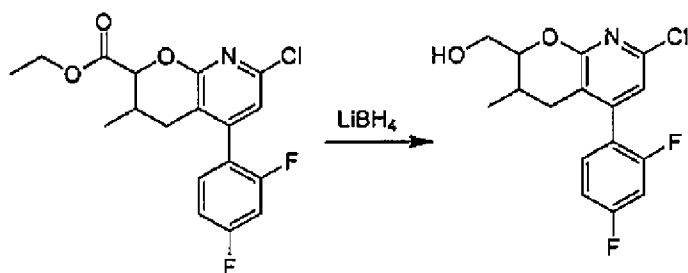
在0°C下在N₂下向4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基丁酸乙酯(470 mg, 1.169 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (30 mg, 0.79 mmol)。反應混合物攪拌0.5 h。隨後混合物倒入至15 mL NH₄Cl飽和水溶液中。含水層用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(飽和10 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。粗化合物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用0%至10%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₈H₁₈Cl₂F₂NO₃)[M+H]⁺ 計算值, 404.0,實驗值, 403.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03-7.17 (m, 2H), 6.83-6.98 (m, 2H), 4.01-4.22 (m, 3H), 2.41-2.87 (m, 3H), 1.11-1.27 (m, 6H)

步驟5：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯



向4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基-3-甲基丁酸乙酯 (410 mg, 1.01 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (661 mg, 2.03 mmol), 反應混合物在 85°C 下在 N_2 下攪拌 2 h。過濾混合物且蒸發濾液。粗混合物藉由矽膠層析法 (用 20:1 至 5:1 石油醚: 乙酸乙酯溶離) 純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 368.0, 實驗值, 368.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.23 (m, 1H), 6.83-7.02 (m, 3H), 4.59-4.86 (m, 1H), 4.13-4.32 (m, 2H), 2.11-2.67 (m, 3H), 1.23-1.27 (m, 3H), 0.96-1.09 (m, 3H)。

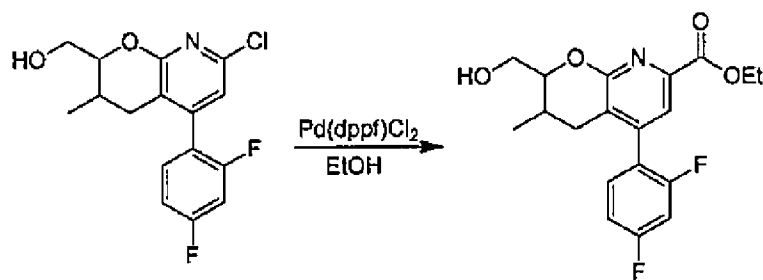
步驟6：(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇



向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯 (310 mg, 0.84 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中添加 LiBH_4 (73.4 mg, 3.37 mmol), 且混合物在 20°C 下在 N_2 下攪拌 1 h。混合物倒入至 15 mL NH_4Cl 飽和水溶液中。含水層用 EtOAc (30 mL $\times$ 3) 萃取。經合併

之有機層用鹽水(飽和10 mL)洗滌、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾，且蒸發濾液。粗化合物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用0%至40%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值，326.1，實驗值，325.9。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.23 (m, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, $J=3.52$ Hz, 1H), 3.86-4.04 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 1H), 2.16-2.48 (m, 3H), 0.86-1.05 (m, 3H)。

步驟7：5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯

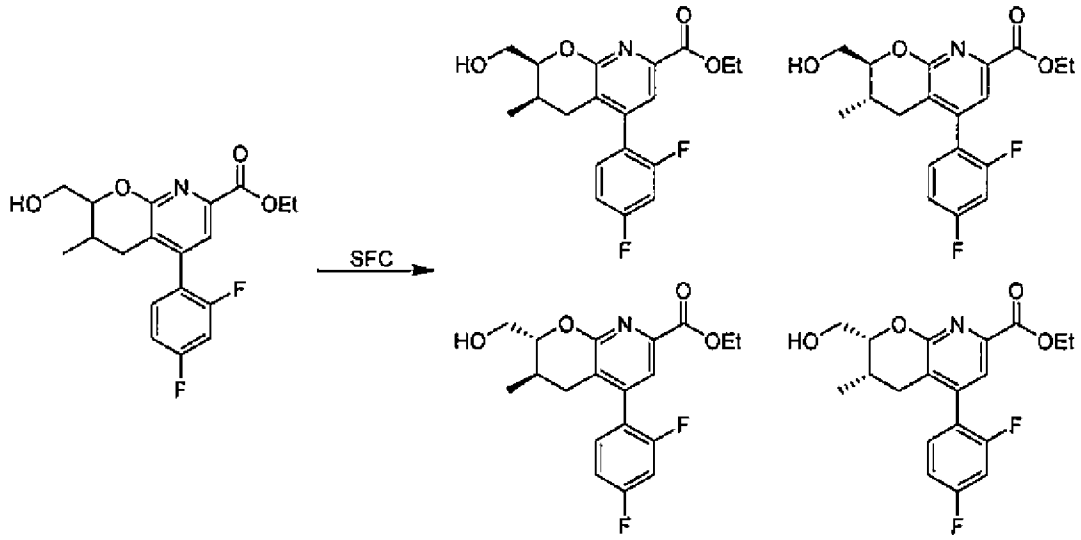


在CO氛圍下向(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(210 mg, 0.65 mmol)、乙酸鉀(190 mg, 1.93 mmol)於無水EtOH (50 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70.8 mg, 0.10 mmol)。反應混合物在70°C在50 psi CO下攪拌14 h。溶液經真空濃縮，殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用0%至70%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值，364.1，實驗值，364.3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.87-7.06 (m, 2H), 4.45 (q, $J=7.06$ Hz, 2H), 3.92-4.15 (m, 2H), 3.69-3.88 (m, 1H), 2.20-2.63 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.41 (t, $J=7.06$ Hz, 3H), 0.88-1.09 (m, 3H)。

步驟8：(2S,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃

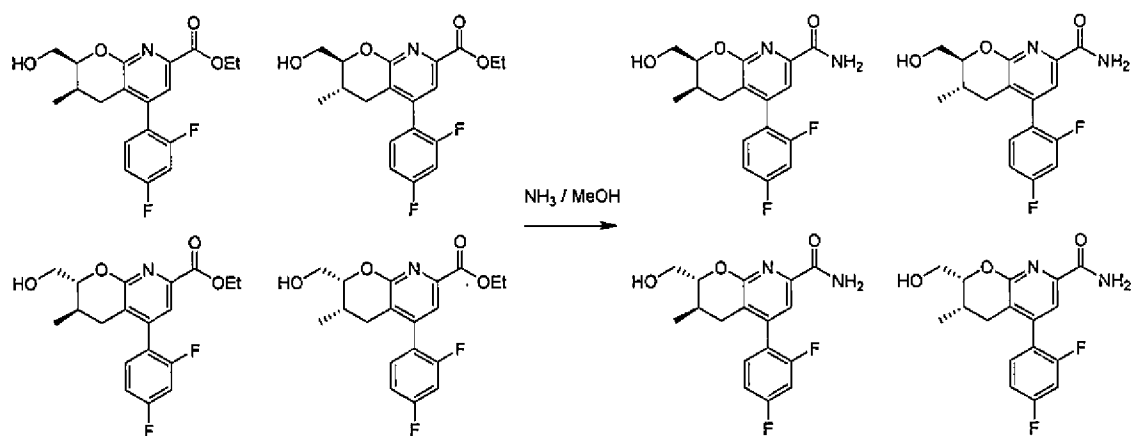
第 74 頁(發明說明書)

并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯、(2S,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯、(2R,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(2R,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物2-5A、2-5B、2-5C、2-5D)



非對映異構體5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(30 mg, 0.083 mmol)由對掌性SFC (管柱: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 μm; 移動相: 40%比40% MeOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 60 mL/min)溶解來產生標題化合物之四種異構體。

步驟9: (2S,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2S,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2R,3R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2R,3S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(羟甲基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種溶解異構體(8 mg, 0.028 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌10 h。混合物經濃縮，且殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm；移動相：42%至62%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種異構體。MS (ESI) ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 335.0, 實驗值, 334.9。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.29-7.45 (m, 1H), 7.02-7.19 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 3.77-3.89 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.05 (d, $J=16.32$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J=6.39$ Hz, 3H)。

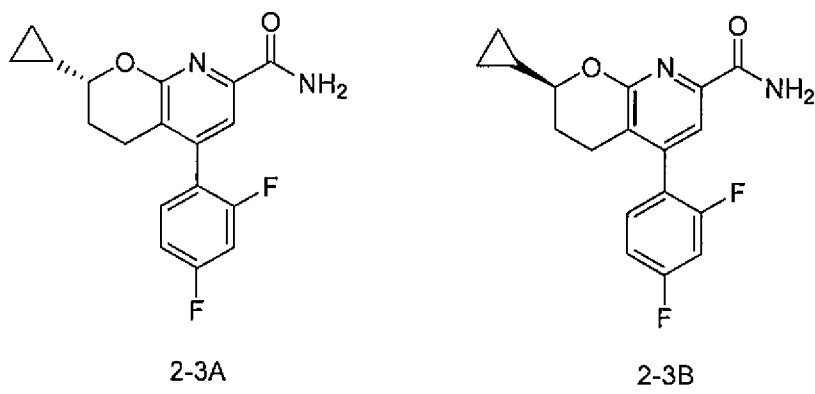
對5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一異構體進行相似處理得到標題化合物之另一異構體。

異構體2：MS (ESI) ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 335.0, 實驗值, 334.9。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.82 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.86-7.08 (m, 2H), 5.98-6.18 (m, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 3.92-4.05 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 1H), 2.19-2.42 (m, 2H), 0.94 (d, $J=6.39$ Hz, 3H)。

異構體3：MS (ESI) (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺ 計算值, 335.0,實驗值,334.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.65 Hz, 3H)。

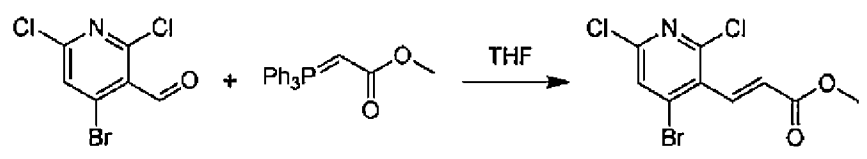
異構體4：MS (ESI) (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺ 計算值, 335.0,實驗值,334.9。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (br. s., 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.78-6.99 (m, 2H), 5.82 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.86-4.08 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=9.00 Hz, 1H), 2.68-2.96 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 2H), 0.87 (d, *J*=5.87 Hz, 3H)。

實例2-3A及2-3B



2-3A：(R)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及2-3B：(S)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

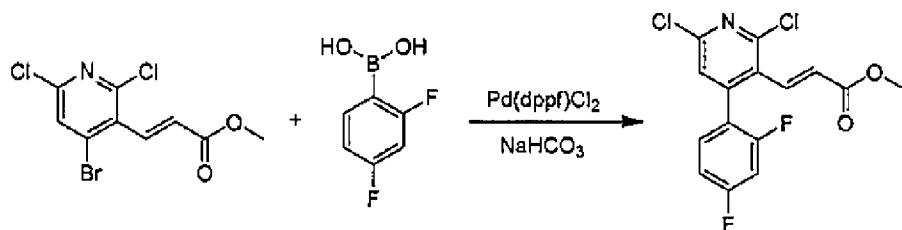
步驟1：3-(4-溴基-2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸(E)-甲酯



4-溴-2,6-二氯菸鹼醛(6 g, 23.8 mmol)及2-(三苯基膦烯)乙酸甲酯

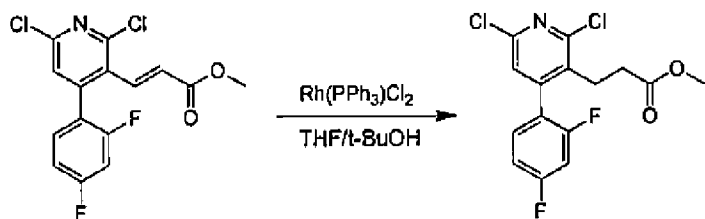
(9.5 g, 30 mmol)於THF (150 mL)中之溶液在80°C下在N₂下攪拌2 h。溶劑經減壓移除，殘餘物藉由矽膠層析法(用20:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。

步驟2：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙烯酸(E)-甲酯



3-(4-溴基-2,6-二氯吡啶-3-基)丙烯酸(E)-甲酯(6.5 g, 21 mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(3.3 g, 21 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.5 g, 2.1 mmol)及NaHCO₃ (3.5 g, 42 mmol)於1,4-二噁烷/水(50 mL/10 mL)中之混合物在100°C下在N₂下攪拌3 h。混合物經真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(20:1石油醚/乙酸乙酯)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₅H₁₀Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ 計算值, 344.0, 實驗值, 344.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.96 - 7.20 (m, 2H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)。

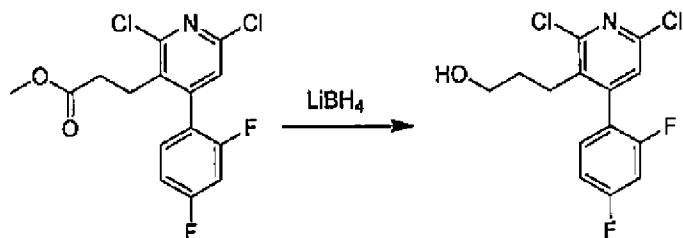
步驟3：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸甲酯(中間物2-6)



Rh(PPh₃)Cl₂ (1.35 g, 1.46 mmol)及3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙烯酸(E)-甲酯(2.5 g, 7.3 mmol)於THF/*t*-BuOH (20 mL/20 mL)中之溶液在40°C下在50 psi H₂下攪拌12 h。MeOH經減壓移除，且粗殘餘物藉由矽膠層析法(5:1石油醚/乙酸乙酯)純化來產生產物。MS (ESI)

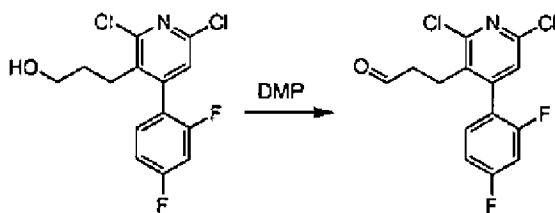
(C₁₅H₁₂Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺計算值, 346.0, 實驗值, 346.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.86 - 2.90 (m, 2H), 2.44 - 2.48 (m, 2H)。

步驟4：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙-1-醇



在0℃下在N₂下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸甲酯(850 mg, 2.5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加LiBH₄ (68.2 mg, 9.82 mmol)。所得混合物在18℃下攪拌16 h。反應物倒入水(30 mL)中，且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®；4 g SepaFlash®管柱，用0%比30%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₄H₁₂Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 318.0, 實驗值, 318.1。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 - 7.03 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 2H), 2.66 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 2H)。

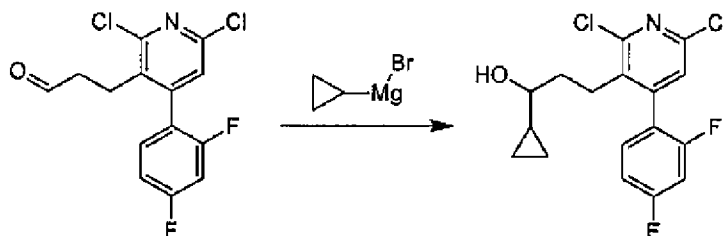
步驟5：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙醛(中間物2-7)



在0℃下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙-1-醇(525 mg, 1.65 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMP (840 mg, 1.980 mmol)，且反應物在0℃下攪拌1 h。混合物經真空濃縮，且殘餘物藉由矽

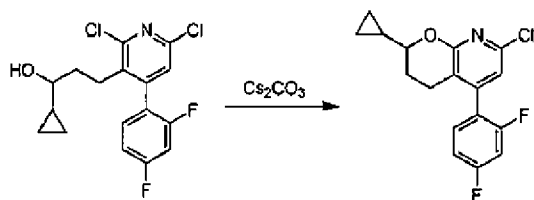
膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱, 用15%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{14}H_{10}Cl_2F_2NO$) $[M+H]^+$ 計算值, 316.0, 實驗值, 315.9。

步驟6: 1-環丙基-3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙-1-醇



在0°C 下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙醛(350 mg, 1.1 mmol)於THF (15mL)中之溶液中添加溴化環丙基鎂(4.4 mL, 2.2 mmol)。混合物在0°C 下攪拌1 h。反應物倒入至NH₄Cl飽和水溶液(30 mL)中。混合物用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱, 用15%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{17}H_{16}Cl_2F_2NO$) $[M+H]^+$ 計算值, 358.1, 實驗值, 357.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.07 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83 - 6.95 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 1.52 (br. s., 1H), 0.66 (dd, $J = 4.41, 8.16$ Hz, 1H), 0.35 (d, $J = 7.94$ Hz, 2H), 0.07 - 0.15 (m, 1H), -0.02 - 0.06 (m, 1H)。

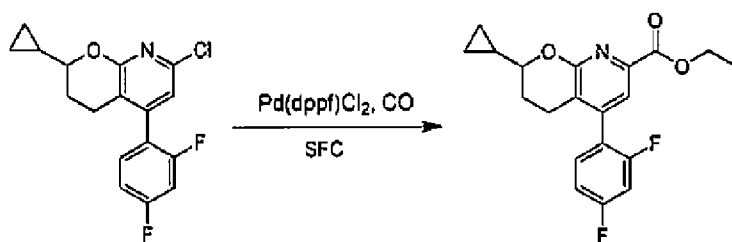
步驟7: 7-氯-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶



1-環丙基-3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙-1-醇(250 mg,

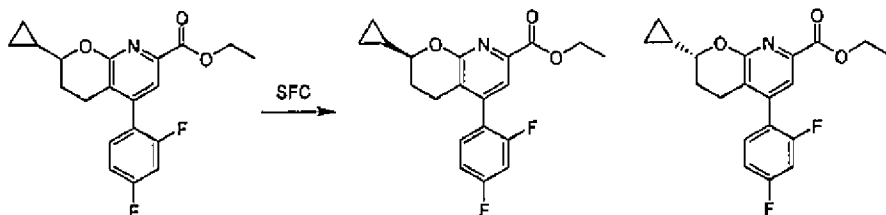
0.698 mmol)及 Cs_2CO_3 (568 mg, 1.745 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在90°C下攪拌16 h。混合物經真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱，用15%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 322.0, 實驗值, 321.9。

步驟5：2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



7-氯-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶 (180 mg, 0.56 mmol)、乙酸鉀(110 mg, 1.1 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (82 mg, 0.11 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物在80°C下在50 psi CO下攪拌5 h。混合物經真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱，用20%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI)($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 計算值, 382.1, 實驗值, 382.0。

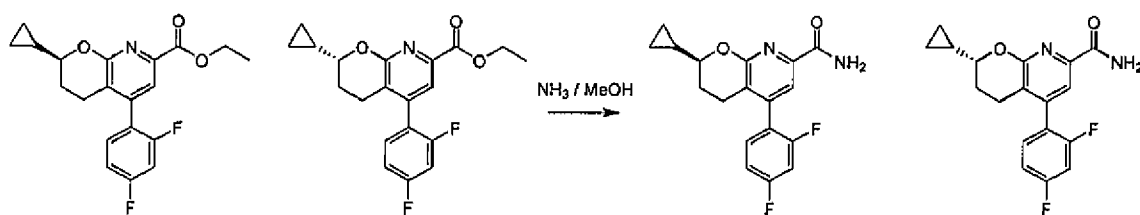
步驟8：(S)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-

7-甲酸乙酯(160 mg, 0.45 mmol)由對掌性SFC (管柱: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm; 移動相: 40%比40% EtOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 65 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟9: (S)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

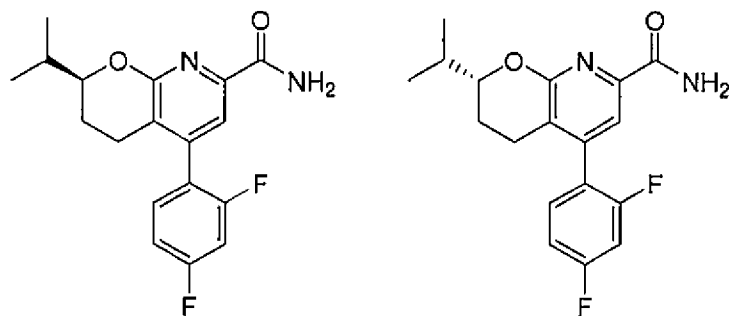


2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(70 mg, 0.20 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (15 mL)中之溶液在19°C下攪拌5 h。反應物經真空濃縮, 且殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm; 移動相: 50%至70%水(含有0.1% TFA)-ACN; 流動速率: 25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₈H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 計算值, 331.1, 實驗值, 331.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.18 (s, 1H), 6.96 - 7.06 (m, 1H), 6.69 - 6.80 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.27 Hz, 1H), 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.67 Hz, 1H), 1.38 - 1.51 (m, 1H), 0.72 - 0.84 (m, 1H), 0.13 - 0.34 (m, 3H), -0.01 - 0.08 (m, 1H)。

對2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (s, 1H), 6.96 - 7.05 (m, 1H),

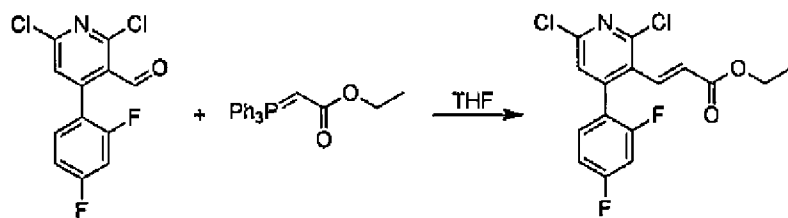
6.70 - 6.79 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 8.38$ Hz, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 13.89$ Hz, 1H), 1.37 - 1.51 (m, 1H), 0.72 - 0.83 (m, 1H), 0.13 - 0.34 (m, 3H), -0.02 - 0.07 (m, 1H)。

實例2-4A及2-4B



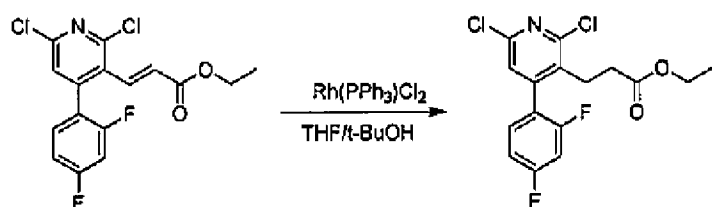
(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺
及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯



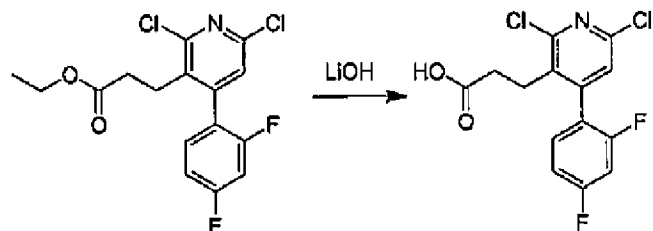
2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)菸鹼醛(6 g, 21 mmol)及2-(三苯基膦烯)乙酸乙酯(8.7 g, 25 mmol)於THF (100 mL)中之溶液在70℃下攪拌12 h。溶劑經減壓移除。殘餘物藉由矽膠層析法(10:1石油醚/乙酸乙酯)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{16}H_{12}Cl_2F_2NO_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 358.0, 實驗值, 358.2。

步驟2：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸乙酯



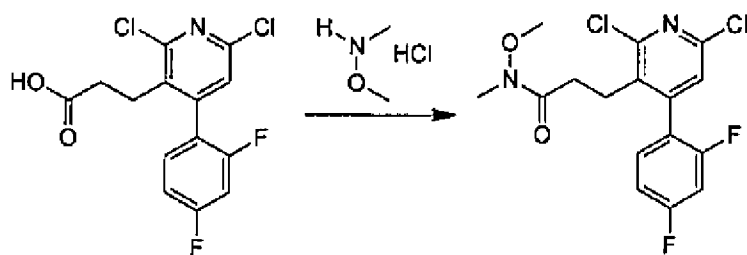
Rh(PPh₃)Cl₂ (5.8 g, 6.3 mmol)及3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙烯酸(*E*)-乙酯(7.5 g, 21.0 mmol)於THF/*t*-BuOH (50 mL/50 mL)中之溶液在50°C下在40 psi H₂下攪拌12 h。MeOH經減壓移除，且殘餘物藉由矽膠層析法(10:1石油醚/乙酸乙酯)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₄Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺計算值, 360.0,實驗值, 360.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步驟3：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸



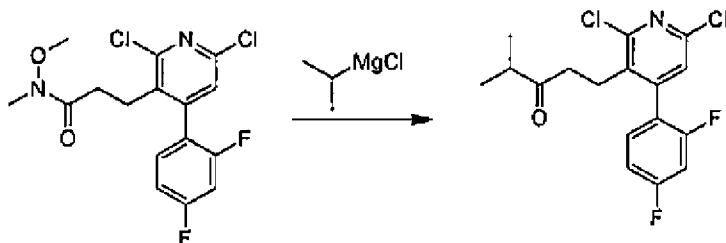
3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸乙酯(0.6 g, 1.7 mmol)溶解於(40mL) (THF:H₂O = 3:1)中。混合物在25°C下攪拌。隨後LiOH (0.21 g, 5.1 mmol)添加至溶液。混合物在25°C下攪拌4 h。混合物經減壓濃縮且用單水合檸檬酸調整成pH 5。混合物用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取且經無水Na₂SO₄乾燥。經合併之有機層經濃縮以得到無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI) (C₁₄H₁₀Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺計算值, 332.0,實驗值, 331.9。

步驟4：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基丙醯胺



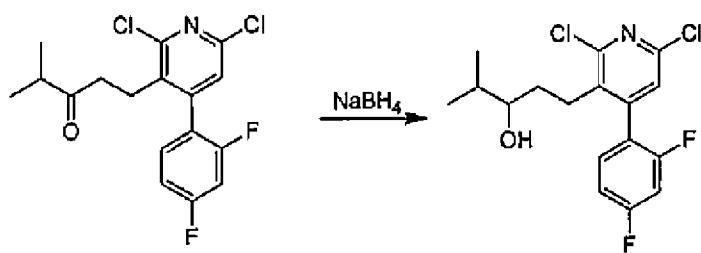
向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸(0.5 g, 1.5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加HATU (0.76 g, 2 mmol)隨後添加TEA (0.45 g, 4.5 mmol)。混合物在25°C下攪拌10 min。隨後N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.2 g, 2.0 mmol)添加至混合物。反應物在25°C下攪拌1 h。混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 4 g SepaFlash®管柱用0%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{16}H_{15}Cl_2F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 375.0, 實驗值, 374.9。

步驟5：1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-4-甲基戊-3-酮



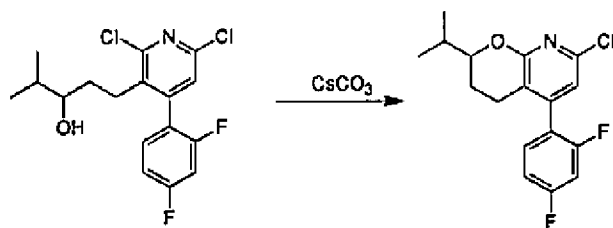
在0°C下在 N_2 下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(0.5 g, 1.3 mmol)於THF (20 mL)之溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂(1.3 mL)。混合物在25°C下攪拌6 h。混合物經減壓濃縮且倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機相用HCl (1 M, 2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{17}H_{16}Cl_2F_2NO$) $[M+H]^+$ 計算值, 358.0, 實驗值, 357.9。

步驟6：1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-4-甲基戊-3-醇



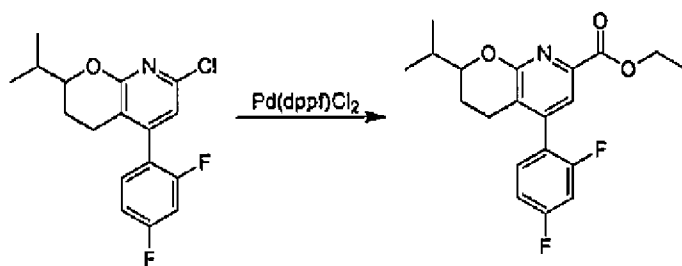
在0℃下在N₂下向1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-4-甲基戊-3-酮(0.14 g, 0.39 mmol)於CH₃OH (10 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.015 g, 0.4 mmol)。混合物在0℃下攪拌0.5 h。混合物倒入水(10 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機層經減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用1:10乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₈Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 360.1, 實驗值, 359.9。

步驟7：7-氯-5-(2,4-二甲基苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶



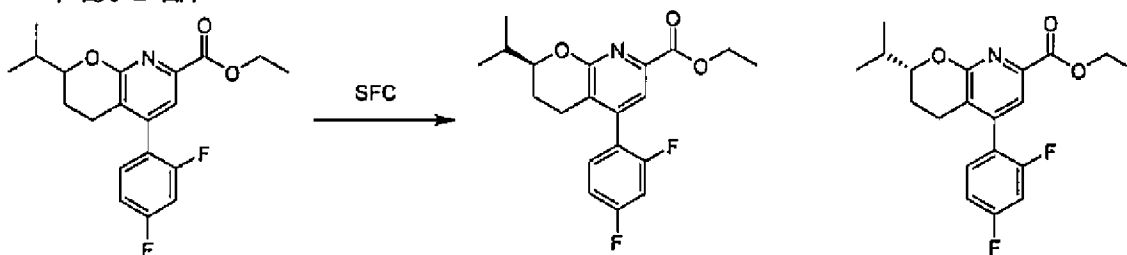
向1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-4-甲基戊-3-醇於CH₃CN (20 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (0.2 g, 0.6 mmol), 且混合物在90℃下攪拌10 h。溶液倒入至H₂O (20 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機層經減壓濃縮, 且藉由製備型TLC (矽膠, 用1:10乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.64 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 6H)

步驟8：5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



向7-氯-5-(2,4-二甲基苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶(0.1 g, 0.29 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (0.021 g, 0.029 mmol)及KOAc (0.058 g, 0.58 mmol)。混合物在60℃下在CO氛圍下攪拌10 h。反應混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₂₀H₂₂F₂NO₃) [M+H]⁺ 計算值，362.0，實驗值，361.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.03 - 6.82 (m, 2H), 4.40 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J*=5.7, 9.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.44 (m, 2H), 2.11 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 1H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.11 - 0.93 (m, 6H)。

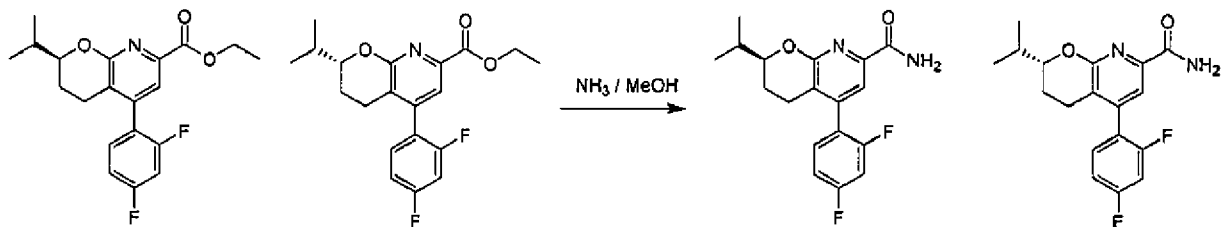
步驟9：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(90 mg, 0.25 mmol)由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm；移動相：40%比40% EtOH (含有0.05%

DEA)/CO₂；流動速率：65 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

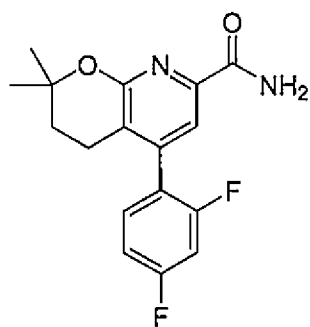
步驟10：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯乙酯之一種對映異構體(40 mg, 0.11 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (20 mL)中之溶液在20°C下攪拌16 h。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₈H₁₉F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 計算值, 333.1, 實驗值, 332.9。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.46 (br. s., 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 3.96 (dd, *J*=5.6, 9.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.54 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 1H), 0.99 (dd, *J*=6.8, 16.8 Hz, 6H)

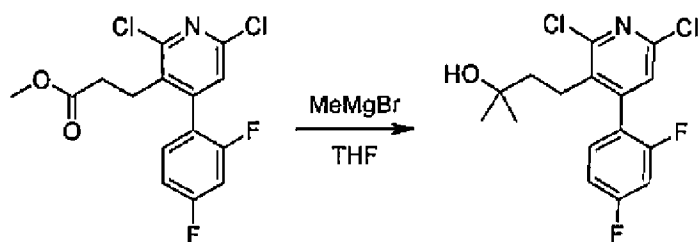
對5-(2,4-二氟苯基)-2-異丙基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₈H₁₉F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 計算值, 333.1, 實驗值, 332.9。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (br. s., 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 4.05 (dd, *J*=5.4, 9.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.49 (m, 1H), 2.13 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 1H), 1.09 (dd, *J*=6.7, 16.6 Hz, 6H)。

實例2-5



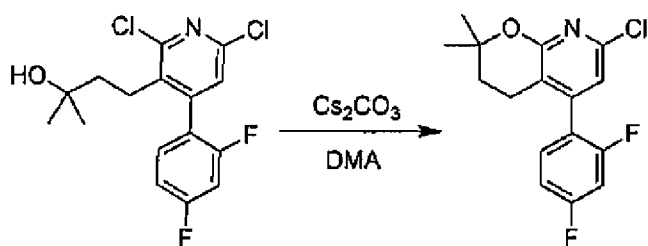
5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-2-醇



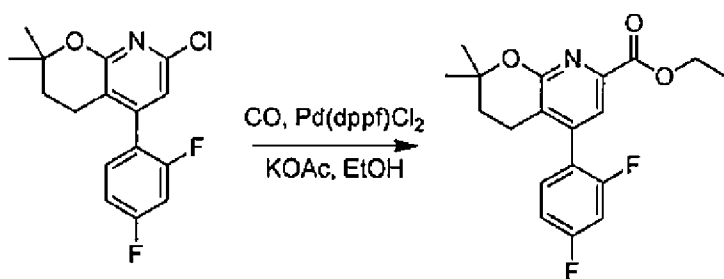
在0℃下在N₂氛圍下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙酸甲酯(中間物2-6, 110 mg, 0.32 mmol)於THF (3 mL)中之溶液逐滴添加溴化甲基鎂(0.64 mL, 1.9 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌1 h。混合物用NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅。隨後混合物用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。混合物經真空濃縮，且殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 346.0, 實驗值, 345.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 2.64 (br. s., 2H), 1.53 (d, J=3.9 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。

步驟2：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶



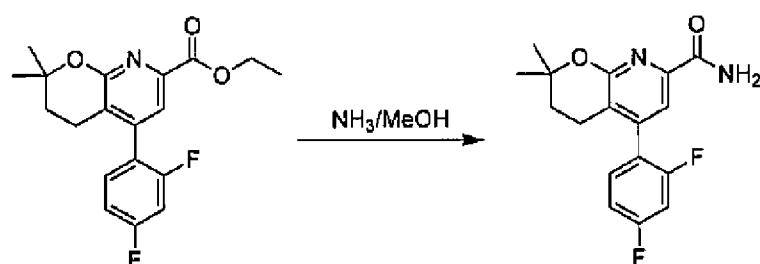
4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-2-醇(65 mg, 0.19 mmol)及Cs₂CO₃ (120 mg, 0.38 mmol)於DMA (5 mL)中之混合物在120°C下攪拌19 h。反應混合物用水(10 mL)洗滌且用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經合併之有機層經真空濃縮來產生粗產物，藉由製備型TLC (矽膠，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₅ClF₂NO) [M+H]⁺計算值, 310.1, 實驗值, 310.1。

步驟3：5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



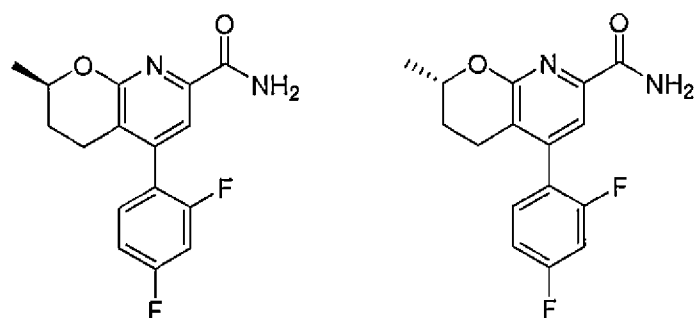
在N₂氛圍下向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶(25 mg, 0.08 mmol)及乙酸鉀(15.8 mg, 0.16 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加PdCl₂(dppf) (11.8 mg, 0.016 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在80°C下攪拌30 h。催化劑經濾出，且濾液經減壓濃縮並藉由製備型TLC (矽膠，用1:5乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₉H₂₀F₂NO₃) [M+H]⁺計算值, 348.1, 實驗值, 348.5。

步驟4：5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

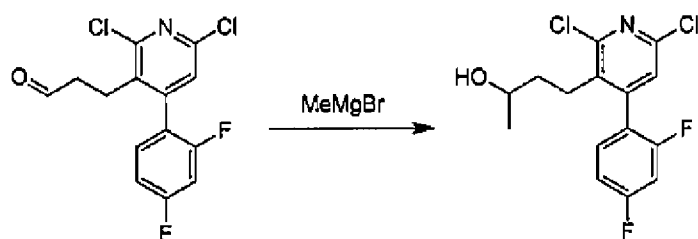


5-(2,4-二氟苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸酯(15 mg, 0.05 mmol)於 NH_3/MeOH (20 mL)中之溶液在 25°C 下攪拌24 h。混合物經減壓濃縮且藉由製備型TLC (矽膠、乙酸乙酯)純化來產生標題化合物。MS (ESI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 319.1, 實驗值, 318.9。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 2.66 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.43 (s, 6H)。

實例2-6A及2-6B



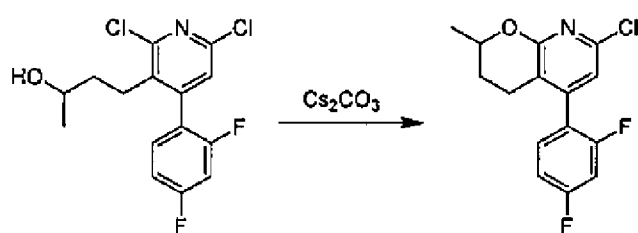
(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺
步驟1：4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丁-2-醇



在 0°C 下在 N_2 下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丙醛(中間

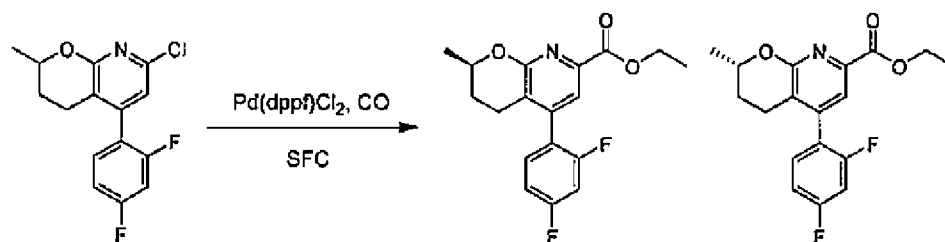
物2-7，270 mg，0.85 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂 (1.7 mL，5.1 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌1.5 h。混合物用NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併之有機層經真空濃縮且藉由矽膠層析法(ISCO®；4 g SepaFlash®管柱，用0%至30% 乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₅H₁₄Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 332.0, 實驗值, 331.9。

步驟2：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶



4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)丁-2-醇(200 mg，0.60 mmol)及Cs₂CO₃ (392 mg，1.20 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在90℃下攪拌22 h。反應混合物倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經真空濃縮且藉由製備型TLC (矽膠，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₅H₁₃ClF₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 296.1, 實驗值, 296.1。

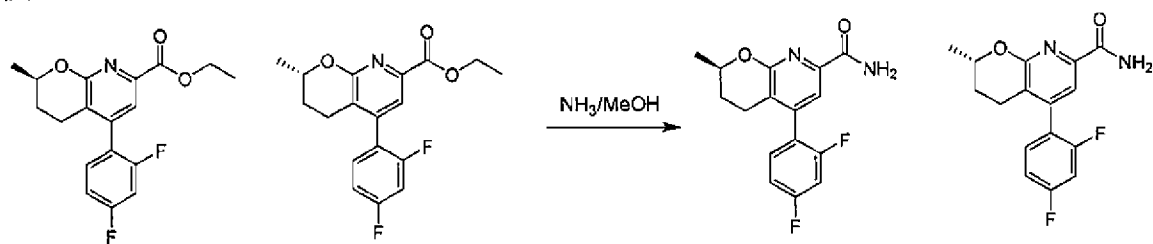
步驟3：(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在N₂氛圍下向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶(120 mg, 0.41 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(80 mg, 0.81 mmol)及PdCl₂(dppf) (30 mg, 0.04 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在70°C下攪拌7 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由製備型TLC (矽膠，用5:1石油醚:乙酸乙酯溶離)將其純化來得到外消旋產物。MS (ESI) (C₁₈H₁₈F₂NO₃) [M+H]⁺計算值, 334.1, 實驗值, 334.1。

外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯由對掌性SFC (管柱: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 μm; 移動相: 40%比40% MeOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 50 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟4: (R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



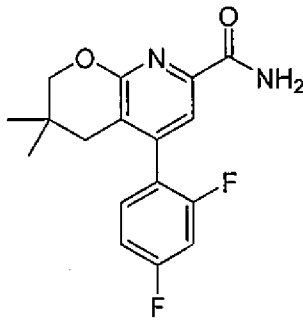
5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(35 mg, 0.11 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (20 mL)中之溶液在15°C下攪拌15 h。混合物經真空濃縮且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm; 移動相: 43%至63%水(含有0.1% TFA)-ACN; 流動速率: 25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺計算值, 305.1, 實

驗值, 305.0。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 5.81 (br. s., 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 2.75 (br. s., 1H), 2.56 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

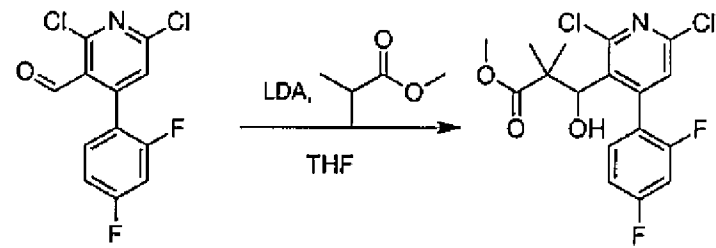
對5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。

MS (ESI) ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 305.1, 實驗值, 305.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 5.66 (br. s., 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

實例2-7



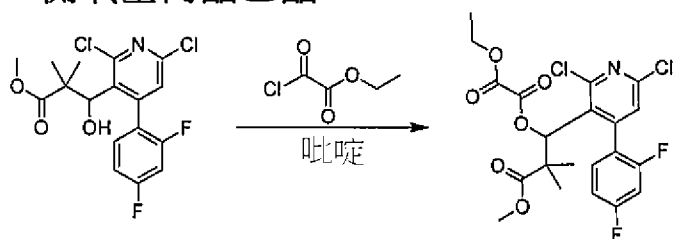
5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺
步驟1：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯



在 N_2 下在 -60°C 下向異丁酸甲酯(1.7 g, 17 mmol)於THF (20 mL)中

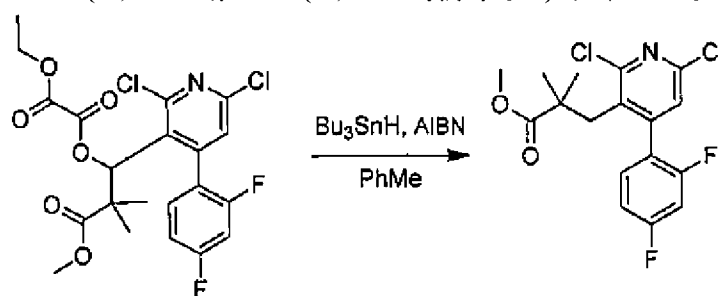
之溶液中添加LDA (8.35 mL, 16.7 mmol)。反應物在 -60°C 下攪拌0.5 h。在30 min內緩慢添加2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)菸鹼醛(中間物2-1, 4 g, 14 mmol)。反應物在 -60°C 下攪拌1 h。混合物用 NH_4Cl 飽和水溶液(20 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。經合併之有機萃取物經減壓濃縮且藉由矽膠層析法(ISCO®; 40 g SepaFlash®管柱, 用10%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 390.0, 實驗值, 389.9。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 6H)。

步驟2：乙二酸1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙酯乙酯



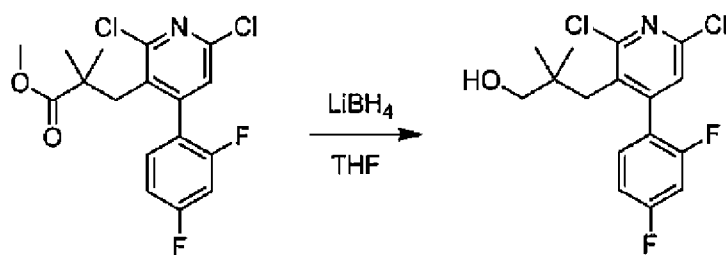
3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙酸酯(1.2 g, 3.1 mmol)、2-氯-2-側氧基乙酸乙酯(830 mg, 6.1 mmol)及吡啶(478 mg, 6.1 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌12 h。混合物用水(20 mL)淬滅、用EtOAc (50 mL)萃取且經減壓濃縮來產生無需進一步純化即用於後續步驟中之產物。

步驟3：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



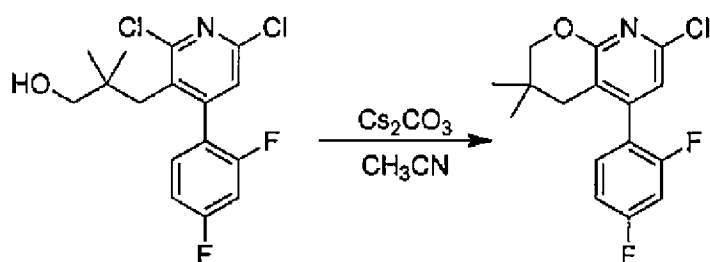
在N₂氛圍下向乙二酸1-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙酯乙酯(750 mg, 1.5 mmol)及Bu₃SnH (890 mg, 3.1 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物中添加AIBN (75 mg, 0.46 mmol)。反應物在80℃下攪拌1 h。溶劑經減壓移除，殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用5:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ 計算值, 374.0, 實驗值, 374.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 0.88 (d, J=10.6 Hz, 6H)。

步驟4：3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



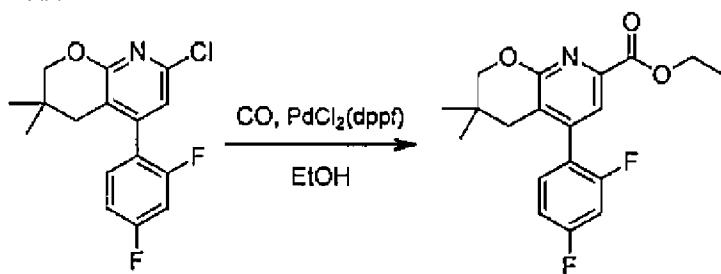
在N₂氛圍下向3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(130 mg, 0.34 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加LiBH₄ (14.5 mg, 0.66 mmol)。反應物在60℃下攪拌4 h，隨後用NH₄Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅，且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮以得到藉由矽膠層析法(用10:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物之殘餘物。MS (ESI) (C₁₆H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ 計算值, 346.0, 實驗值, 345.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 3.09 (br. s., 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.73 (br. s., 1H), 0.61 (br. s., 6H)。

步驟5：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶



3-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 mg, 0.29 mmol)及 Cs_2CO_3 (190 mg, 0.58 mmol)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌12 h。溶劑經減壓移除，且殘餘物藉由矽膠層析法(用10:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 310.0, 實驗值, 310.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.26 (br. s., 2H), 0.96 (s, 6H)。

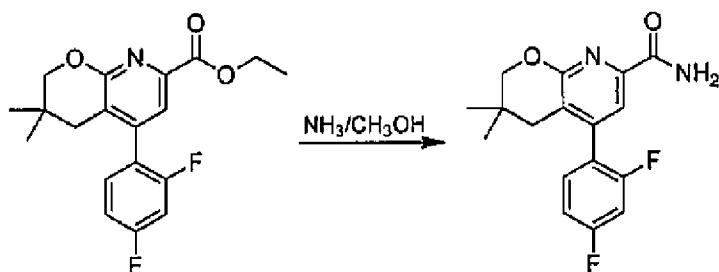
步驟6：5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在 N_2 氛圍下向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶(60 mg, 0.19 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(98 mg, 0.58 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (28 mg, 0.04 mmol)。混合物經脫氣且用CO回填(三次)。所得混合物在50 psi CO下在 70°C 下攪拌8 h。混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用5:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 348.1, 實驗值, 348.0。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.25 - 7.18

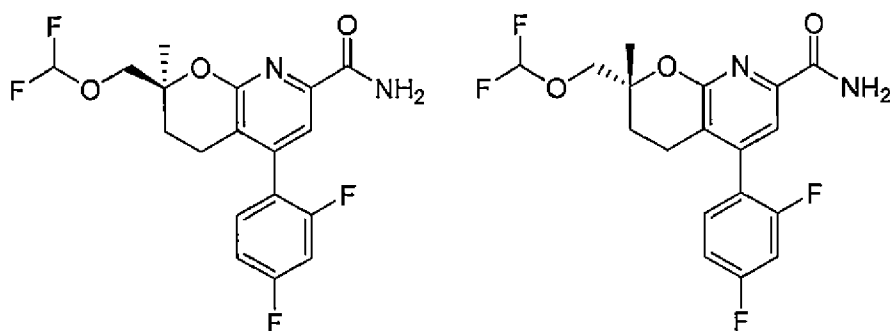
(m, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 6H)。

步驟7：5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



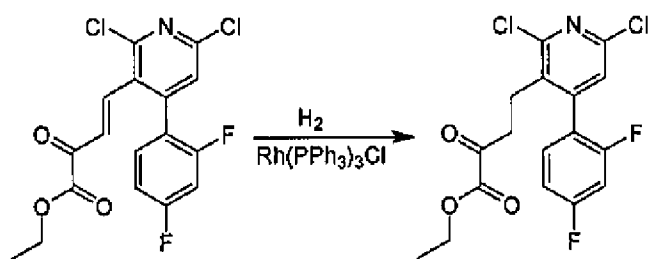
5-(2,4-二氟苯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(50 mg, 0.14 mmol)及氨於MeOH (15 mL, 150 mmol)中之混合物在25℃下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮來產生標題化合物。MS (ESI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 319.1, 實驗值, 319.1。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 0.99 (s, 6H)。

實例2-8A及2-8B



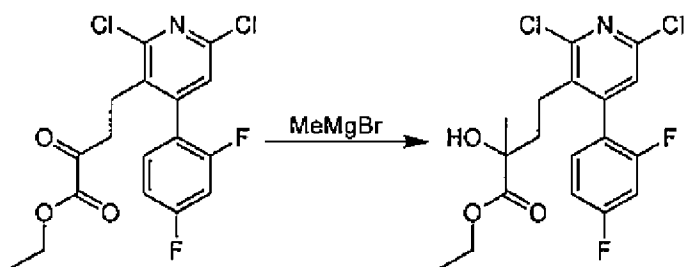
(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：4-(2,6-二氫-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁酸乙酯



在25°C下向(E)-4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁-3-烯酸乙酯(中間物2-2, 2.1 g, 5.44 mmol)於THF (20 mL)及t-BuOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(三苯基膦)銨(I) (1.0 g, 1.1 mmol), 溶液在40°C下在50 psi H₂下攪拌19 h。混合物經減壓濃縮, 殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 40 g SepaFlash®管柱, 用0%至3%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₄Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ 計算值, 388.0, 實驗值, 388.0。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 2H), 2.90 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

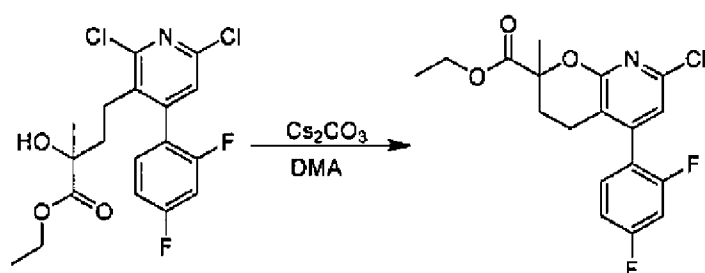
步驟2: 4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基-2-甲基丁酸乙酯



在0°C下在N₂氛圍下向4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-側氧基丁酸乙酯(670 mg, 1.73 mmol)於THF (18 mL)之溶液緩慢地逐滴添加MeMgBr (0.54 mL, 1.73 mmol)。混合物在25°C下攪拌1 h。添加NH₄Cl飽和水溶液(30 mL), 且水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱, 用0%至10%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化

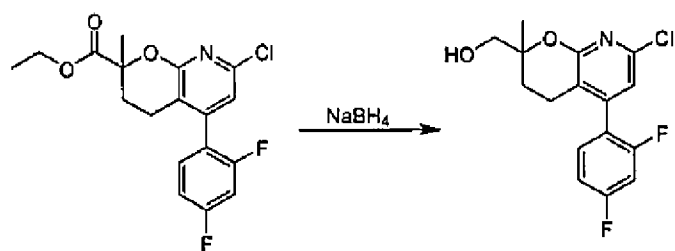
來得到產物。MS (ESI) ($C_{18}H_{17}Cl_2F_2NO_3$)[M+H]⁺計算值, 406.2, 實驗值 405.9。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.18 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.09 - 6.95 (m, 2 H), 4.28 - 4.18 (m, 1 H), 4.18 - 4.07 (m, 1 H), 3.09 (s, 1 H), 2.79 (dt, $J = 3.8, 12.9$ Hz, 1 H), 2.48 (dt, $J = 4.8, 12.9$ Hz, 1 H), 1.95 (dt, $J = 4.5, 12.8$ Hz, 1 H), 1.81 - 1.68 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 - 1.26 (m, 3 H)。

步驟3：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯



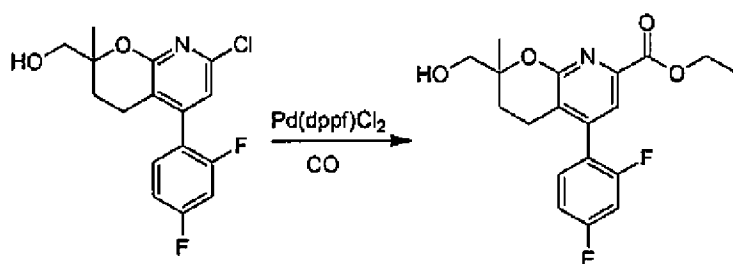
向4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基-2-甲基丁酸乙酯 (270 mg, 0.66 mmol)於DMA (5 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (429 mg, 1.32 mmol)。混合物經脫氣且用 N_2 回填三次。混合物在100℃下攪拌100 min。溶液倒入水(25 mL)中且用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。經合併之有機層用用水(20 mL)洗滌、用無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱, 用0%至10%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{18}H_{16}ClF_2NO_3$)[M+H]⁺計算值, 368.0, 實驗值 367.9。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 - 7.07 (m, 1 H), 6.95 - 6.81 (m, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 4.25 - 4.07 (m, 2 H), 2.95 - 2.83 (m, 1 H), 2.46 - 2.25 (m, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。

步驟4：(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇



向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(166 mg, 0.45 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (34.8 mg, 0.9 mmol)。混合物在0°C下在N₂下攪拌1.5 h。丙酮(1 mL)添加至混合物中，溶劑經減壓移除。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱，用10%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₄ClF₂NO₂)[M+H]⁺計算值，326.0，實驗值 325.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.19 (m, 1 H), 7.04 - 6.90 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 3.81 - 3.71 (m, 1 H), 3.67 - 3.57 (m, 1 H), 2.56 - 2.43 (m, 1 H), 2.08 - 1.94 (m, 1 H), 1.76 - 1.65 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.29 - 1.21 (m, 1 H)。

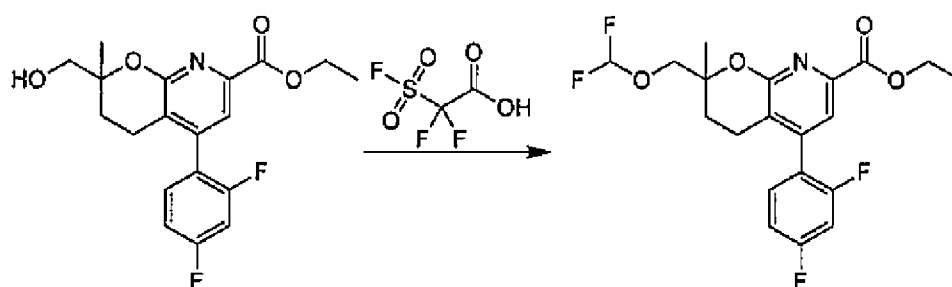
步驟5：5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在氬氣下向(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲 醇(106 mg, 0.326 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.03 mmol)於EtOH (30 mL)中之混合物中添加KOAc (63.9 mg, 0.652 mmol)。混合物經脫氣且用氬氣回填三次。所得混合物在50 psi CO下在

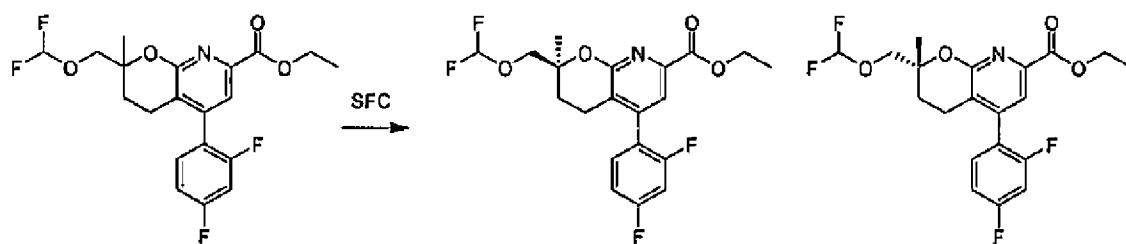
70℃下攪拌24 h。混合物經過濾，且濾液經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®；12 g SepaFlash®管柱，用10%至60%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{19}H_{19}F_2NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值，364.1，實驗值 364.0。

步驟6：2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



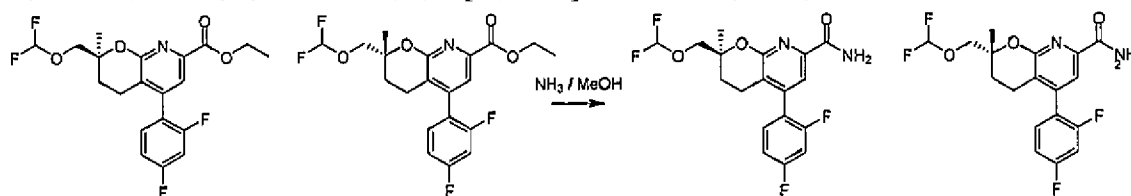
在25℃下在 N_2 下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(70 mg，0.193 mmol)於乙腈(7 mL)中之攪拌溶液中添加碘化亞銅(7.34 mg，0.04 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸(68.6 mg，0.39 mmol)。溶液在50℃下攪拌30 min。在50℃下添加另一份2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸(137 mg，0.771 mmol)，且溶液在50℃下攪拌40 min。溶液倒入至 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(40 mL)中且用乙酸乙酯(40 mL×2)萃取，經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用2:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{20}H_{20}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值，414.1，實驗值，414.0。

步驟7：(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(22.8 mg, 0.055 mmol)由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AY 250×30 mm, 10 μm；移動相：10%比10% EtOH (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：60 mL/min)溶解來得到兩種對映異構體。

步驟8：(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

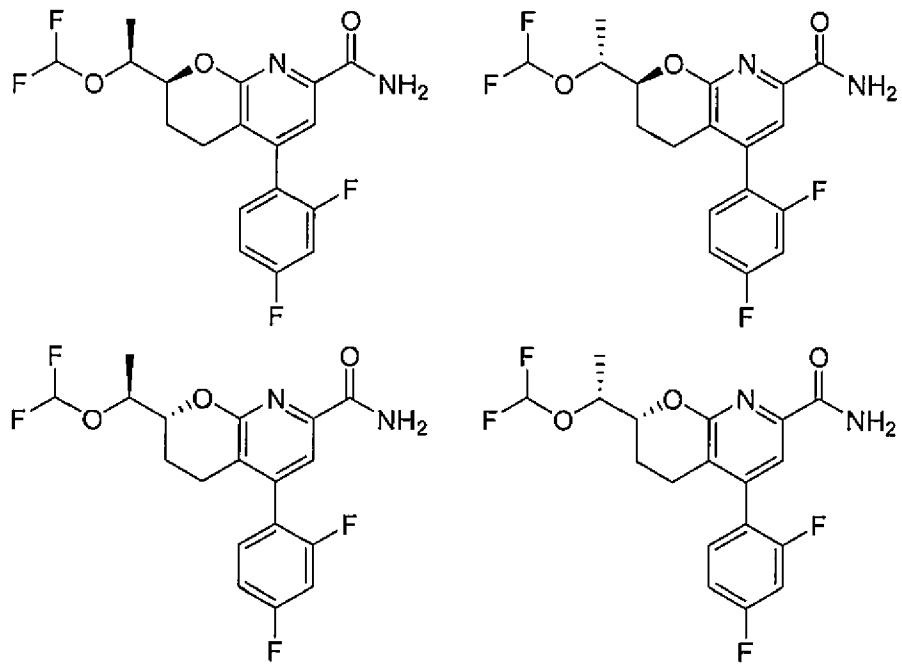


2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(10 mg, 0.024 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (20 mL)中之溶液在25℃下攪拌18 h。混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm；移動相：50%至70%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來得到標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺計算值，385.1，實驗值，385.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.30 - 7.26 (m, 1 H), 7.07 - 6.87 (m, 2 H), 6.66 (br. s., 1 H), 6.53 - 6.07 (m, 1 H), 4.08 -

3.87 (m, 2 H), 2.10 - 1.96 (m, 1 H), 1.91 - 1.73 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H)。

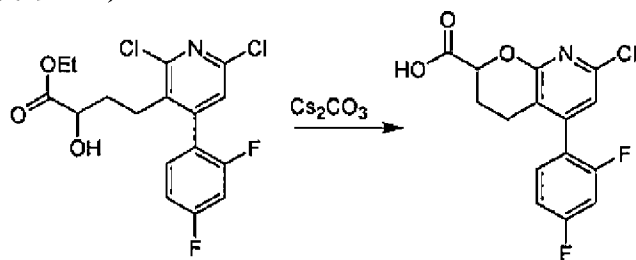
對2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺ 計算值, 385.1, 實驗值, 385.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.07 - 6.90 (m, 2 H), 6.78 (br. s., 1 H), 6.59 - 6.02 (m, 1 H), 4.08 - 3.86 (m, 2 H), 2.10 - 1.96 (m, 1 H), 1.90 - 1.75 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H)。

實例2-9A、2-9B、2-9C及2-9D



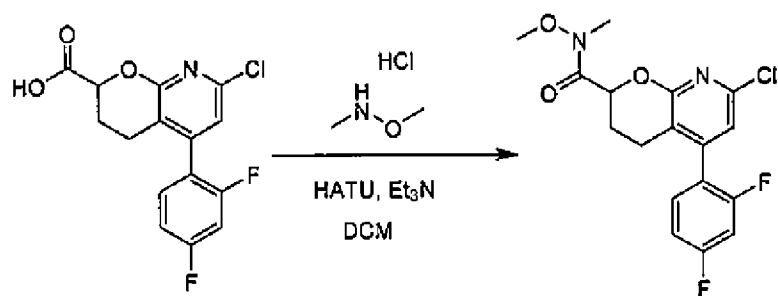
(S)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(S)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(R)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸 (中間物3-2)



4-(2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基丁酸乙酯(中間物2-3, 1.15 g, 2.9 mmol)及 Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.8 mmol)於 CH_3CN (15 mL)中之溶液。混合物在 90°C 下攪拌6 h。混合物倒入水(60 mL)中且用EtOAc (20 mL)萃取。水相用檸檬酸調整成pH ~4且用EtOAc (40 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機萃取物經減壓濃縮以得到無需純化即用於下一步驟的產物。MS (ESI) ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 325.9 實驗值, 325.9。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 4.98 (dd, $J=3.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.78 - 2.43 (m, 2H), 2.36 - 2.07 (m, 2H)。

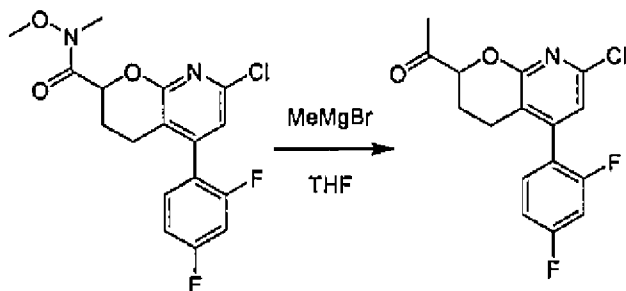
步驟2：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺



7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(0.8 g, 2.5 mmol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(264 mg, 2.7 mmol)、HATU (1.02 g, 2.7 mmol)及 Et_3N (720 mg, 7.35 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌2 h。反應物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (50 mL $\times$ 3)萃

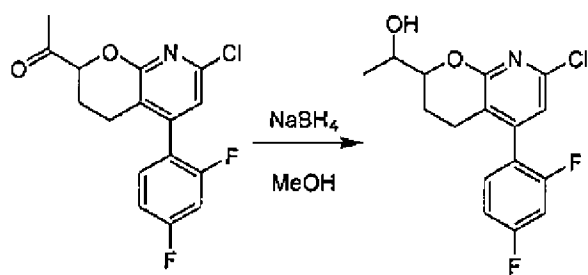
取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發，且殘餘物藉由矽膠層析法(用1:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{17}H_{16}ClF_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 369.0, 實驗值, 369.1。

步驟3：1-(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酮



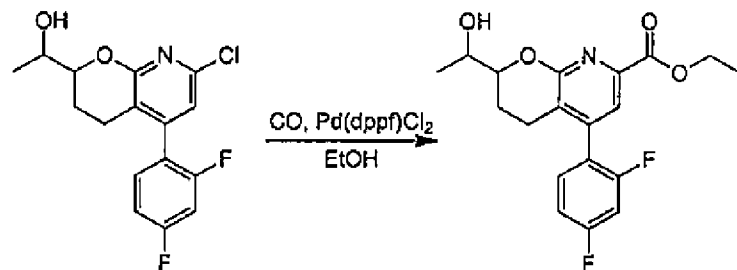
在 -65°C 下在 N_2 下向7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺(400 mg, 1.1 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (0.4 mL, 1.2 mmol)，且反應物在 -65°C 下攪拌2 h。反應物用 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發並且藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{16}H_{13}ClF_2NO_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 324.0, 實驗值, 324.1。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H)。

步驟4：1-(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醇



1-(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)乙酮 (130 mg, 0.40 mmol) 及 NaBH₄ (16 mg, 0.40 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。反應物倒入水 (20 mL) 中且用 EtOAc (50 mL×3) 萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發，且殘餘物藉由矽膠層析法(用 5:1 石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₅ClF₂NO₂) [M+H]⁺ 計算值, 326.0, 實驗值, 325.8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.85 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.01 (m, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 3H)。

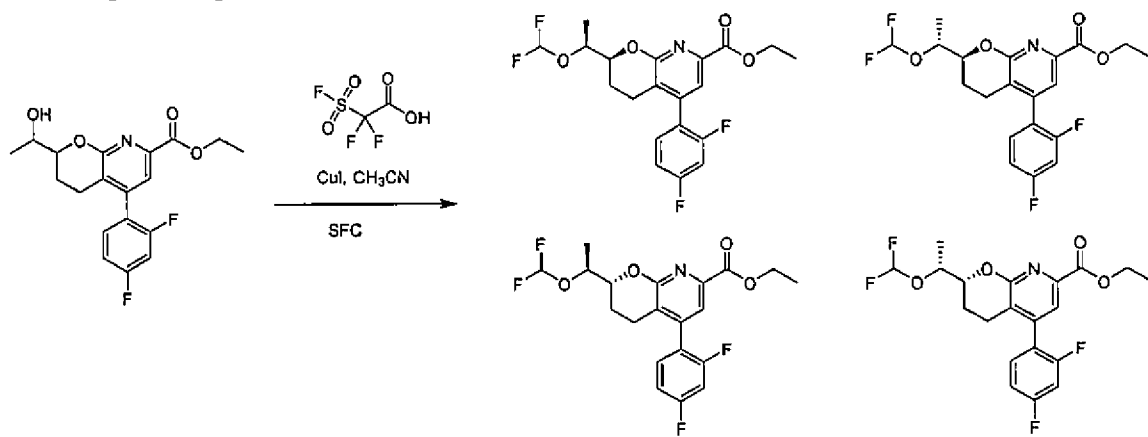
步驟5：5-(2,4-二氟苯基)-2-(1-羥基乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在 N₂ 氛圍下向 1-(7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)乙醇 (130 mg, 0.4 mmol) 於 EtOH (20 mL) 中之溶液中添加乙酸鉀 (117 mg, 1.2 mmol) 及 PdCl₂(dppf) (29 mg, 0.05 mmol)。混合物經脫氣且用 CO 回填(三次)。所得混合物在 50 psi CO 下在 70°C 下攪拌 12 h。混合物經減壓濃縮來產生粗產物，藉由矽膠層析法 (ISCO®; 4 g

SepaFlash®管柱，用0%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{19}H_{20}F_2NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值,364.1, 實驗值, 364.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 2.79 (dtd, $J=6.0, 11.9, 17.5$ Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 6H)。

步驟6：(S)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯、(S)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯、(R)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在45°C下在 N_2 下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(85 mg, 0.23 mmol)及CuI (17 mg, 0.09 mmol)於 CH_3CN (3 mL)中之溶液中逐滴添加2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸(200 mg, 1.13 mmol)，且反應物在50°C下攪拌2 h。反應物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發來產生粗產物，藉由矽膠層析法(用5:1石油醚/

乙酸乙酯溶離)將其純化來產生產物的兩種非對映異構體。MS (ESI) ($C_{20}H_{20}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.0及MS (ESI) ($C_{20}H_{20}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.0。

對映異構體之每一非對映異構體混合物藉由對掌性SFC (管柱: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 μ m; 移動相: 45%比45% EtOH(含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 60 mL/min)溶解來得到產物的四種異構體。

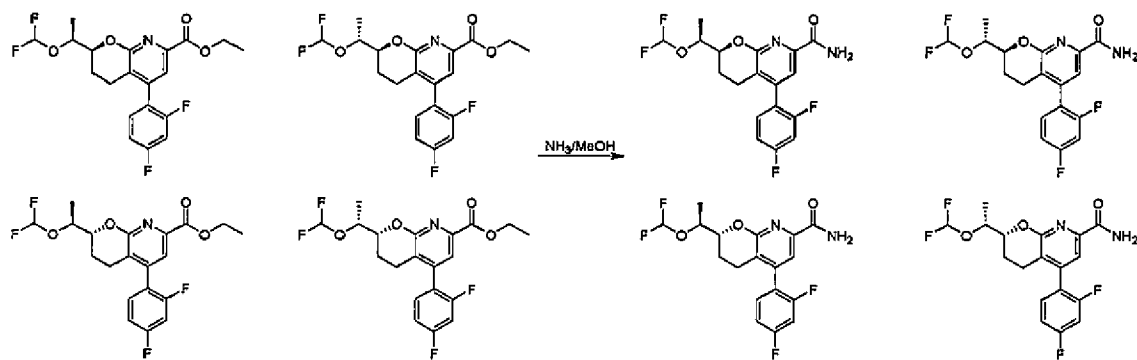
異構體1: MS (ESI) ($C_{20}H_{20}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.1。

異構體2: MS (ESI) ($C_{20}H_{20}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.1。

異構體3: MS (ESI) ($C_{20}H_{19}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.1。

異構體4: MS (ESI) ($C_{20}H_{19}F_4NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 414.1, 實驗值, 414.1。

步驟7: (S)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(S)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(R)-2-((S)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-2-((R)-1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種異構體(10 mg, 0.023 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (15 mL)中之溶液在25℃下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮來產生標題化合物之一種異構體。MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 385.1, 實驗值, 385.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.77 - 6.31 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.34 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J=5.7, 12.2, 17.4$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=2.2, 17.4$ Hz, 1H), 2.05 (td, $J=2.6, 13.9$ Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

對2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一異構體進行相似處理得到標題化合物之另一異構體。

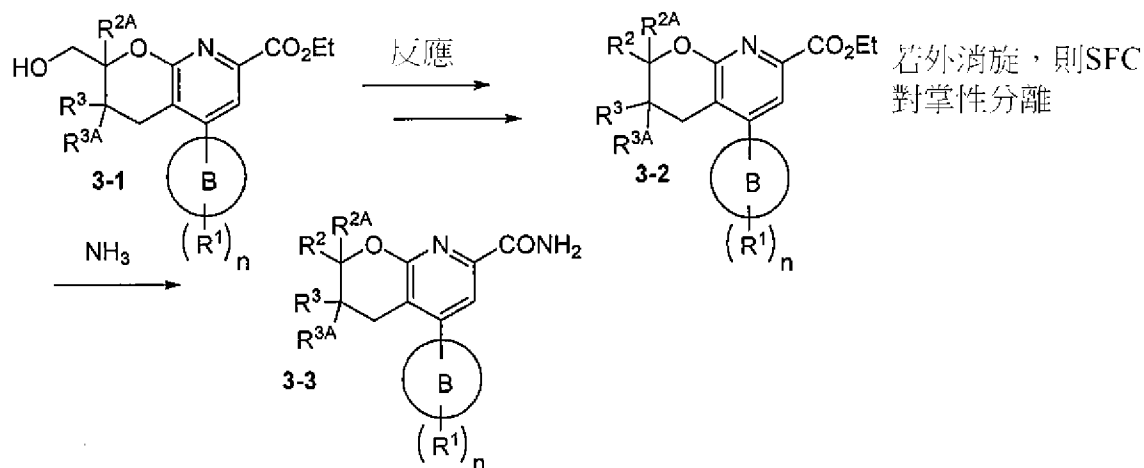
異構體2：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 385.1, 實驗值, 385.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (br. s., 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 2H), 6.77 - 6.26 (m, 1H), 4.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.67 - 2.49 (m, 1H), 2.04 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.44 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

異構體3：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 385.1, 實驗值, 385.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 1H),

7.12 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.75 - 6.26 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J=5.7, 12.1, 17.4$ Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.14 (dd, $J=2.7, 11.0$ Hz, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 3H)。

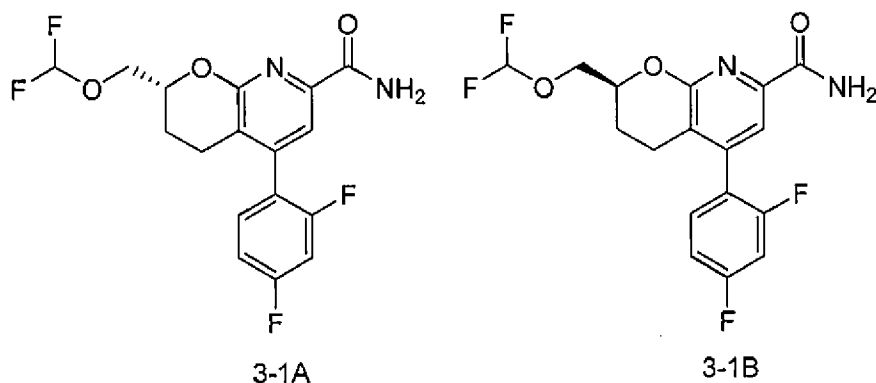
異構體4：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 385.1, 實驗值, 385.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 6.81 - 6.23 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J=5.5, 12.0, 17.3$ Hz, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 3H)。

流程3



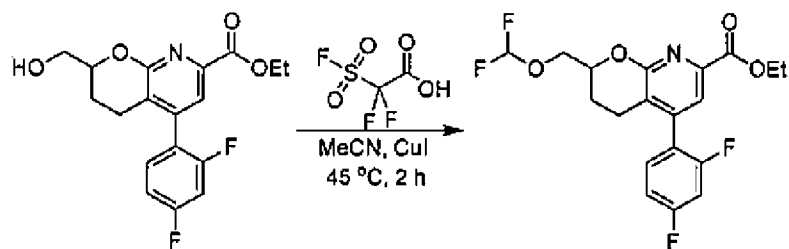
式I化合物(其中，在流程3中， R^{2A} 及 R^{3A} 各自為氫，且 R^2 、 R^3 、環B、n及各 R^1 如式I或本文中所描述之替代實施例中所描述)可根據流程3藉由醇3-1上的各種反應(例如，烷化、氟化、氧化隨後氟化等)製備隨後用氨處理。

實例3-1A及3-1B



3-1A：(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及**3-1B：**(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

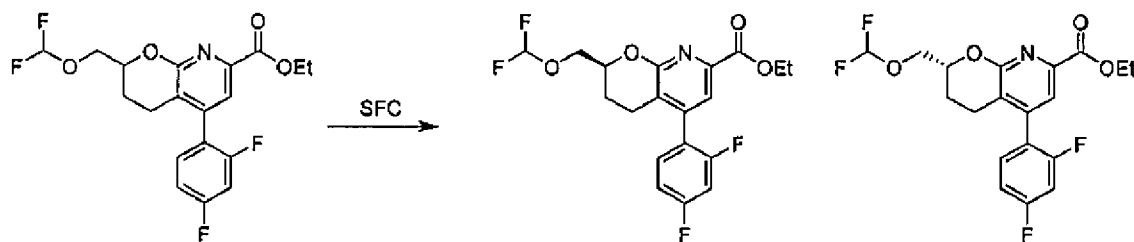
步驟1：2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



向5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物2-4, 94 mg, 0.27 mmol)及碘化銅(I) (10.3 mg, 0.05 mmol)與於MeCN (10 mL)中之混合物添加2,2-二氟-2-(氟磺基)乙酸(96 mg, 0.54 mmol), 且混合物在45°C下在N₂保護下攪拌2.5 h。反應物冷卻至室溫, 用NaHCO₃飽和水溶液及水(10 mL)鹼化至pH ~8, 並用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮來產生粗產物, 藉由製備型TLC (矽膠, 用1:1石油醚/乙酸乙酯溶離)將其純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₉H₁₈F₄NO₄) [M+H]⁺計算值, 400.2, 實驗值, 400.2。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.61 (s, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 6.30 - 6.71 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz,

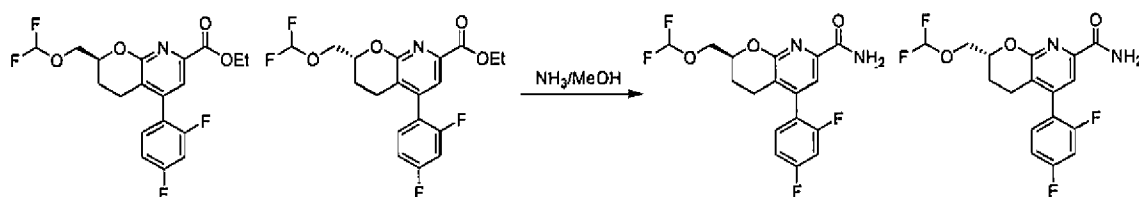
2H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 2.85 (ddd, $J = 5.8, 11.9, 17.4$ Hz, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.10 (td, $J = 2.8, 13.8$ Hz, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟2：(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(40 mg, 0.100 mmol)藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μ m；移動相：30%比30% IPA (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：70 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟3：(S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

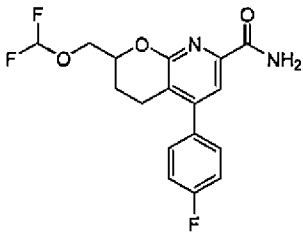


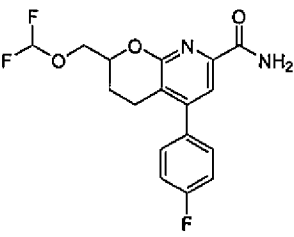
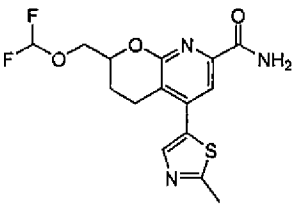
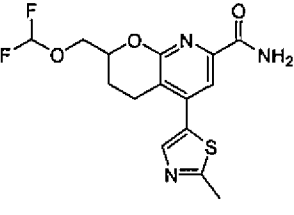
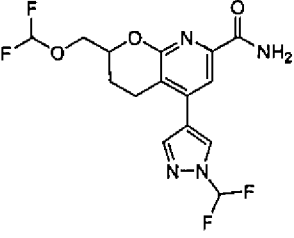
2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(20 mg, 0.05 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (40 mL)中之溶液在20℃下攪拌16 h。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18 250×21.2 mm, 5

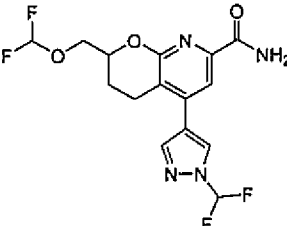
μm；移動相：30%至60%水(含有10 mM NH₄HCO₃)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₅F₄N₂O₃) [M+H]⁺計算值, 371.1, 實驗值, 371.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.07 - 7.16 (m, 2H), 6.25 - 6.70 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 2.82 (dd, *J* = 5.67, 11.93, 17.22 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 16.04 Hz, 1H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H)

對2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₅F₄N₂O₃) [M+H]⁺計算值, 371.1, 實驗值, 371.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 6.27 - 6.71 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 2.82 (dd, *J* = 5.48, 11.84, 17.12 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 16.43 Hz, 1H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H)。

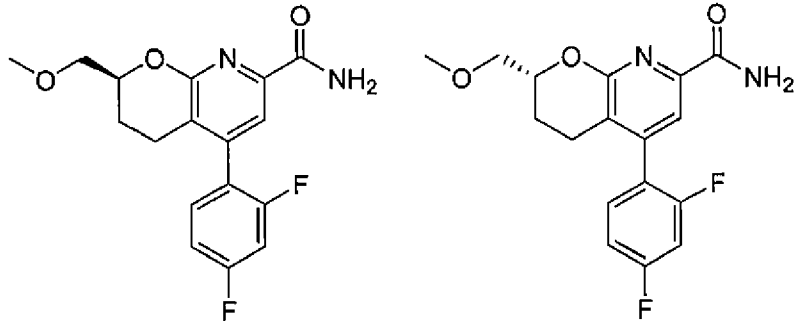
以下化合物根據上文針對實例3-1A及3-1B所描述之過程製備。

實例	結構	名稱	MS (ESI) 計算值	MS (ESI) 實驗值	¹ H NMR
3-2A		(S)-或(R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(4-氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺	353.1	352.9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7.61 (br. s., 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.11-7.30 (m, 2H), 6.23-6.74 (m, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.01-4.18 (m, 2H), 2.88-3.06 (m, 1H), 2.70 (d, <i>J</i> =16.54 Hz, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 1H).

實例	結構	名稱	MS (ESI) 計算值	MS (ESI) 實驗值	¹ H NMR
3-2B		(R)-或(S)-2-((二 氟甲氧基)甲基)- 5-(4-氟苯基)- 3,4-二氫-2H-吡 喃并[2,3-b]吡啶 -7-甲醯胺	353.1	352.9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7.61 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 2H), 7.23 (t, <i>J</i> =7.61 Hz, 2H), 6.22- 6.74 (m, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.13 (br. s., 2H), 2.97 (d, <i>J</i> =13.45 Hz, 1H), 2.70 (d, <i>J</i> =16.54 Hz, 1H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.77 (br. s., 1H)
3-3A		(S)-或(R)-2-((二 氟甲氧基)甲基)- 5-(2-甲基噻唑- 5-基)-3,4-二氫- 2H-吡喃并[2,3- b]吡啶-7-甲醯胺	356.1	355.9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7.89 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 6.24-6.73 (m, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.14 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 3H), 2.17 (br. s., 1H), 1.29 (br. s., 1H)
3-3B		(R)-或(S)-2-((二 氟甲氧基)甲基)- 5-(2-甲基噻唑- 5-基)-3,4-二氫- 2H-吡喃并[2,3- b]吡啶-7-甲醯胺	356.1	355.9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.25-6.73 (m, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.14 (d, <i>J</i> =7.28 Hz, 2H), 2.90- 3.15 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> =8.38 Hz, 1H), 1.74-1.91 (m, 1H)
3-4A		(S)-或(R)-2-((二 氟甲氧基)甲基)- 5-(1-(二氟甲基)- 1H-吡唑-4-基)- 3,4-二氫-2H-吡 喃并[2,3-b]吡啶 -7-甲醯胺	374.1	375.0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39- 7.76 (m, 1H), 6.28-6.72 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 2.90-3.18 (m, 2H), 2.19 (dd, <i>J</i> =3.09, 11.03 Hz, 1H), 1.74-1.95 (m, 1H).

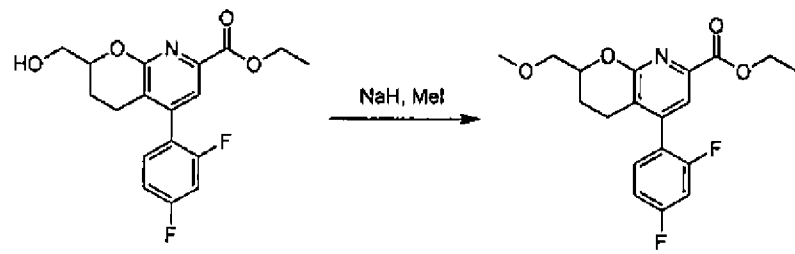
實例	結構	名稱	MS (ESI) 計算值	MS (ESI) 實驗值	¹ H NMR
3-4B		(R)-或(S)-2-((二 氟甲氧基)甲基)- 5-(1-(二氟甲基)- 1H-吡唑-4-基)- 3,4-二氫-2H-吡 喃并[2,3-b]吡啶 -7-甲醯胺	374.1	375.0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39- 7.75 (m, 1H), 6.29-6.72 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 2H), 2.87-3.18 (m, 2H), 2.12- 2.29 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H).

實例3-5A及3-5B



(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-
甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-
b]吡啶-7-甲醯胺

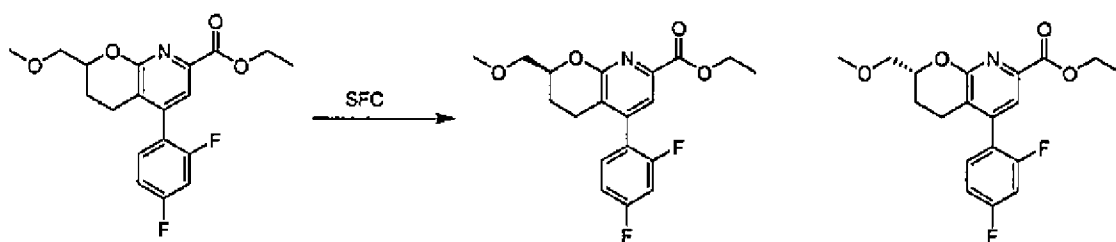
步驟1：5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡
啶-7-甲酸乙酯



在0℃下在N₂氛圍下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡
喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物2-4，150 mg，0.43 mmol)及碘甲烷
(67.0 mg，0.47 mmol)於無水DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉

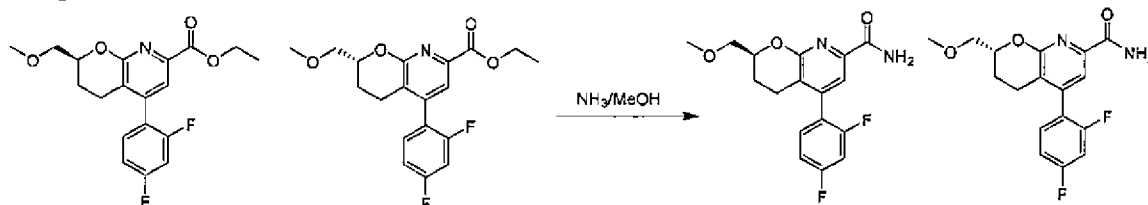
(18.89 mg, 0.472 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌30 min。溶液經減壓濃縮，殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用2:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{19}H_{20}F_2NO_4$) $[M+H]^+$ 計算值, 364.1, 實驗值, 364.0。

步驟2：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(93 mg, 0.256 mmol)由SFC (管柱：Chiralpak OJ 250×30 mm, 5 μm；移動相：45%比45% MeOH (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：60 mL/min)分離來得到兩種對映異構體。

步驟3：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

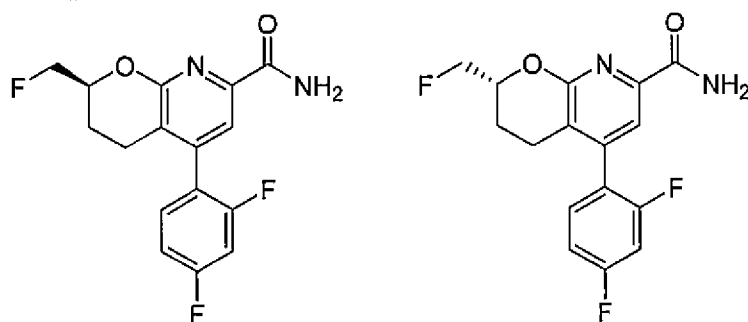


5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(41 mg, 0.11 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(15 mL)中之溶液在26℃下攪拌12 h。混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由

製備型TLC (矽膠，用2:1乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來得到標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$)[M+H]⁺計算值, [335.1], 實驗值, [335.0]。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H)。

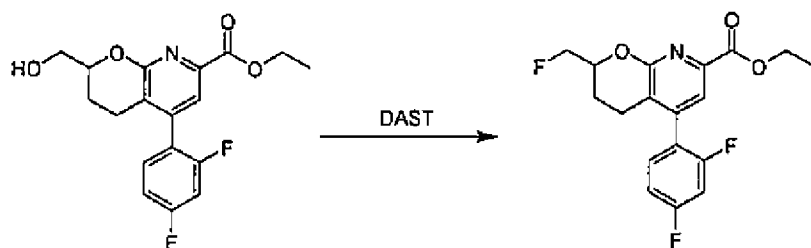
對5-(2,4-二氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$)[M+H]⁺計算值, [335.1], 實驗值, [335.0]。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H)。

實例3-6A及3-6B



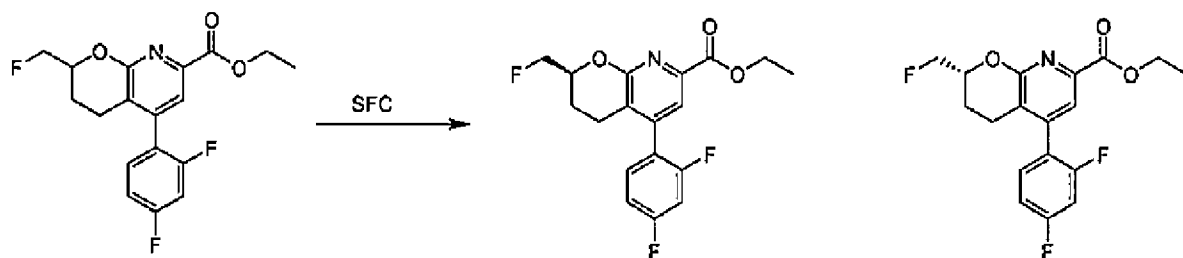
(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在 -40°C 下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物2-4, 300 mg, 0.86 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加含DAST (0.34 ml, 2.6 mmol)之DCM (3 mL)。反應混合物在 0°C 下在 N_2 下攪拌100 min。混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液(30 mL)淬滅且用DCM (2×20 mL)萃取。經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用20:1至1:3石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值, 352.1, 實驗值, 352.1。

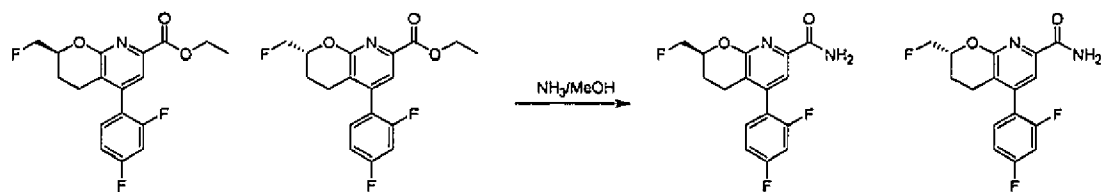
步驟2：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(990 mg, 2.82 mmol)由對掌性SFC (管柱: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, $10\ \mu\text{m}$; 移動相: 50%比50% EtOH (含有0.05% DEA)/ CO_2 ; 流動速率: $60\ \text{mL/min}$)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟3：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶

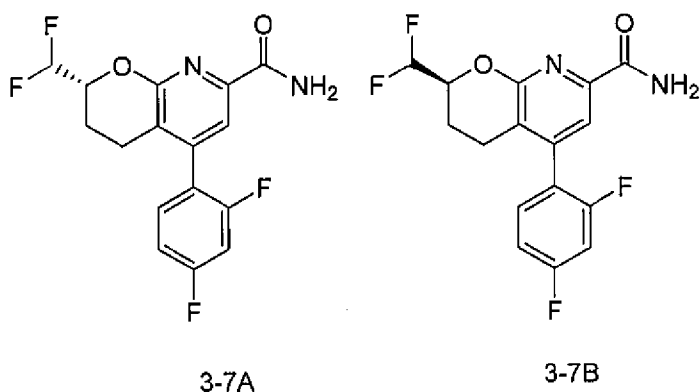
-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(485 mg, 1.38 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(50 mL)中之溶液在23°C下攪拌4 h。混合物經真空濃縮來得到。固體用CH₃CN (2 mL)洗滌。混合物經過濾，且固體殘餘物經減壓乾燥以得到標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₄F₃N₂O₂)[M+H]⁺計算值, 323.0, 實驗值,323.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 4.87 - 4.54 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H)。

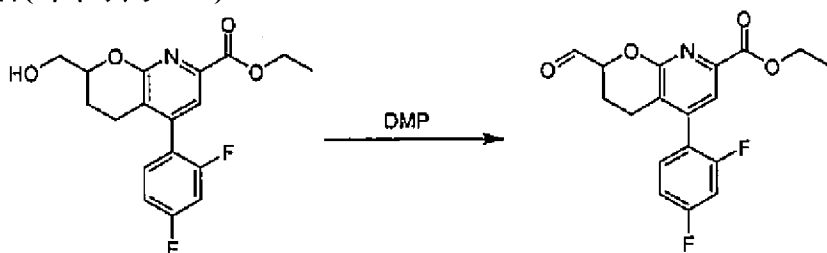
對5-(2,4-二氟苯基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₄F₃N₂O₂)[M+H]⁺計算值, 323.0, 實驗值,323.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.43 -7.37 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 4.87 - 4.54 (m, 3H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 1H)。

實例3-7A及3-7B



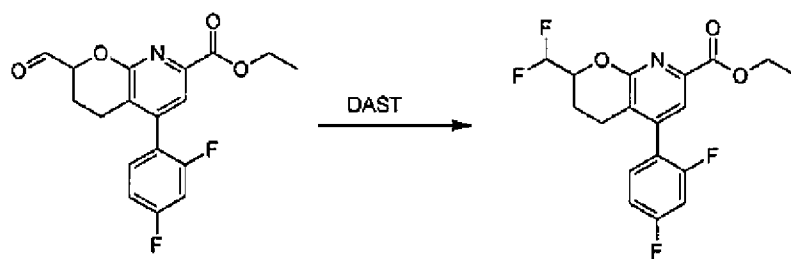
3-7A：(R)-2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及**3-7B：**(S)-2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：5-(2,4-二氟苯基)-2-甲醯基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物3-1)



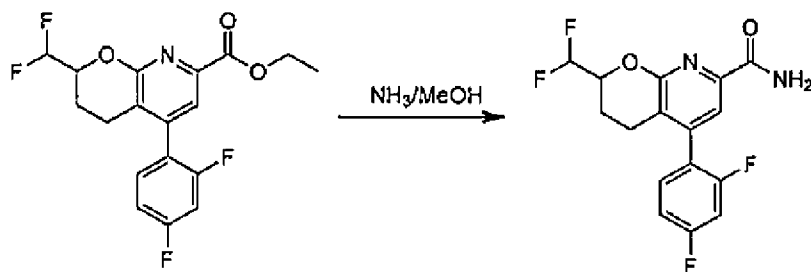
在0℃下在N₂氛圍下向外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物2-4，300 mg，0.86 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加DMP (474 mg，1.1 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌1 h。添加NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)。有機層經分離、無水Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮，得到產物，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) (C₁₈H₁₈F₂NO₅) [M+H+H₂O]⁺計算值，366.1，實驗值，366.1。

步驟2：2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



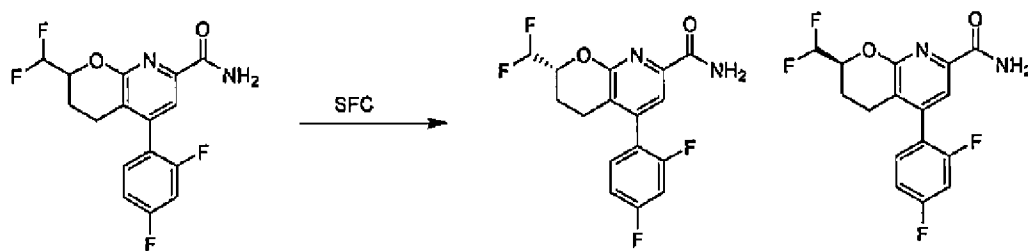
在0℃下向5-(2,4-二氟苯基)-2-甲醯基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(380 mg, 1.1 mmol)於DCM (20 mL)及EtOH (0.01 mL)中之溶液中添加DAST (0.289 ml, 2.2 mmol)。在添加之後，混合物在24℃下攪拌2 h。向反應混合物緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)。有機層經分離、硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用1:2乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($C_{18}H_{16}F_4NO_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 370.2, 實驗值, 370.0。

步驟3：2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]-吡啶-7-甲酸乙酯(81 mg, 0.22 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (15 mL)中之溶液在25℃下攪拌3 h。混合物經減壓濃縮來產生產物。MS (ESI) ($C_{16}H_{13}F_4N_2O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, [341.1], 實驗值, [341.0]。

步驟4：(R)-2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(S)-2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

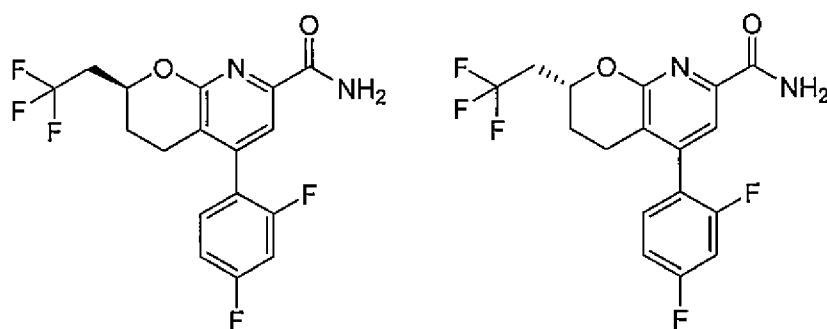


外消旋乙基2-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺(64 mg, 0.19 mmol)由SFC (管柱: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm; 移動相: 20%比20% MeOH (含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 60 mL/min)分離來得到兩種對映異構體:

一種對映異構體: MS (ESI) (C₁₆H₁₃F₄N₂O₂) [M+H]⁺計算值, 341.1, 實驗值, 341.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.22 - 5.94 (m, 1H), 4.87 - 4.54 (m, 1H), 3.30 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H)。

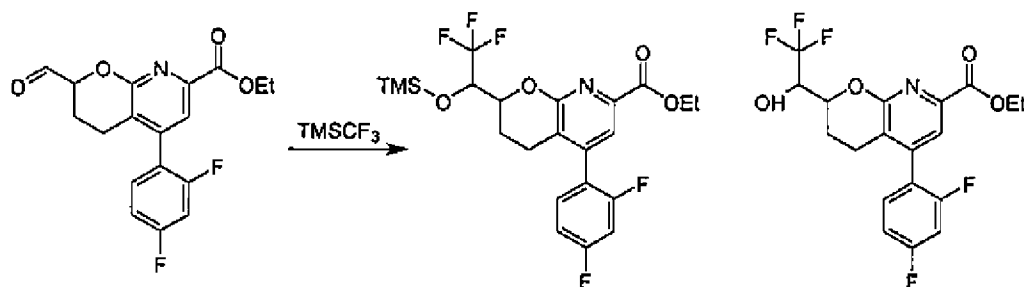
另一對映異構體: MS (ESI) (C₁₆H₁₃F₄N₂O₂) [M+H]⁺計算值, 341.1, 實驗值, 341.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.22 - 5.94 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.30 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H)。

實例3-8A及3-8B



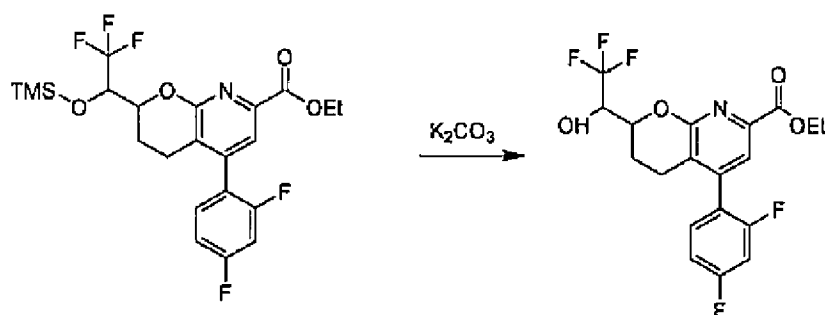
(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

步驟1：5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基矽烷基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



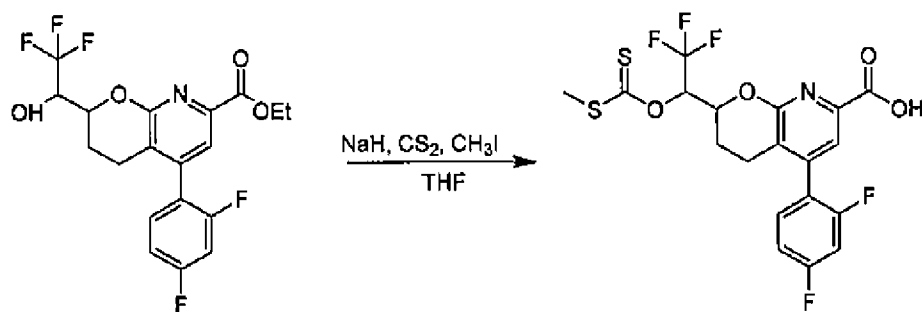
在0℃下在N₂下向5-(2,4-二氟苯基)-2-甲醯基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(中間物3-1, 700 mg, 2.0 mmol)、氟化鉍(918 mg, 6.1 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(860 mg, 6.1 mmol)。反應混合物在0℃下在N₂下攪拌2 h。混合物用H₂O (15 mL)淬滅且用EtOAc (3×25 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾，且濾液經減壓濃縮。用20:1至2:1石油醚:乙酸乙酯溶離之矽膠層析法得到產物。MS (ESI) (C₂₂H₂₅F₅NO₄Si)[M+H]⁺計算值, 490.5, 實驗值, 490.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 1H), 6.72-6.88 (m, 2H), 4.21-4.38 (m, 3H), 2.59 (br. s., 1H), 2.47 (br. s., 1H), 1.83-2.04 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 1H), 1.23 (t, *J*=7.04 Hz, 3H), 0.01 (d, *J*=11.35 Hz, 9H)。

步驟2：5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



在18℃下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基矽烷基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(300 mg, 0.61 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (102 mg, 0.74 mmol)。混合物在18℃下攪拌40 min。混合物經過濾，且濾液經真空濃縮，且殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用2:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₉H₁₇F₅NO₄) [M+H]⁺計算值，418.0，實驗值，417.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J*=10.17 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.86-7.06 (m, 2H), 4.53-4.66 (m, 1H), 4.43 (quin, *J*=7.24 Hz, 2H), 4.11 (q, *J*=7.30 Hz, 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.40 (q, *J*=7.43 Hz, 3H)。

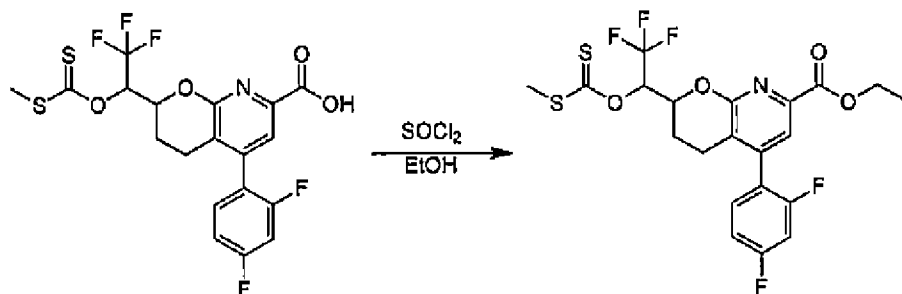
步驟3：5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-(((甲硫基)硫羰基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸



在0℃下在N₂下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(280 mg, 0.67 mmol)於THF (2

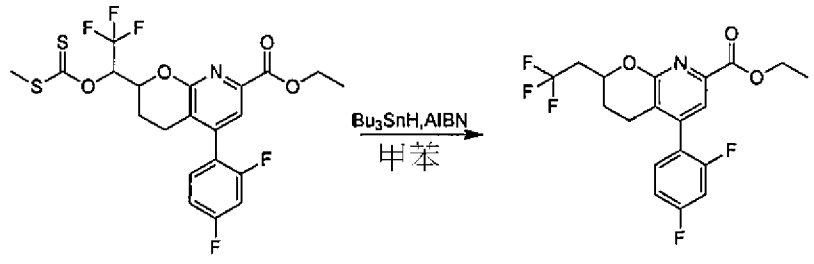
mL)中之溶液中添加NaH (40.3 mg, 1.0 mmol)。在攪拌30 min之後，添加二硫化碳(0.10 mL, 1.68 mmol)及碘甲烷(0.31 mL, 5.00 mmol)，且混合物在0℃下在N₂下攪拌1 h。反應用15 mL水及5滴HCl (濃縮, 12 M)稀釋、用EtOAc (3×15 mL)萃取，經合併之有機物經Na₂SO₄乾燥、過濾且真空濃縮來產生無需進一步純化即用於下一步驟中之產物。MS (ESI) (C₁₉H₁₅F₅NO₄S₂)[M+H]⁺計算值, 480.1, 實驗值, 480.2。

步驟4：5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-(((甲硫基)硫羰基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



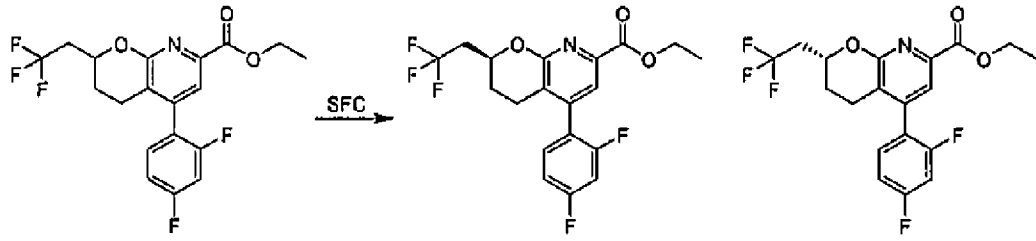
在N₂下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-(((甲硫基)硫羰基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸(430 mg, 0.90 mmol)於無水EtOH(10 mL)中之溶液中添加二氯化硫(320 mg, 2.69 mmol)。混合物在85℃下在N₂下攪拌2.5 h。混合物用H₂O (15 mL)淬滅，隨後混合物用固體NaHCO₃調整成pH=8。混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。用10:1至5:1石油醚:乙酸乙酯分離之矽膠層析法得到產物。MS (ESI) (C₂₁H₁₉F₅NO₄S₂)[M+H]⁺計算值, 508.4, 實驗值, 508.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J*=2.74 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.87-7.04 (m, 2H), 4.68-4.82 (m, 1H), 4.42 (dq, *J*=2.35, 7.04 Hz, 2H), 2.70-2.89 (m, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.60 (s, 3H), 2.07-2.25 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.39 (dt, *J*=1.96, 7.04 Hz, 3H)。

步驟5：5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



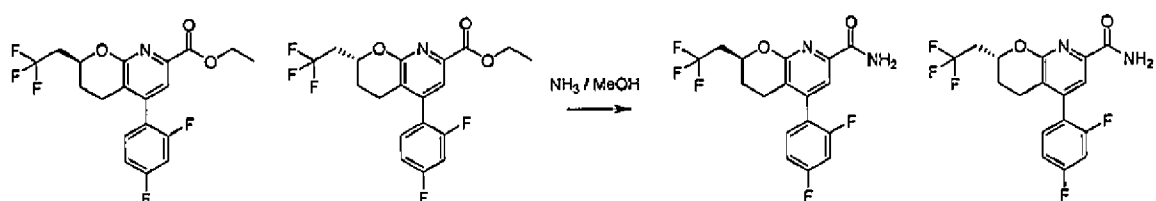
在 N_2 下向5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-(((甲硫基)硫羰基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(230 mg, 0.45 mmol)及三丁基錫烷(1.18 g, 4.05 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加偶氮雙異丁腈(20 mg, 0.12 mmol)。反應混合物加熱至 100°C 且在 N_2 下攪拌1 h。反應用20 mL水稀釋、用EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取，經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且減壓濃縮來產生粗產物。殘餘物藉由矽膠層析法(用10:1至5:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 計算值, 402.1, 實驗值, 402.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.87-7.04 (m, 2H), 4.58 (td, $J=5.23, 10.27$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.71-2.94 (m, 2H), 2.42-2.65 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.04$ Hz, 3H)。

步驟6：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(120 mg, 0.3 mmol)經由對掌性SFC (管柱: Chiralpak IC 250×30 mm, 10 μm; 移動相: 30%比30% IPA(含有0.05% DEA)/CO₂; 流動速率: 6 mL/min)溶解來產生無需進一步純化即用於下一步驟中之兩種對映異構體。

步驟7: (S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

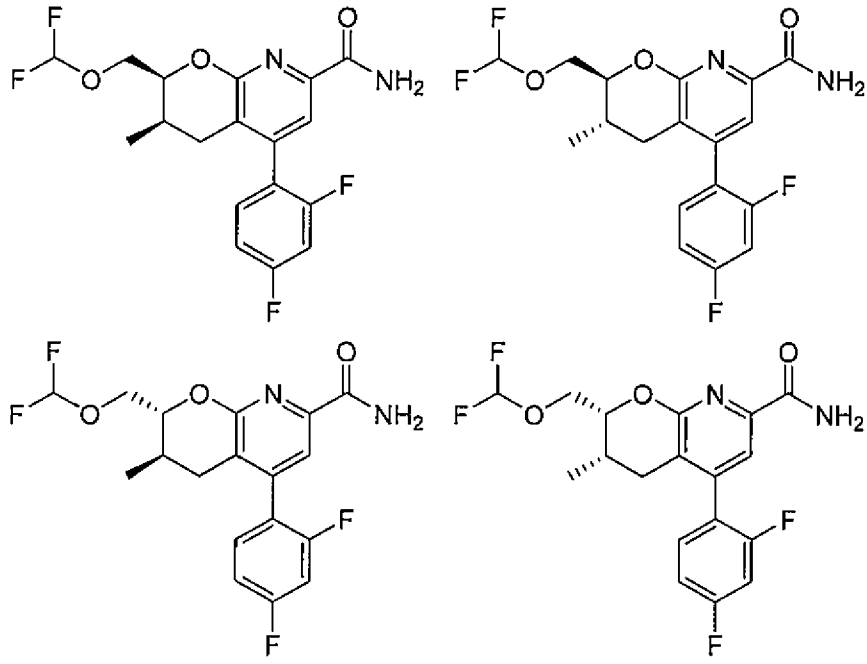


5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(45 mg, 0.11 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (20 mL)中之溶液在10°C下攪拌20 h。混合物經濃縮且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm; 移動相: 43%至63%水(含有0.05%HCl)-ACN; 流動速率: 25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₄F₅N₂O₂)[M+H]⁺計算值, 373.1, 實驗值, 372.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (br. s., 1H), 7.38 (d, J=6.26 Hz, 1H), 7.01-7.18 (m, 2H), 4.65 (br. s., 1H), 2.49-2.89 (m, 4H), 2.05-2.24 (m, 1H), 1.79 (br. s., 1H)。

對5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₇H₁₄F₅N₂O₂)[M+H]⁺計算值, 373.1, 實驗

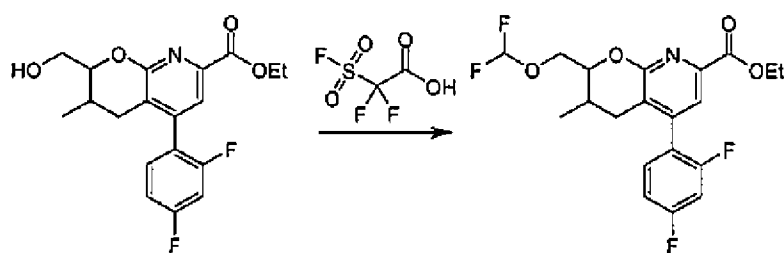
值,372.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 4.67 (br. s., 1H), 2.54-2.90 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H)

實例3-9A、3-9B、3-9C及3-9D



(2S,3R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2S,3S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺、(2R,3R)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(2R,3S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

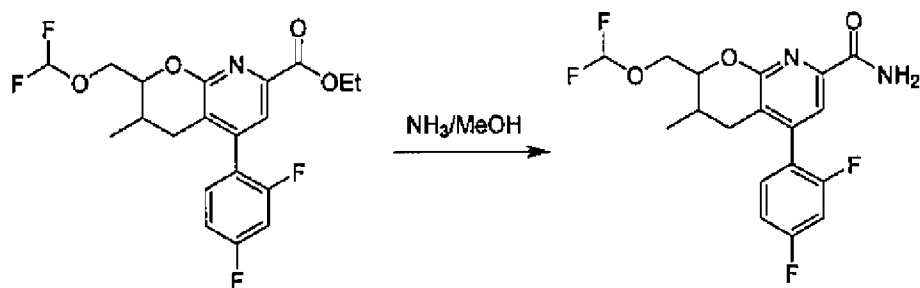
步驟1：(2S,3R)-、(2S,3S)-、(2R,3R)或(2R,3S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



向5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種異構體(中間物2-5A、2-5B、2-5C或2-5D)(140 mg, 0.39 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液中添加碘化銅(I) (14.7 mg, 0.077 mmol), 且混合物在N₂下加熱至45°C。逐滴添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.2 mL, 1.9 mmol), 混合物在45°C下攪拌2 h。混合物在冰浴中冷卻, 且添加NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)。含水層用EtOAc (25 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(飽和20 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮來產生粗產物。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用2:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來產生產物之一種異構體。MS (ESI) (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺計算值, 414.1, 實驗值, 414.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J*=6.26 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.85-7.01 (m, 2H), 5.99-6.48 (m, 1H), 4.37 (q, *J*=7.04 Hz, 2H), 3.93-4.26 (m, 3H), 2.01-2.61 (m, 3H), 1.24-1.41 (m, 3H), 0.77-1.06 (m, 3H)。

對5-(2,4-二氟苯基)-2-(羥甲基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一異構體進行相似處理得到產物之另一異構體。

步驟2：(2S,3R)-、(2S,3S)-、(2R,3R)或(2R,3S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種異構體(13 mg, 0.03 mmol)於氨(10 M於MeOH中)(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌10 h。混合物經濃縮，且殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm；移動相：40%至60%水(含有0.1% TFA)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種異構體。MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值，385.1，實驗值，385.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.28-7.45 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 2H), 6.23-6.71 (m, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.23-2.44 (m, 2H), 0.90 (d, $J=6.26$ Hz, 3H)。

對2-((二氟甲氧基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一異構體進行相似處理得到標題化合物之另一異構體。

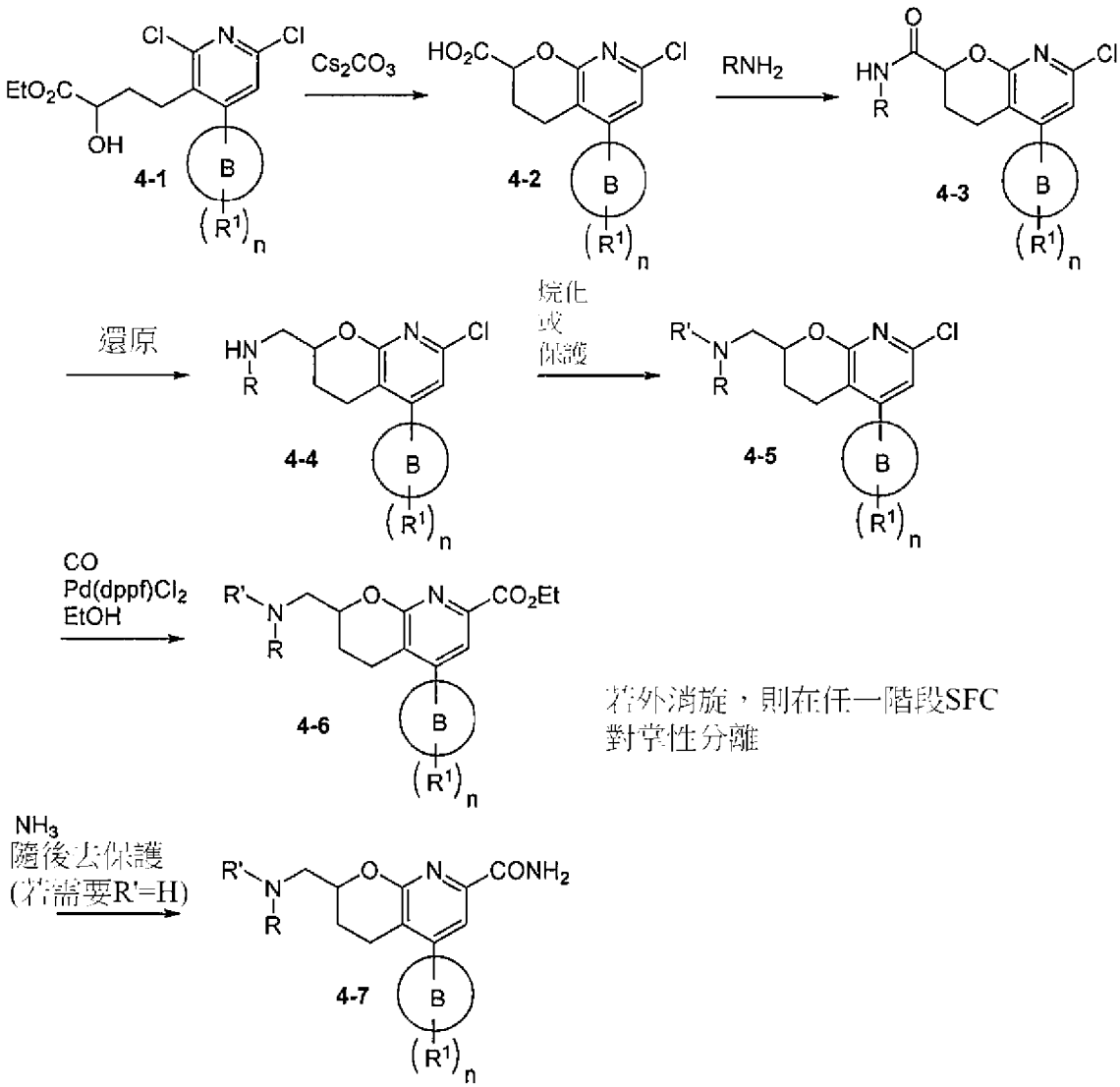
異構體2：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值，385.1，實驗值，385.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (br. s., 1H), 7.29-7.44 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 6.24-6.73 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.10 (br. s., 2H), 2.97 (br. s., 1H), 2.32 (br. s., 2H), 0.90 (d, $J=5.87$ Hz, 3H)。

異構體3：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值，385.1，實驗值，385.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (br. s., 1H), 7.38 (d, $J=5.09$

Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.43$ Hz, 2H), 6.22-6.71 (m, 1H), 4.07-4.32 (m, 3H), 2.40-2.69 (m, 2H), 2.06 (br. s., 1H), 1.04 (d, $J=4.30$ Hz, 3H)。

異構體4：MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 385.1, 實驗值,385.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.29-7.46 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 2H), 6.25-6.68 (m, 1H), 4.10-4.31 (m, 3H), 2.41-2.69 (m, 2H), 2.07 (br. s., 1H), 1.05 (d, $J=6.65$ Hz, 3H)。

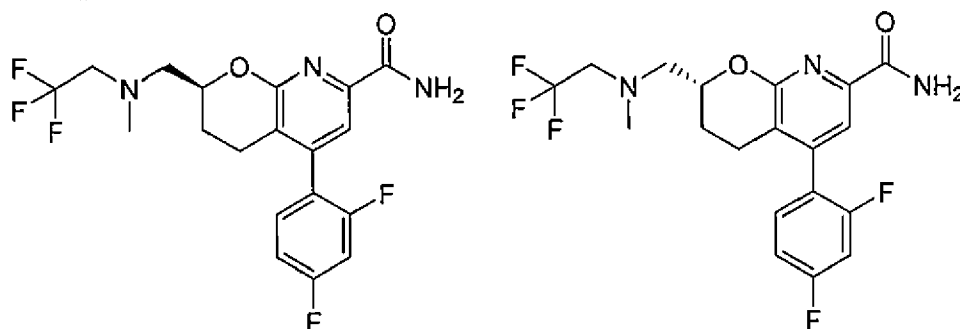
流程4



式I化合物(其中，在流程4中，R為-(C₁₋₄)鹵烷基，R'為H或甲基，環B、n、及各R¹為如式I或本文中所描述之替代實施例中所描述)可根據流程

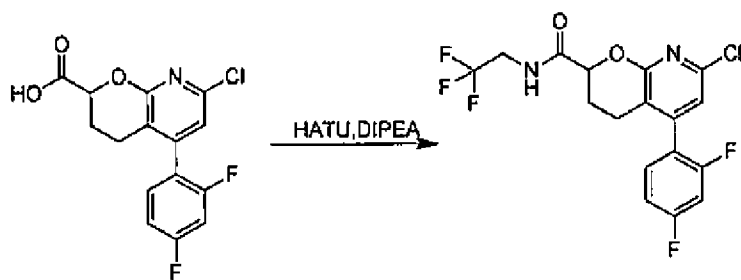
4經由環化4-1來產生酸4-2而製備。此之後為醯胺化反應且還原成胺。後續烷化(或保護二級胺)隨後羰基化且用氨處理得到三級胺(最終去保護所得到二級胺)。

實例4-1A及4-1B



(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

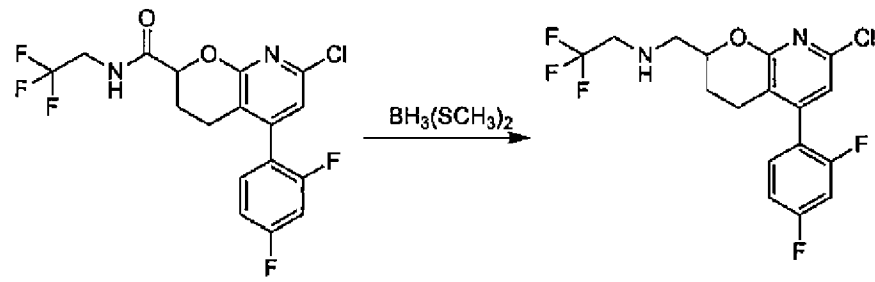
步驟1：7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺



7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(中間物3-2, 0.8 g, 2.5 mmol)及HATU (1.2 g, 3.7 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。混合物在25℃下在N₂下攪拌10 min。隨後添加DIPEA (0.68 g, 4.9 mmol), 隨後緩慢添加2,2,2-三氟乙胺(0.37 g, 3.7 mmol)。混合物在25℃下攪拌2 h。混合物倒入至H₂O (100 mL)中且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層藉由矽膠層析法[ISCO[®]: 4 g SepaFlash管柱用0%至

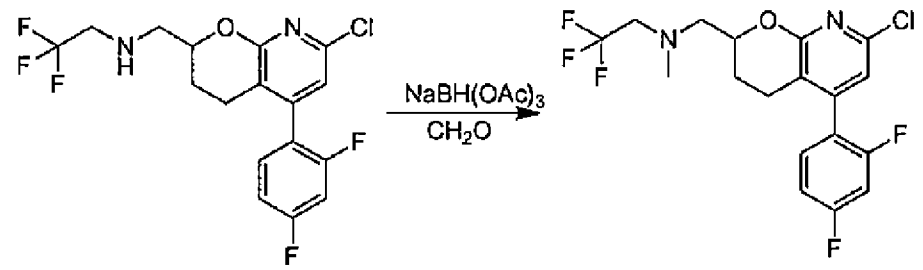
20%乙 酸 乙 酯/石 油 醚 溶 離]純 化 來 產 生 產 物 。MS (ESI) (C₁₇H₁₃ClF₅N₂O₂)[M+H]⁺計 算 值, 407.0 實 驗 值, 407.0 。

步驟2： N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基) 甲基)-2,2,2-三氟乙胺



7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺(0.45 g , 1.1 mmol)及BH₃·S(CH₃)₂ (44 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。混合物在0℃下攪拌10 min隨後在45℃下攪拌另外2 h。混合物用CH₃OH (40 mL)淬滅且經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 [ISCO®：4 g SepaFlash®管柱用0%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離]純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₇H₁₅ClF₅N₂O)[M+H]⁺計 算 值, 392.9 實 驗 值, 392.9 。

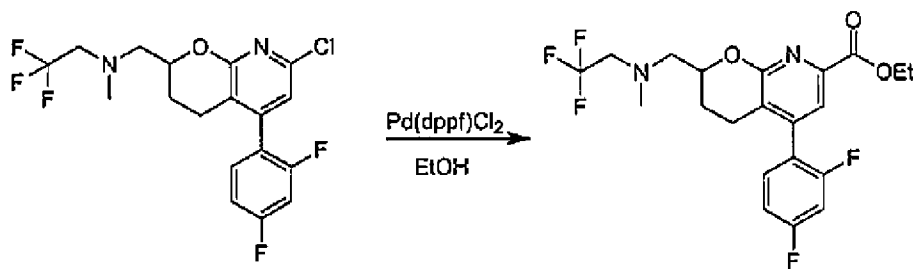
步驟3： N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基) 甲基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙胺



N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲 基)-2,2,2-三氟乙胺(0.1 g , 0.26 mmol)及CH₂O (0.016 g , 0.51 mmol)於

DCE (10 mL)中之溶液在25°C下攪拌。NaBH(OAc)₃ (0.11 g, 0.51 mmol) 經添加至溶液，隨後添加一滴AcOH。混合物在25°C下攪拌8 h。混合物倒入至H₂O (20 mL)中，pH用添加NaHCO₃調整成~9，且混合物用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法[ISCO®：4 g SepaFlash®管柱用0%至20%乙酸乙酯/石油醚溶離]純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₉ClF₅N₂O)[M+H]⁺計算值, 407.0 實驗值, 407.0。

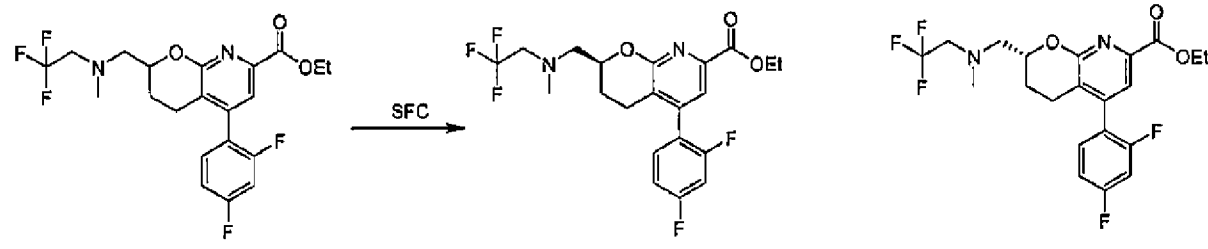
步驟4：5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



向N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙胺(0.13 g, 0.32 mmol)於EtOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (0.023 g, 0.032 mmol)及KOAc (0.064 g, 0.64 mmol)。混合物加熱至60°C且在50 psi CO下攪拌18 h。混合物經減壓濃縮，且所得溶液用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來得到產物。MS (ESI) (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺計算值, 445.1, 實驗值, 445.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 6.99 - 6.79 (m, 2H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.28 (td, J=4.9, 9.8 Hz, 1H), 3.10 (q, J=9.0

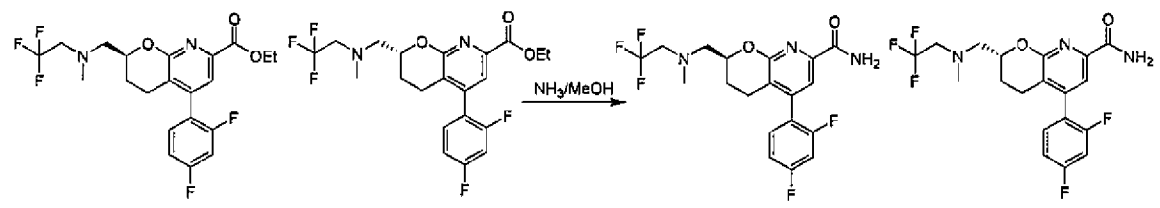
Hz, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

步驟5：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



外消旋5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(100 mg, 0.28 mmol)藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μ m；移動相：20%比20% IPA (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：60 mL/min)解析，得到兩種對映異構體。MS (ESI) (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺計算值, 445.1, 實驗值, 445.0。MS (ESI) (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺計算值, 445.1, 實驗值, 445.0。

步驟6：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



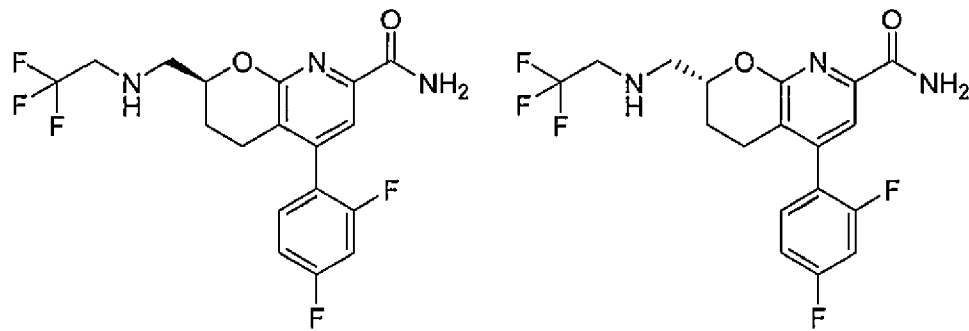
5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之一種對映異構體(40 mg, 0.09 mmol)於氨(10 M於MeOH中) (40 mL)中之溶液在20℃攪拌16 h。混合物經減壓濃

縮。殘餘物藉由製備型TLC純化來得到標題化合物之一種對映異構體。

MS (ESI) (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺計算值, 416.1, 實驗值, 416.3。

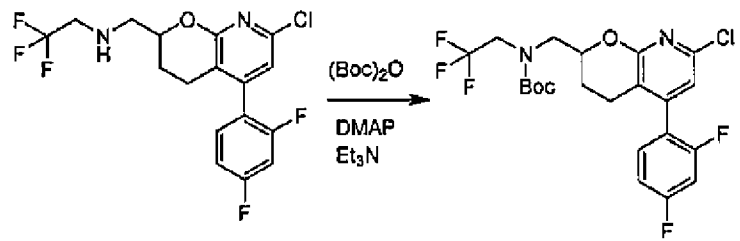
對5-(2,4-二氟苯基)-2-((甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺計算值, 416.1, 實驗值, 416.3。

實例4-2A及4-2B



(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺

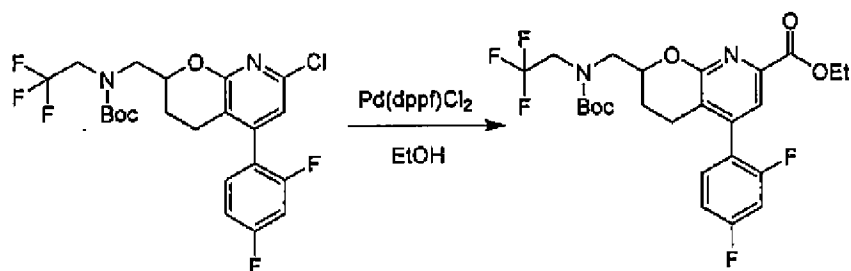
步驟1：((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯



向N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-2,2,2-三氟乙胺(150 mg, 0.38 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁酯(194 mg, 3.3 mmol)、Et₃N (820 mg, 3.8 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(4.7 mg, 0.04 mmol)。隨後混合物在25°C

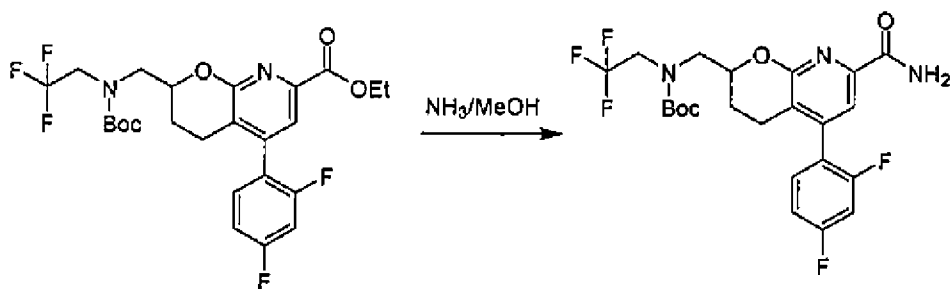
下攪拌16 h。溶液經減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(用1:0至20:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{22}H_{23}ClF_5N_2O_3$) $[M+H]^+$ 計算值, 493.12, 實驗值, 493。

步驟2：2-(((第三丁氧基羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯



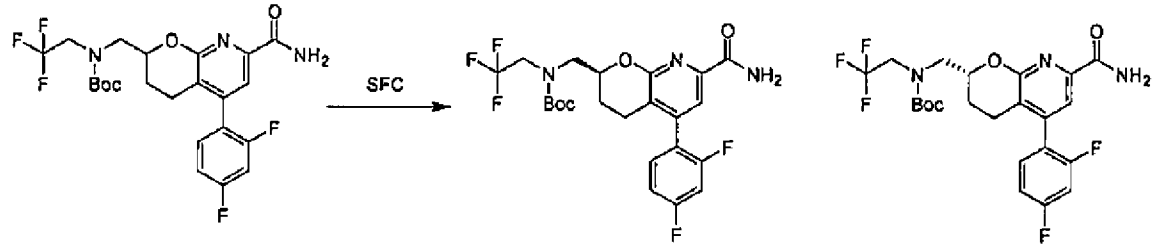
向N-((7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-2,2,2-三氟乙胺(71 mg, 0.14 mmol)於EtOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (10.6 mg, 0.014 mmol)及KOAc (28 mg, 0.29 mmol)。隨後溶液加熱至60℃且在50 psi CO下攪拌18 h。溶液經減壓濃縮。所得溶液用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用3:1石油醚:乙酸乙酯溶離)純化來得到產物。MS (ESI) ($C_{25}H_{28}F_5N_2O_5$) $[M+H]^+$ 計算值, 531.18, 實驗值, 531.3。

步驟3：((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯



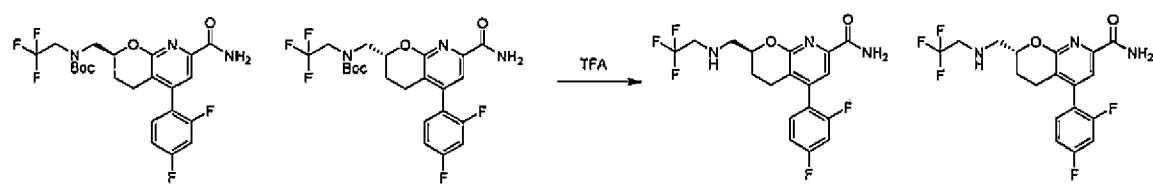
2-(((第三丁氧基羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(53 mg, 0.1 mmol)於NH₃/MeOH (10 M, 15 mL)中在25℃下攪拌16 h。混合物經減壓濃縮來產生無需進一步純化即用於後續步驟中之產物。MS (ESI) (C₂₃H₂₅F₅N₃O₄) [M+H]⁺計算值, 502.17, 實驗值, 502.2。

步驟4：(S)-((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯及(R)-((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯



((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯(40 mg, 0.08 mmol)由SFC (管柱：Chiralpak AS 250×30 mm, 5 μm；移動相：10%比10% MeOH (含有0.05% DEA)CO₂；流動速率：60 mL/min)分離來得到兩種對映異構體。

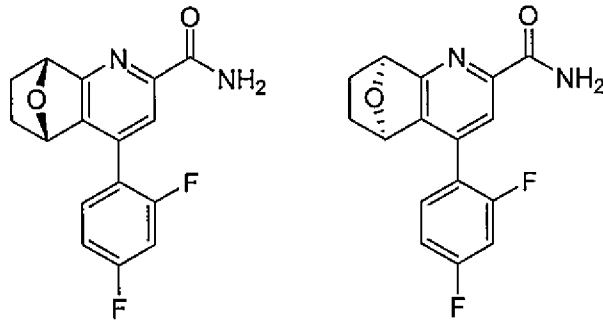
步驟4：(S)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺及(R)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺



((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯之一種對映異構體(20 mg , 0.04 mmol)在DCM (3 mL)及TFA (0.5 mL)中在25℃下攪拌1 h。反應混合物經減壓濃縮來得到標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_5N_3O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 402.1, 實驗值, 402.1。

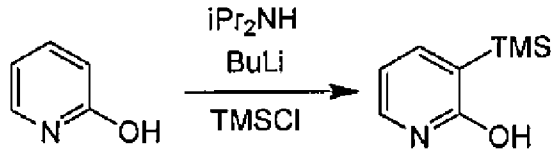
對((7-胺甲醯基-5-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸第三丁酯之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) ($C_{18}H_{17}F_5N_3O_2$) $[M+H]^+$ 計算值, 402.1, 實驗值, 402.1。

實例5A及5B



(5S,8R)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲醯胺及
(5R,8S)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲醯胺

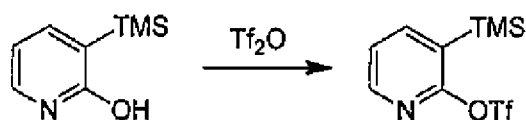
步驟1：3-(三甲基矽烷基)吡啶-2-醇



在-78℃下向二異丙胺(31.0 mL , 218 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(95 mL , 238 mmol)。在攪拌1 h之後，在-78℃下添加吡啶-2-醇(9 g , 95 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。混合物在1 h內逐漸升溫至0℃。氯三甲基矽烷(13.20 mL , 104 mmol)在0℃下添加至混合

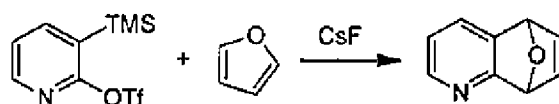
物。所得混合物在14 h內逐漸升溫至25℃。反應用H₂O (300 mL)淬滅且用EtOAc (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 40 g SepaFlash®管柱，用0%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₈H₁₄NOSi) [M+H]⁺計算值, 168.1, 實驗值, 168.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.07 (br. s., 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.8, 6.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 6.3 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.28 (s, 9H)。

步驟2：三氟甲磺酸3-(三甲基矽烷基)吡啶-2-酯



在0℃下在N₂下在20 min內向3-(三甲基矽烷基)吡啶-2-醇(13 g, 78 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(16 mL, 95 mmol)。混合物逐漸升溫至25℃，且攪拌另外14 h。反應混合物經減壓濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 120 g SepaFlash®管柱，用0%至10%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₉H₁₃F₃NO₃SSi) [M+H]⁺計算值, 300.0, 實驗值, 300.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, *J* = 2.0, 4.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.1, 7.0 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H)。

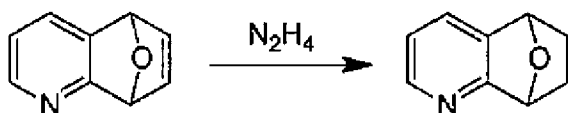
步驟3：5,8-二氫-5,8-環氧喹啉



在0℃下向呋喃(1.21 mL, 16.74 mmol)及氟化銫(1.015 g, 6.68 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中緩慢添加含三氟甲磺酸3-(三甲基矽烷基)

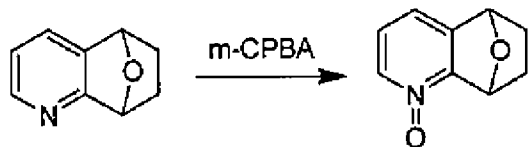
吡啶-2-酯(1 g, 3.34 mmol)之乙腈(10 mL)。混合物在28°C下攪拌15 h。混合物經濃縮。添加水(20 mL)，且混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱，用0%至40%甲基四丁基醚(methyltetrabutylether)/石油醚溶離)純化來產生產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.61 (s, 1H)。

步驟4：5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉



在10 psi O₂氛圍下向5,8-二氫-5,8-環氧喹啉(500 mg, 3.44 mmol)於EtOH (14 mL)中之溶液中添加水合肼(0.683 mL, 13.78 mmol)。混合物在30°C下攪拌15 h。混合物經濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 12 g SepaFlash®管柱，用0%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 5.1, 7.4 Hz, 1H), 5.50 - 5.34 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H)。

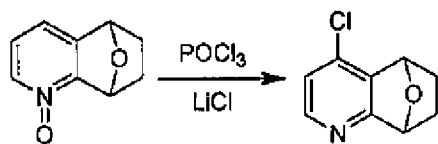
步驟5：5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉1-氧化物



向5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉(200 mg, 1.359 mmol)於DCM (2 mL)

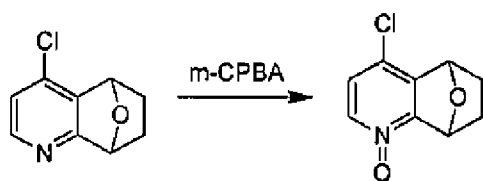
中之溶液中添加m-CPBA (630 mg, 3.10 mmol)。混合物在25°C下攪拌15 h。混合物用Na₂SO₃飽和水溶液淬滅且用DCM (3×10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(ISCO®; 20 g SepaFlash®管柱, 用0%至5% DCM/MeOH溶離)純化來產生產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 5.85 (br. s., 1H), 5.50 (br. s., 1H), 2.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H)。

步驟6：4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉



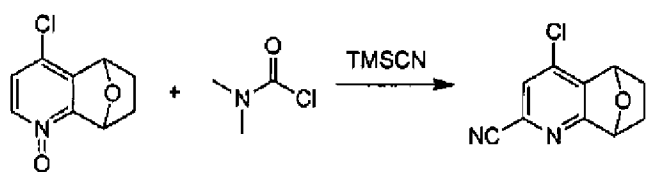
在25°C下向5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉1-氧化物(230 mg, 1.410 mmol)及氯化鋰(72 mg, 1.698 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物中添加三氯化磷(1.08 g, 7.04 mmol)。所得混合物在100°C下攪拌2 h。冷卻至室溫後,反應混合物倒入至50 g冰中且用固體NaHCO₃鹼化至pH ~8。混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用4:1 乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₉H₉ClNO) [M+H]⁺計算值, 182.0, 實驗值, 181.8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 2.7, 9.8 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H)。

步驟7：4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉1-氧化物



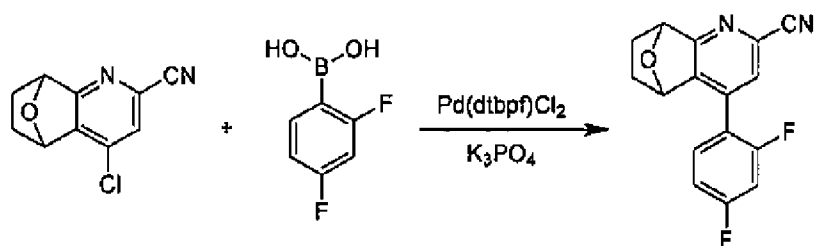
4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉(150 mg, 0.826 mmol)及mCPBA (335 mg, 1.652 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在40℃下攪拌14 h。反應混合物用Na₂SO₃飽和水溶液(20 mL)淬滅且用DCM (3×15 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠, 用10:1 DCM/MeOH溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₉H₉ClNO₂) [M+H]⁺計算值, 198.0, 實驗值, 197.8。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 1H)。

步驟8：4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈



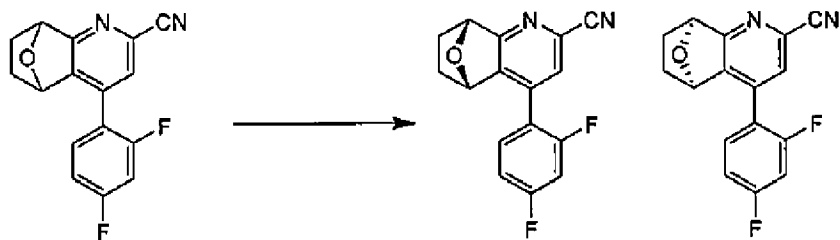
在25℃下向4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉1-氧化物(44 mg, 0.223 mmol)及三甲基矽烷甲腈(66 mg, 0.665 mmol)於CHCl₃ (2 mL)中之混合物中添加二甲基胺基甲醯氯(dimethylcarbamic chloride) (72 mg, 0.670 mmol)。所得混合物在60℃下攪拌14 h。混合物經濃縮且藉由製備型TLC (矽膠, 用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₀H₈ClN₂O) [M+H]⁺計算值, 207.0, 實驗值, 206.8。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 3.1, 10.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H)。

步驟9：4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈



4-氯-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈(80 mg, 0.387 mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(183 mg, 1.162 mmol)、K₃PO₄ (250 mg, 1.178 mmol)及PdCl₂(dtbpf) (40 mg, 0.061 mmol)於THF (4 mL)中之混合物經脫氣且用N₂回填(三次)。混合物加熱至85℃持續2.5 h。冷卻至室溫後，反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3×10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (矽膠，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離)純化來產生產物。MS (ESI) (C₁₆H₁₁F₂N₂O) [M+H]⁺計算值，285.1，實驗值，284.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 5.47 - 5.37 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H)。

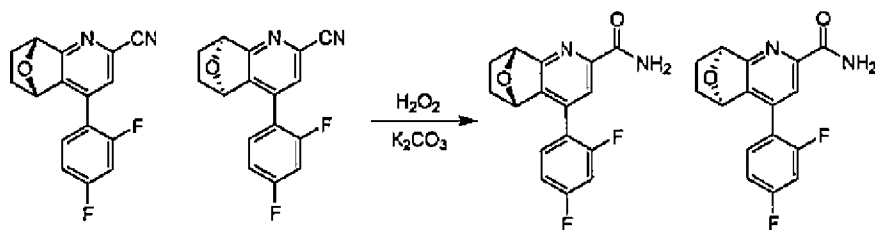
步驟10：(5S,8R)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈及(5R,8S)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈



外消旋4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈(90 mg，

0.317 mmol)由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD 250×30 mm，5 μm；移動相：20%比100% EtOH (含有0.05% DEA)/CO₂；流動速率：65 mL/min)溶解來產生兩種對映異構體。

步驟11：(5S,8R)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲醯胺及(5R,8S)-4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲醯胺



在25℃下向4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈之一種對映異構體(40 mg，0.141 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加過氧化氫(65 mg，0.573 mmol)及K₂CO₃ (10 mg，0.072 mmol)。所得混合物在25℃下攪拌2 h。反應物用Na₂SO₃飽和水溶液(0.2 mL)淬滅，且混合物直接地藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 mm，5 μm；移動相：24%比54%水(含有0.05%氫氧化氨v/v)-ACN；流動速率：25 mL/min)純化來產生標題化合物之一種對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺計算值，303.1，實驗值，303.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 2H), 5.63 (br. s., 1H), 5.42 (br. s., 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H)。

對4-(2,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫-5,8-環氧喹啉-2-甲腈之另一對映異構體進行相似處理得到標題化合物之另一對映異構體。MS (ESI) (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺計算值，303.1，實驗值，303.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.15

- 6.93 (m, 2H), 5.61 (br. s., 1H), 5.41 (d, *J*=3.9 Hz, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 1.66 (d, *J*=7.0 Hz, 2H)。

生物檢定

本發明之化合物作為代謝型麩胺酸受體活性、詳言之mGluR2活性之抑制劑的效用可藉由本領域中已知及如以下所描述之方法證明。抑制常數(IC₅₀s；提供50%最大活性所需之化合物濃度)如下確定。在基於螢光雷射成像板讀取器之檢定中測試本發明之化合物。此檢定為監視表達重組受體與混雜G-蛋白偶合之全部細胞中Ca²⁺移動之普通功能檢定。穩定地表達負載有Fluo-4 AM (Invitrogen,美國加利福尼亞州卡爾斯巴德)之重組人類mGluR2及Gα16的中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO) dhfr-細胞用各種濃度的本發明之經測試化合物中之每一者處理，且在FLIPR384儀器(Molecular Devices, 美國加利福尼亞州Sunnydale)上監測Ca²⁺回應。在2,500 nM麩胺酸之存在下量測最大促效活性，且隨時間推移監測藉由足以最低限度地且最大限度地抑制麩胺酸依賴型回應之化合物濃度的範圍所提供之抑制。用於促效劑或拮抗劑之每一濃度化合物處之最大鈣回應標繪為劑量回應，且曲線而裝配有四個參數推理方程式，該等參數推理方程式使用迭代非線性曲線擬合軟件ADA (Merck & Co., Inc.)得出IC₅₀及希爾係數。下表中之資料列舉在此細胞檢定中各化合物抑制麩胺酸依賴型mGluR2活性之活性。

實例	IC ₅₀ 值(nM)	實例	IC ₅₀ 值(nM)
1-1	277	1-5B	326
1-2A	376	1-6A	>3000
1-2B	21	1-6B	1801
1-3A	65	1-7A	>3000
1-3B	12	1-7B	172
1-4A	>3000	2-1A	38
1-4B	1765	2-1B	179
1-5A	>3000	2-2A	195

實例	IC ₅₀ 值(nM)
2-2B	15
2-2C	35
2-2D	81
2-3A	20
2-3B	32
2-4A	20
2-4B	69
2-5	6
2-6A	10
2-6B	26
2-7	25
2-8A	8
2-8B	14
2-9A	18
2-9B	114
2-9C	11
2-9D	57
3-1A	7
3-1B	19
3-2A	18
3-2B	86
3-3A	536

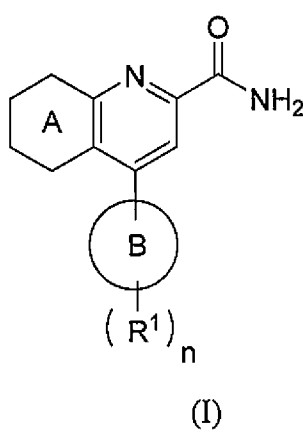
實例	IC ₅₀ 值(nM)
3-3B	2519
3-4A	274
3-4B	1491
3-5A	26
3-5B	27
3-6A	52
3-6B	10
3-7A	18
3-7B	90
3-8A	12
3-8B	24
3-9A	7
3-9B	19
3-9C	15
3-9D	9
4-1A	25
4-1B	74
4-2A	21
4-2B	28
5-1A	159
5-1B	500

儘管本發明已參考其某些特定實施例進行描述及說明，但熟習此項技術者將瞭解，可在不背離本發明之精神及範疇之情況下對過程及協定作出多種調適、變化、修改、替代、缺失或添加。因此，意欲本發明應由隨後的申請專利範圍之範疇界定且此等申請專利範圍應廣義地理解為合理的。

【發明申請專利範圍】

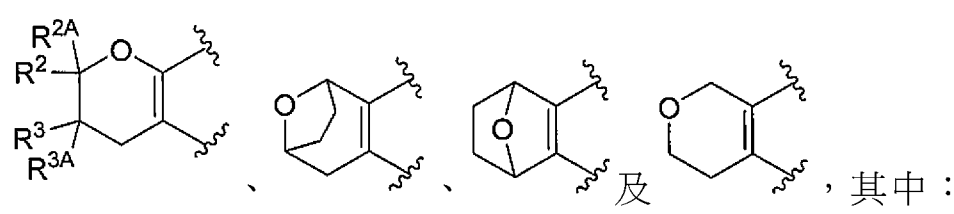
【請求項1】

一種式(I)化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



其中：

環A為選自以下之部分：



R²係選自H、環丙基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-OCH₃、-(C₁-C₄)鹵烷基、-(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)鹵烷基、-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-(C₁-C₄)鹵烷基、-CH(CH₃)-O-(C₁-C₄)鹵烷基、-CH₂-NH-(C₁-C₄)鹵烷基及-CH₂-N(CH₃)-(C₁-C₄)鹵烷基；

R^{2A}係選自H及甲基；

R³係選自H及甲基；

R^{3A}係選自H及甲基；

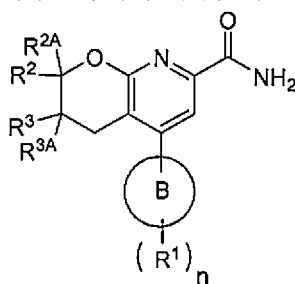
環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、雜芳基、-(C₅-C₆)環烷基及-(C₅-C₆)環烯基；

n 為0、1、2或3，限制條件為 n 值不超過環B上可取代之氫原子的最大數目；及

當 R^1 存在時，各 R^1 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)鹵烷基、-O-(C₁-C₆)鹵烷基、環丙基、環丁基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基及苯基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IA)結構：



(IA) ,

其中B、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 及 R^{3A} 如請求項1所定義。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

R^2 係選自H、環丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-OCH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CHF₂、-CH(CH₃)-O-CH₂F、-CH(CH₃)-O-CHF₂、-CH₂-NH-CH₂CF₃及-CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃；

R^{2A} 係選自H及甲基；

R^3 係選自H及甲基；及

R^{3A} 係選自H及甲基。

【請求項4】

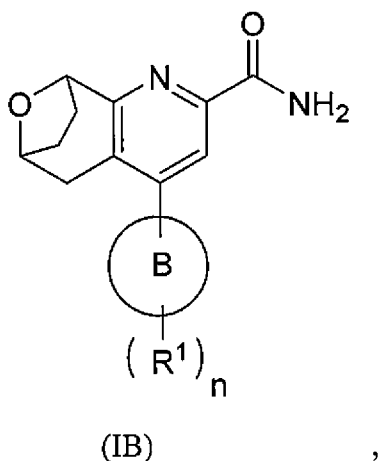
如請求項2之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

R^2 及 R^{2A} 均為甲基；及

R^3 及 R^{3A} 均為H。

【請求項5】

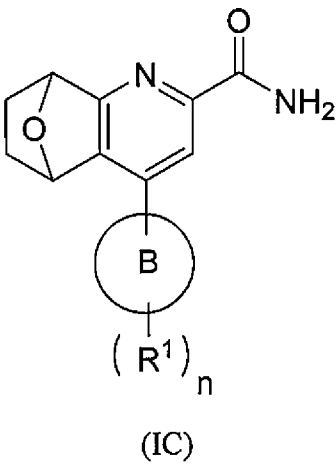
如請求項1之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IB)結構：



其中B、n及 R^1 如請求項1所定義。

【請求項6】

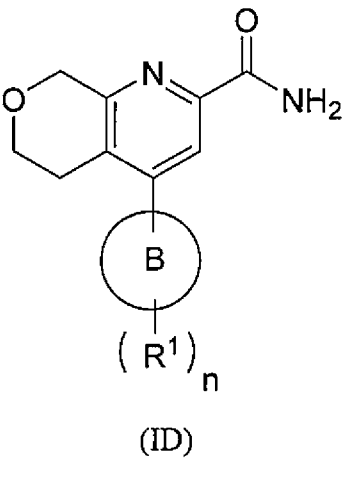
如請求項1之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IC)結構：



其中B、n及R¹如請求項1所定義。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(ID)結構：



其中B、n及R¹如請求項1所定義。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、環戊基、環己基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噁唑基、噁二唑基及噁唑基；

n為0、1、2或3，限制條件為該n值不超過環B上可取代之氫原子的最大數目；及

當R¹存在時，各R¹係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)鹵烷基、-O-(C₁-C₆)鹵烷基、環丙基、環丁基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆)烷基及苯基。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

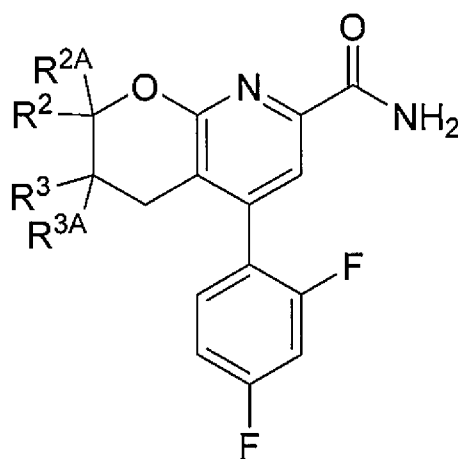
環B為選自由以下組成之群的部分：苯基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、異噁唑基、噁二唑基及噁唑基；

n為0、1或2；及

當R¹存在時，各R¹係獨立地選自由以下組成之群：氟基、氯基、-CH₃及-CHCF₂。

【請求項10】

一種式(IA-1)化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



(IA-1)

其中：

R^2 係選自H、環丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ；

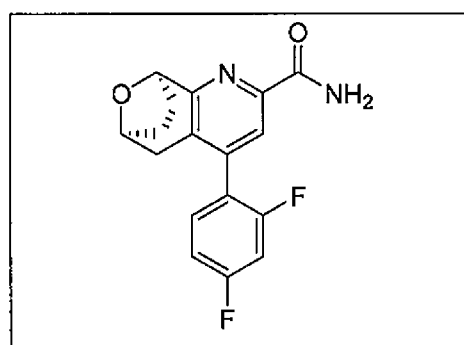
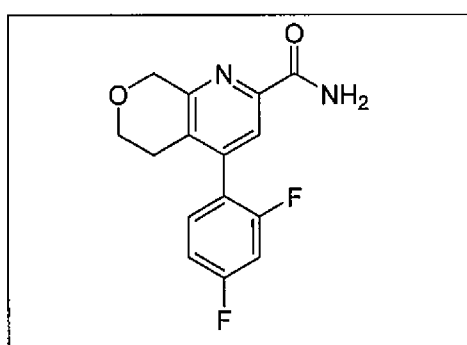
R^{2A} 係選自H及 CH_3 ；

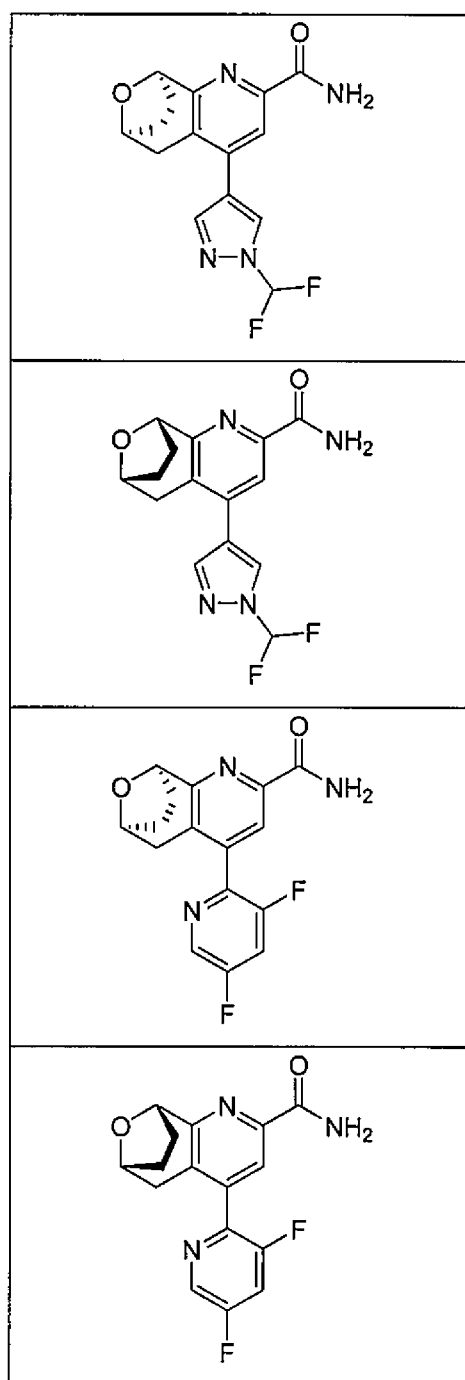
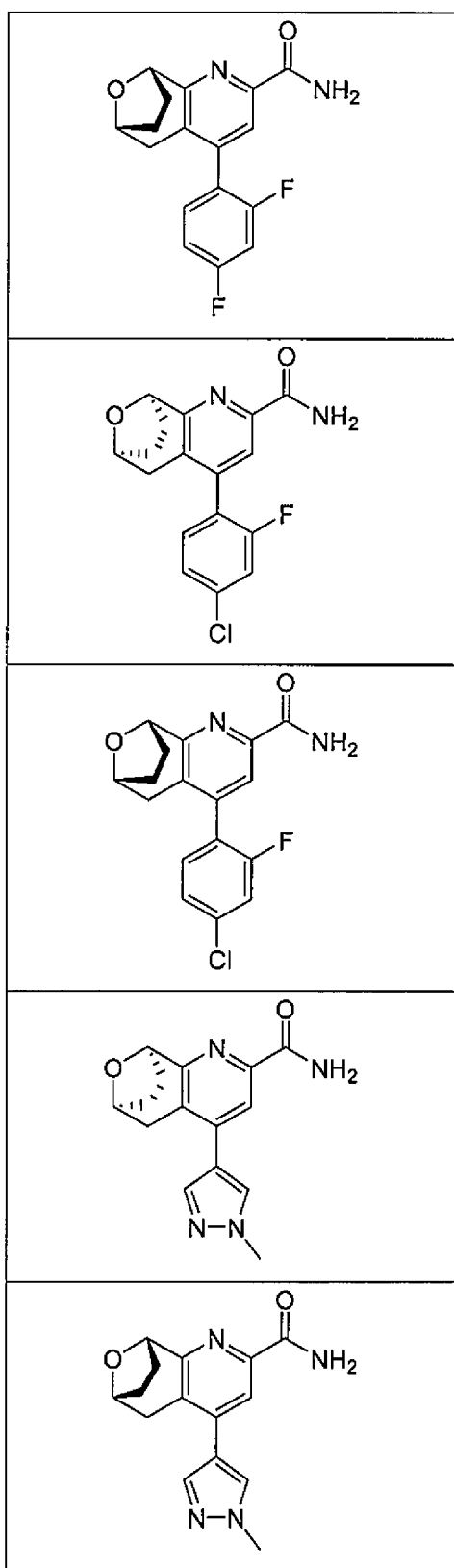
R^3 係選自H及 CH_3 ；及

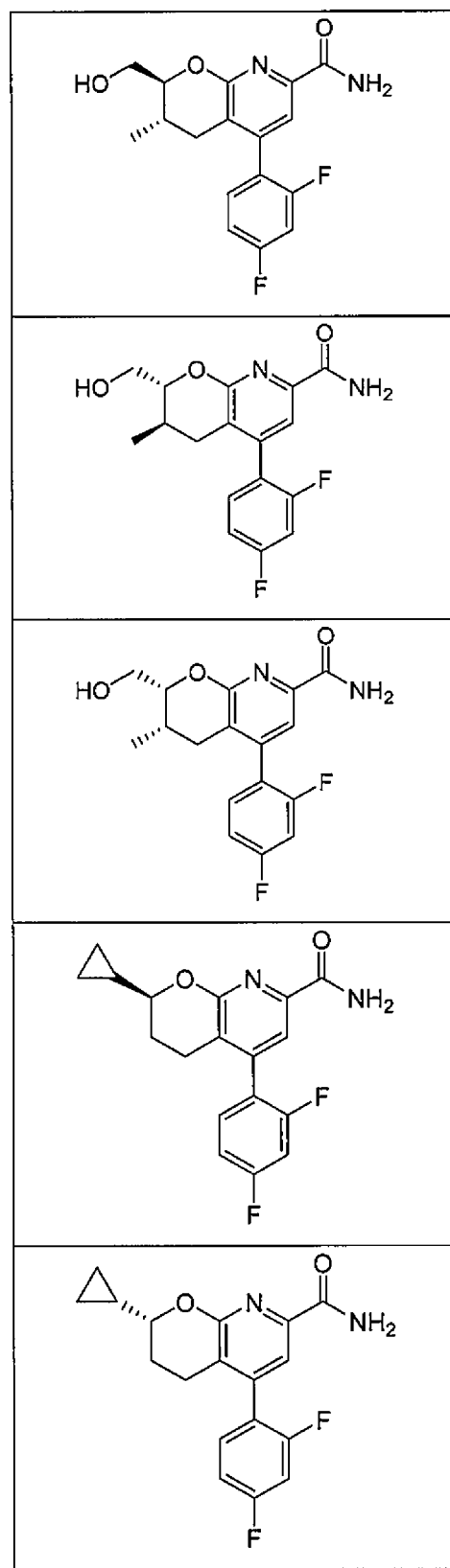
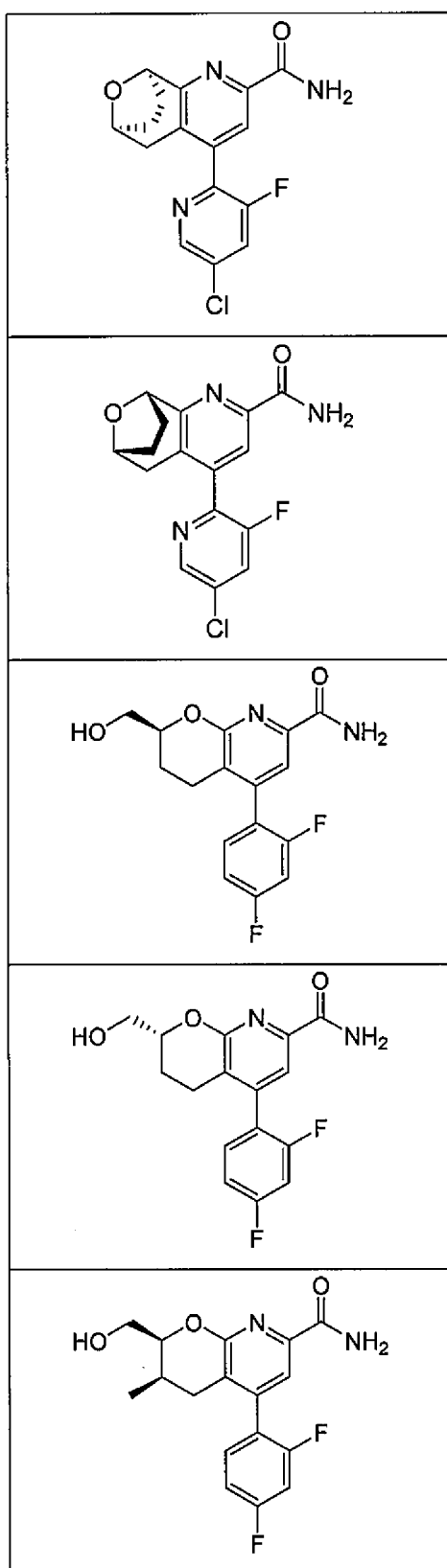
R^{3A} 係選自H及 CH_3 。

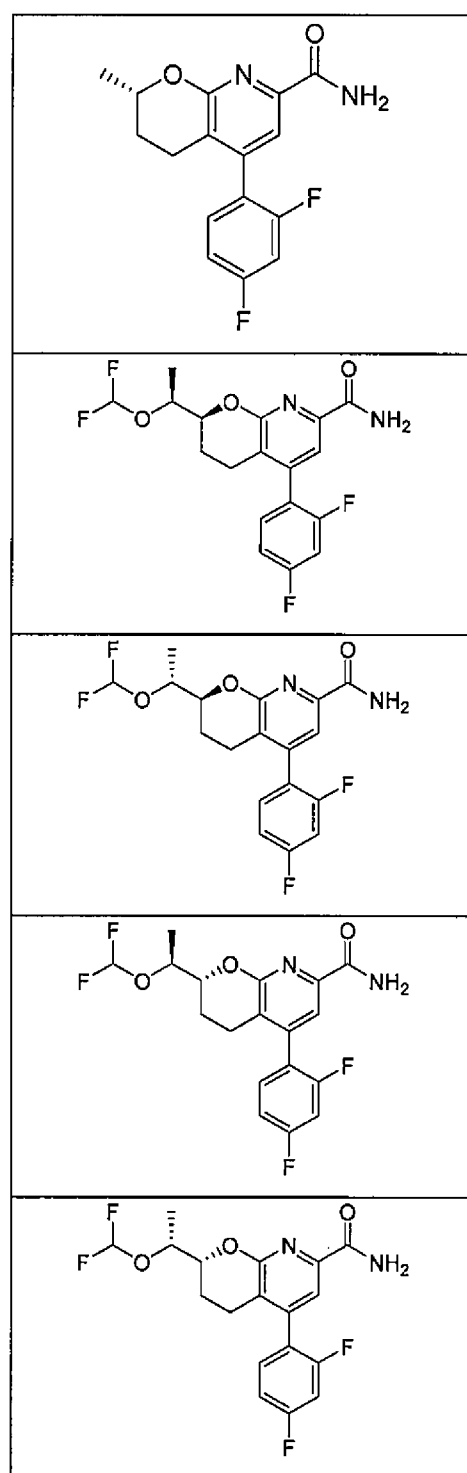
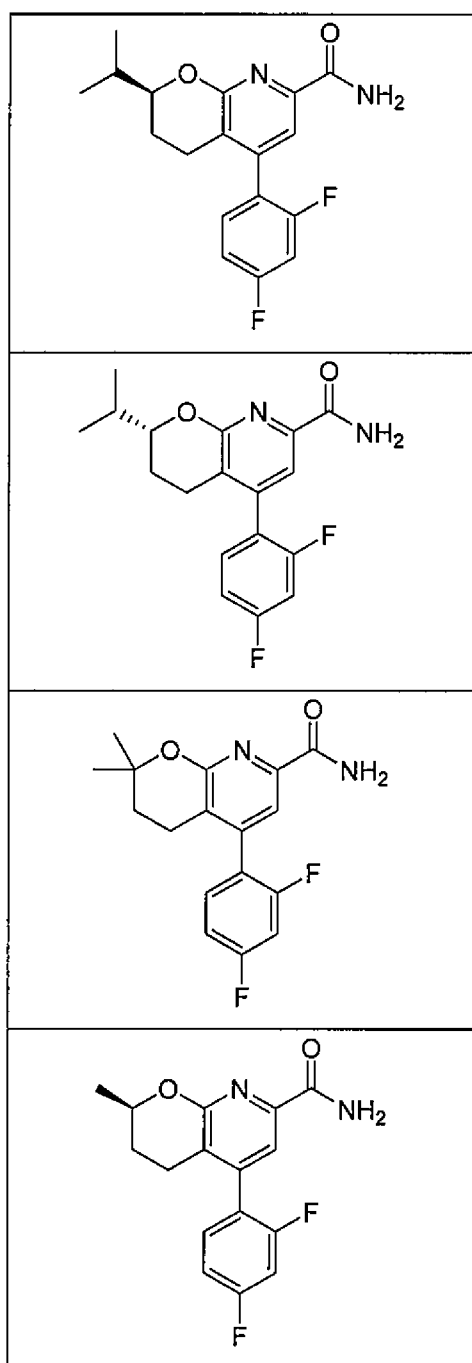
【請求項11】

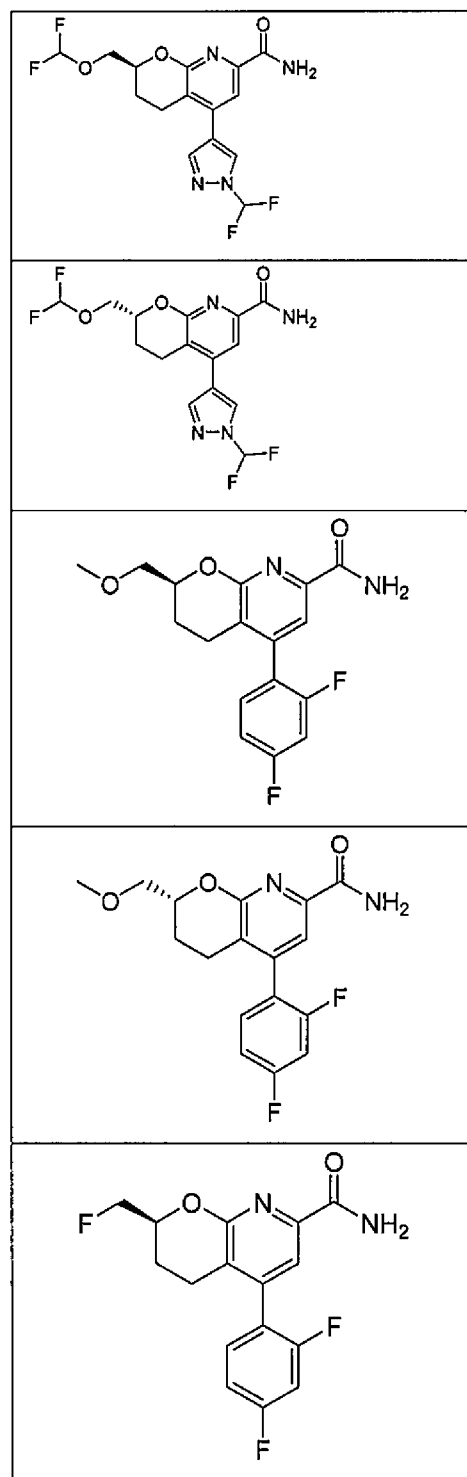
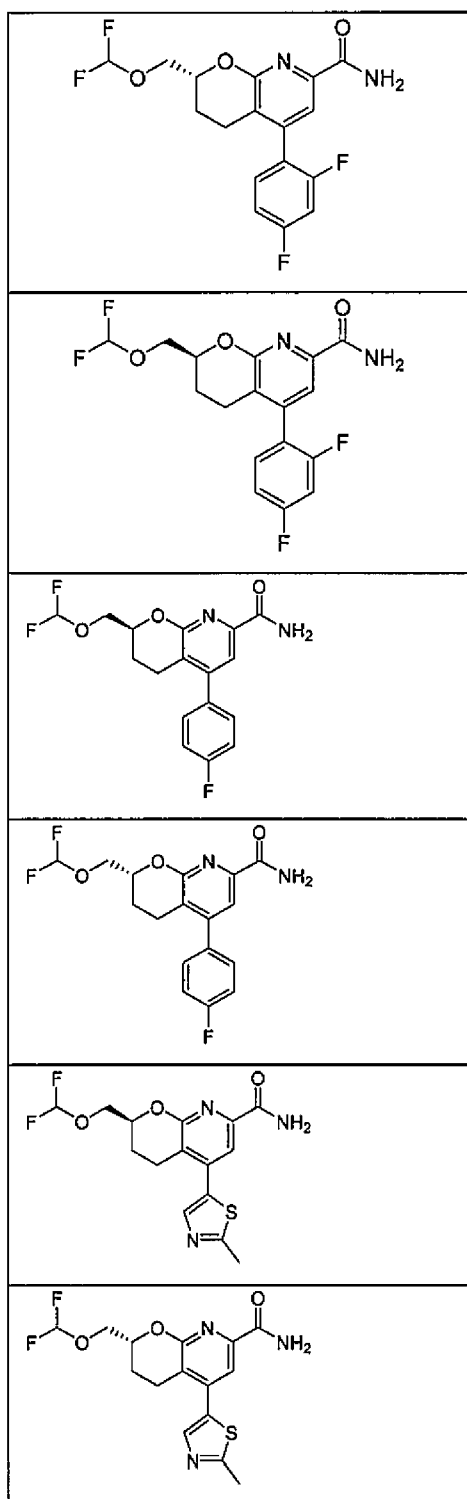
如請求項1之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物係選自由以下組成之群：

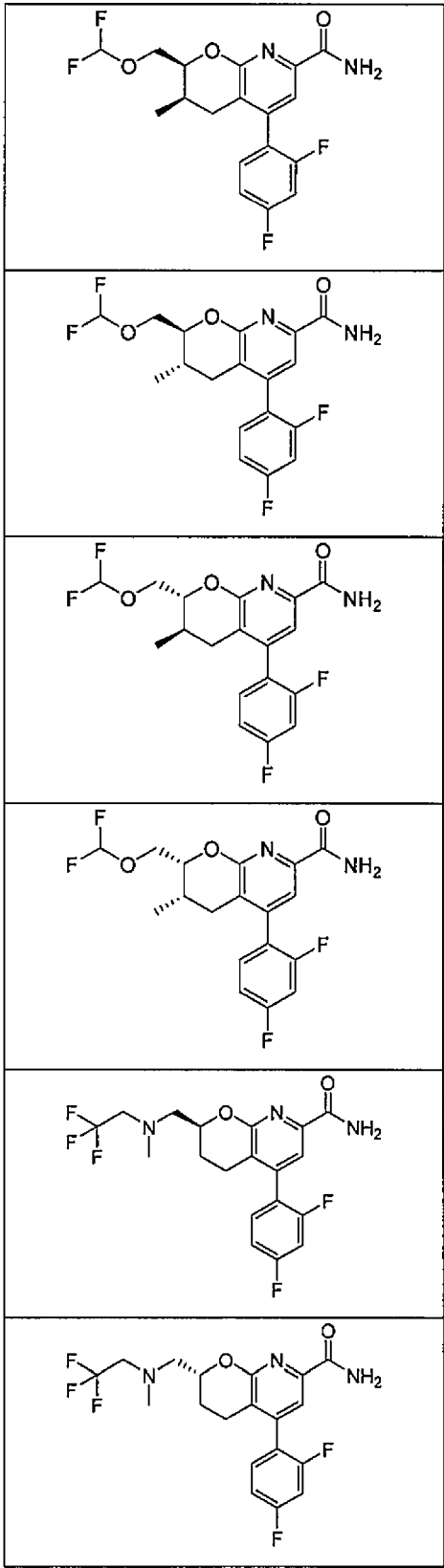
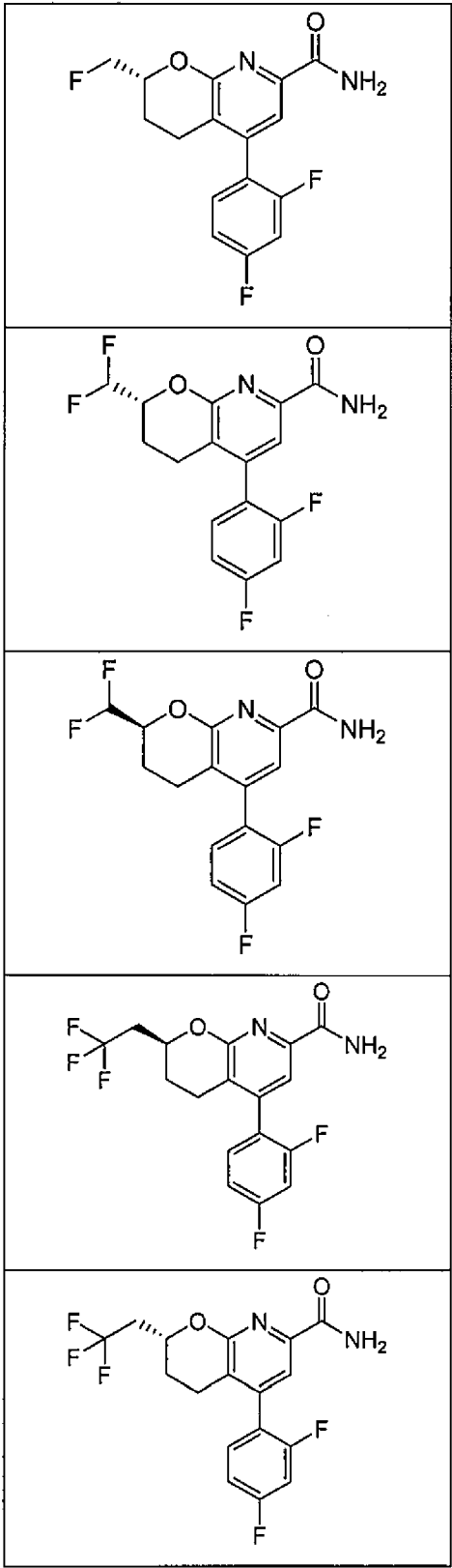


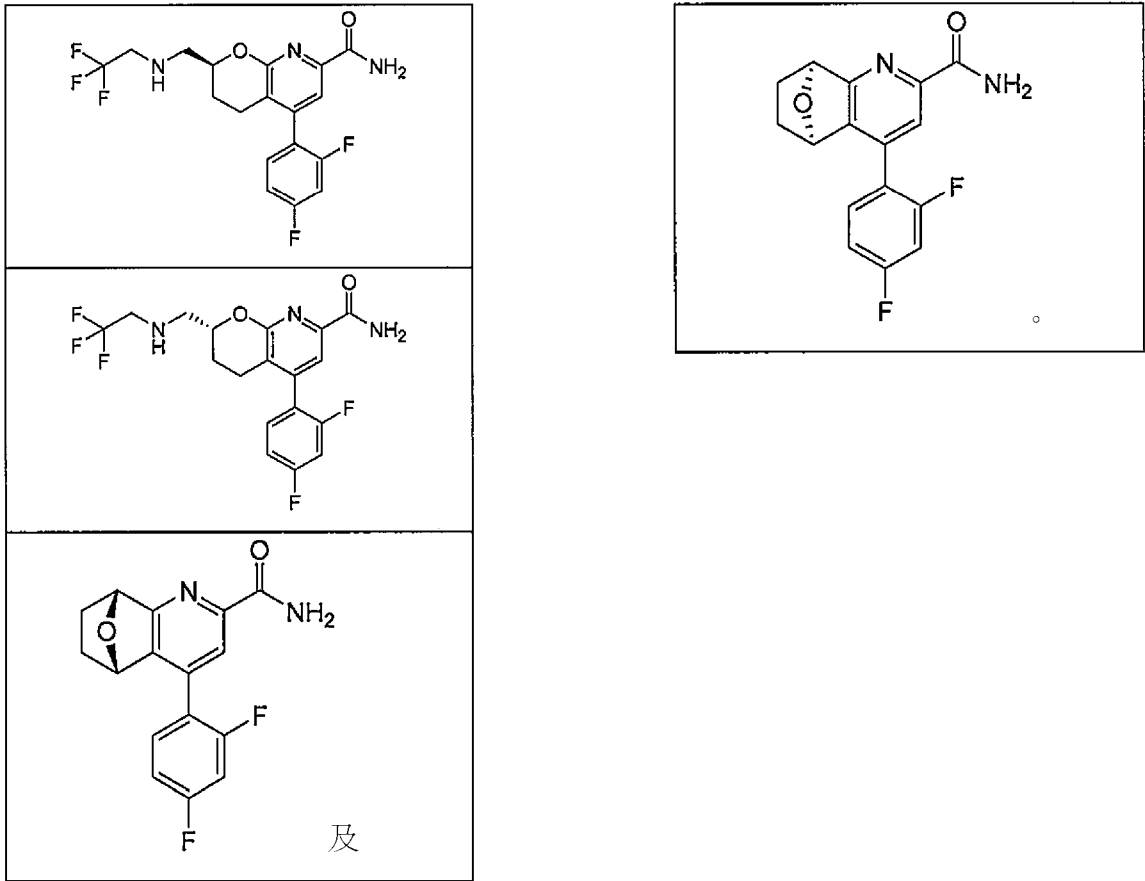






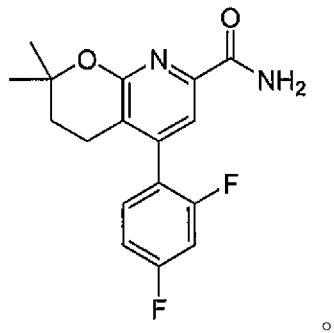






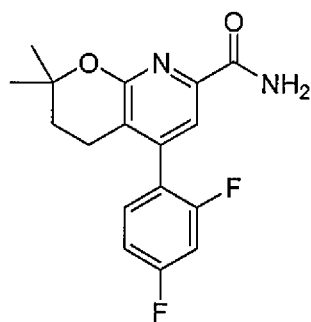
【請求項12】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



【請求項13】

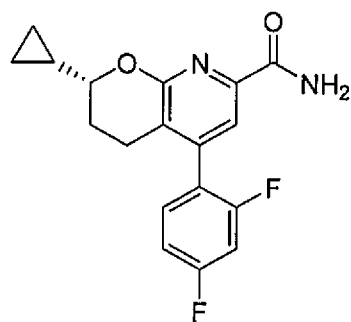
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

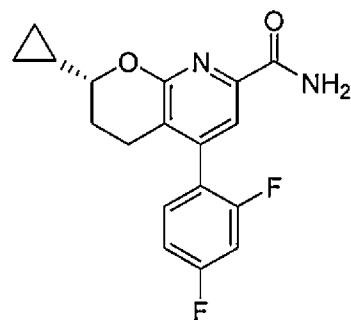
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



。

【請求項15】

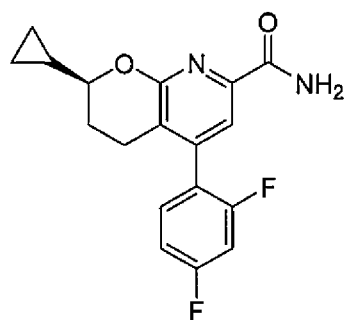
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

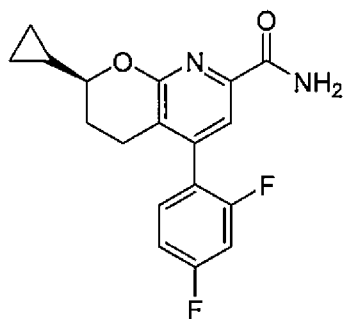
【請求項16】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



【請求項17】

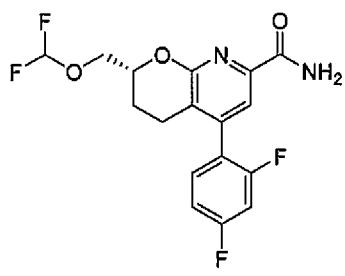
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

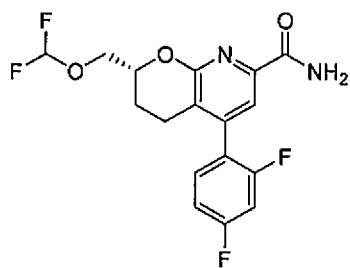
【請求項18】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



【請求項19】

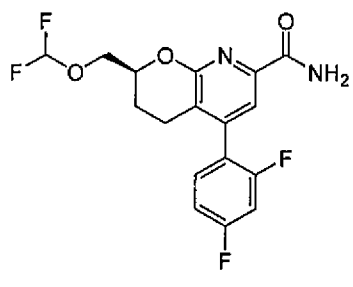
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

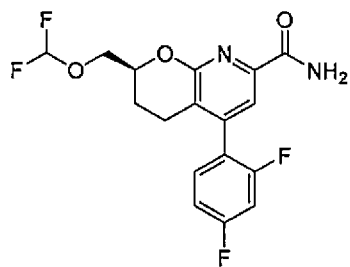
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



。

【請求項21】

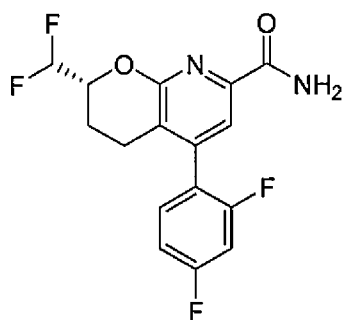
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

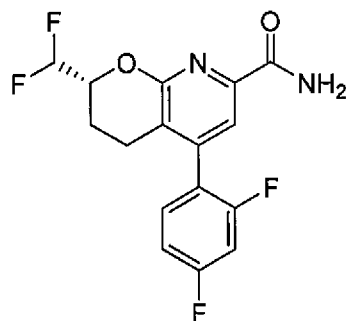
【請求項22】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



【請求項23】

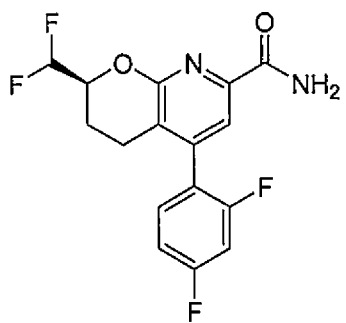
如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

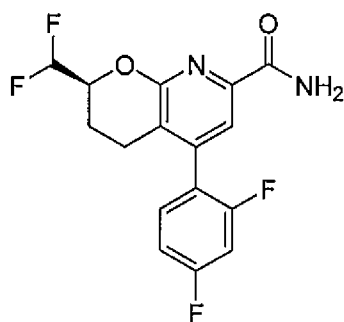
【請求項24】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



【請求項25】

如請求項10之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係：



之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至12、14、16、18、20、22及24中任一項之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項27】

一種組合，其包含如請求項1至12、14、16、18、20、22及24中任一項之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及一種、兩種、三種或更多種其他治療劑。

【請求項28】

如請求項27之組合，其中該一種、兩種、三種或更多種其他治療劑包含多奈哌齊。

【請求項29】

一種如請求項1至12、14、16、18、20、22及24中任一項之化合物或其立體異構體或該化合物或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製備用於治療阿茲海默氏症、輕度認知障礙、精神分裂症、情感疾患或睡眠疾患之藥物。

【請求項第30】

如請求項29之用途，其中該藥物係用於治療阿茲海默氏症。

【請求項31】

如請求項29之用途，其中該藥物係用於治療憂鬱症。

【請求項32】

如請求項30之用途，其中該藥物進一步包含多奈哌齊或與多奈哌齊併用。