202339737

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202339737 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112103171 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/26 美國 63/303,368
2022/12/23 美國 63/435,212
2023/01/26 世界智慧財產權組織 PCT/US23/11659

(71)申請人：美商譚格醫療公司 (美國) TANGO THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：可特瑞爾 凱文 M COTTRELL, KEVIN M. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；李協書

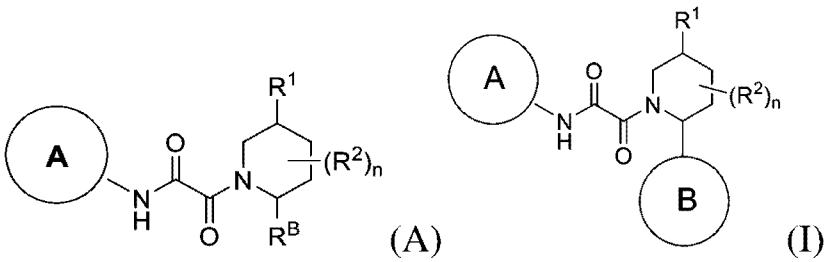
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：83 項 圖式數：0 共 1236 頁

(54)名稱

化合物及使用方法

(57)摘要

提供了式(A)及式(I)之化合物：

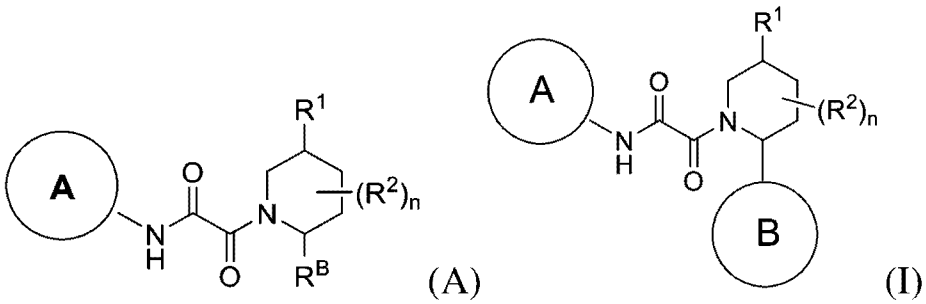


(A) (I)

，

及其醫藥學上可接受之鹽，及其醫藥組合物、製備方法及治療方法；其中環 A、R^B、環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

Provided are compounds of Formula (A) and Formula (I):

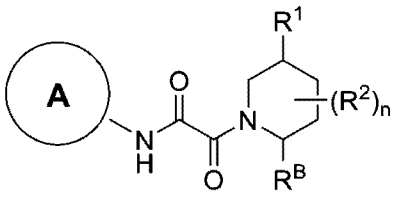


(A) (I)

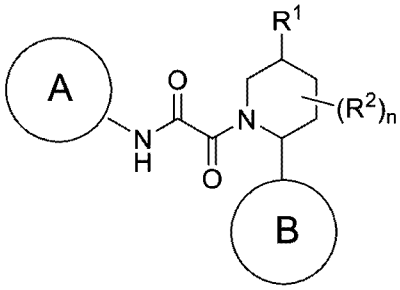
，

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions, processes of preparing and methods of treating thereof; wherein Ring A, R^B, Ring B, R^1, $R^2$and n are as defined in any of the embodiments described herein.

特徵化學式：



式(A)；



式(I)；

202339757
專利案號：112103171

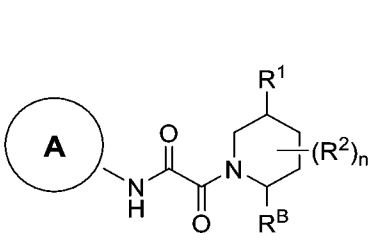
【發明摘要】

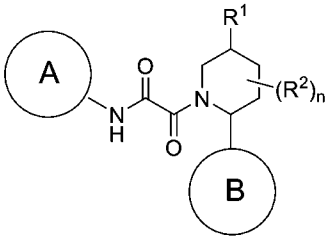
【中文發明名稱】化合物及使用方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【中文】

提供了式(A)及式(I)之化合物：

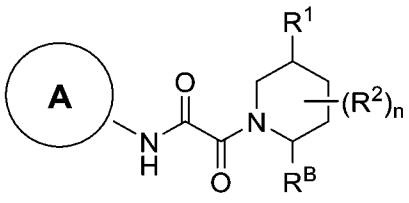

(A)

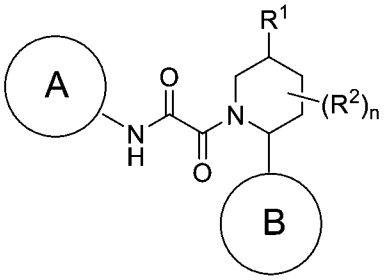

(I)，

及其醫藥學上可接受之鹽，及其醫藥組合物、製備方法及治療方法；其中環 A、R^B、環 B、R^1、R^2及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【英文】

Provided are compounds of Formula (A) and Formula (I):


(A)


(I),

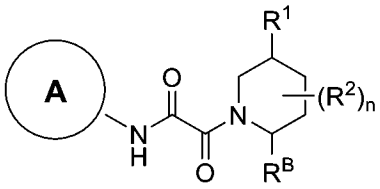
and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions, processes of preparing and methods of treating thereof; wherein Ring A, R^B, Ring B, R^1, R^2 and n are as defined in any of the embodiments described herein.

【指定代表圖】無

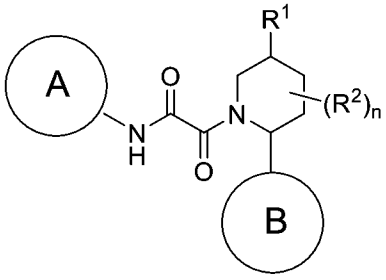
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(A)；



式(I)；

【發明說明書】

【中文發明名稱】化合物及使用方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】　本文提供了化合物及其組合物及方法。在一些實施例中，提供了用於抑制蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (PRMT5)之化合物。在一些實施例中，提供了用於治療疾病或病症諸如癌症之方法。

【先前技術】

【0002】　蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (PRMT5)係一種 II 型精胺酸甲基轉移酶，調節基本細胞功能，包括調節細胞週期進程、細胞凋亡及 DNA 損傷反應(Koh, C. *等人*, *Curr Mol Bio Rep* 2015；Wu *等人*, *Nat Rev Drug Discovery* 2021)。MTAP 係甲硫胺酸回收途徑中之關鍵酶，該途徑係自多胺合成產物甲硫腺苷(MTA)中回收甲硫胺酸之六步製程。MTAP 之喪失導致其受質 MTA 積累，該受質已經描述為充當 SAM 競爭性 PRMT5 抑制劑(Kruykov 等人, 2016；Marjon 等人, 2016；及 Markarov 等人, 2016)。來自使用 shRNA 之全基因體遺傳擾動篩選之資料表明 PRMT5 活性有選擇性要求，特別為 *MTAP* 缺失性癌細胞株中(Kruykov 等人, 2016；Marjon 等人, 2016；及 Markarov 等人, 2016)。有人提出，此等細胞株中由 *MTAP* 缺失引起之 MTA 積累會部分抑制 PRMT5，從而使彼等細胞對額外 PRMT5 抑制選擇性敏感。

【0003】　藉由以 MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式方式結合或以 MTA 協同結合方式結合來利用 MTA 積累之 PRMT5 抑制劑可能對 MTAP 缺失性腫瘤細胞表現出選擇性。目前正在探索一些 PRMT5 抑制劑之治療用途(例如，用於治療癌症)，但目前尚無對 MTAP 缺失性癌細胞株表現出選擇性之此類 PRMT5 療法獲得美國食品及藥物管理局批准。

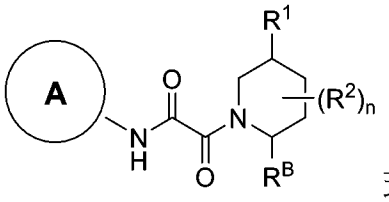
【0004】　因此，需要用於治療疾病諸如癌症之 PRMT5 抑制劑。

【發明內容】

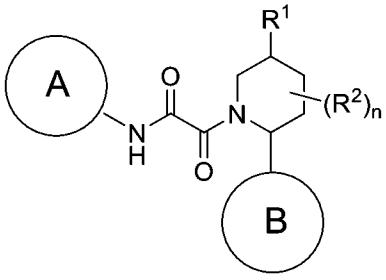
【0005】　在一個實施例中，提供了一種式(I)或式(A)之化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：



式(A)；



式(I)；

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

R^B 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{al}、–$N(R^{al})_2$、–$C(=O)R^{al}$、–$C(=O)OR^{al}$、–$NR^{al}C(=O)R^{al}$、–$NR^{al}C(=O)OR^{al}$、–$C(=O)N(R^{al})_2$、–$OC(=O)N(R^{al})_2$、–$S(=O)R^{al}$、–$S(=O)_2R^{al}$、–SR^{al}、–$S(=O)(=NR^{al})R^{al}$、–$NR^{al}S(=O)_2R^{al}$ 及–$S(=O)_2N(R^{al})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

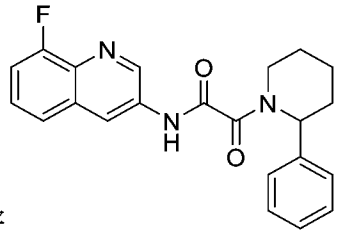
n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為：

(i) 當該化合物為式(A)化合物時，環 A 係經由 2 個碳原子與 5 員雜芳基稠合之 3-

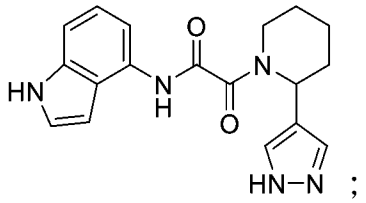
吡啶；且

(ii) 該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



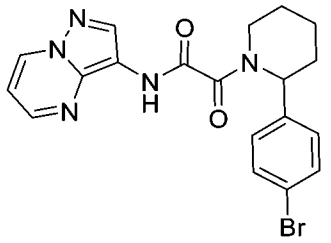
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺



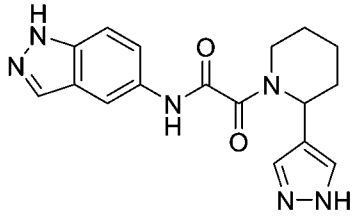
；

c. 2-(2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙醯胺



；

d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺



。

【0006】 在一個實施例中，提供了一種醫藥組合物，其包含如本文所述之任何實施例中所定義之式(A)或式(I)至(III7a)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。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含第二治療劑。

【0007】 在一個實施例中，提供了一種治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的方法，該方法藉由向個體投與有效量(*例如*，治療有效量)之如本文所述之任何實施例中所定義的式(A)及式(I)至(III7a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽 或其醫藥學上可接受之組合物。在一些實施例中，化合物或組合物與第

二治療劑組合投與。

【0008】　在一個實施例中，提供了一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準，其中該 MTA 水準可以直接評估(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS 評估)或間接評估(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接評估)；

b) 將該測試樣品與參考進行比較，其中與該參考相比，該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該個體中之癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之該個體投與有效量(*例如*，治療有效量)之如本文所定義之式(A)或式(I)至(III7a)化合物或其醫藥組合物。

【0009】　在一個實施例中，提供了如本文所述之任何實施例中所定義之式(A)或式(I)至(III7a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所述之醫藥學上可接受之組合物用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的用途。在一個實施例中，化合物或組合物經組態以與第二治療劑組合投與。

【0010】　在一個實施例中，提供了如本文所述之任何實施例中所定義之式(A)或式(I)至(III7a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所述之醫藥學上可接受之組合物，用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。在一個實施例中，化合物或組合物經組態以與第二治療劑組合投與。

【0011】　在一個實施例中，提供了如本文所述之任何實施例中所定義之式(A)或式(I)至(III7a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所述之醫藥學上可接受之組合物在製造用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的藥劑中的用途。在一個實施例中，藥劑經組態以與第二治療劑組合投與。

【實施方式】

【0012】　本申請案主張2022年1月26日申請之美國臨時申請案第63/303,368號及2022年12月23日申請之美國臨時申請案第63/435,212號之優先權，該等申請案以其全部內容且出於所有目的以引用方式併入本文。

【0013】　本文之揭示內容闡述了示範性方法、參數及類似者。然而，應當認識到，此類描述不旨在限制本揭示案之範疇，而係作為示範性實施例之描述提供。

【0014】　如本文一般性描述，提供作為可用於治療與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之增殖性病症(*例如*，癌症)之 MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑的化合物(*例如*，式(A)及式(I)至(III7a)化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0015】　在一些實施例中，提供作為可用於治療與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之增殖性病症(*例如*，癌症)之MTA反競爭性、非競爭性或混合模式PRMT5抑制劑或 MTA 協同結合劑的化合物(*例如*，式(A)及式(I)至(III7a)化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。

定義

【0016】　如本揭示案中所用，除非另有明確說明或在使用它們的上下文中另有說明，否則以下詞語及片語通常旨在具有如下所述之含義。

MTAP

【0017】　「MTAP」在本文中係指甲硫腺苷磷酸化酶，其係甲硫胺酸補救途徑中之一種酶，亦稱為 S-甲基-5'-硫腺苷磷酸化酶；亦稱為 BDMF；DMSFH；DMSMFH；LGMBF；MSAP；及 c86fus。外部 ID：

OMIM：156540 MGI：1914152 HomoloGene：1838 chEMBL：4941 GeneCards：MTAP Gene；Entrez 4507；RefSeq (mRNA)：NM_002451；位置：Chr 9: 21.8–21.93 Mb。「野生型」MTAP 意指由 NM_002451 編碼或具有相同胺基酸序列(NP_002442)。(Schmid 等人 *Oncogene* 2000, 19, 第 5747-54 頁)。

【0018】　如本文所用，術語「MTAP 缺乏(MTAP-deficient)」、「MTAP 缺乏

(MTAP-deficiency)」、「MTAP 無效(MTAP-null)」及類似者係指細胞(包括但不限於癌細胞、細胞株、組織、組織類型、腫瘤等)相對於對照(*例如*參考或正常或非癌細胞)具有 MTAP 之轉譯後修飾、產生、表現、水準、穩定性及/或活性的顯著降低。該降低可係至少約 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。在一些實施例中，該降低係至少 20%。在一些實施例中，該降低係至少 50%。關於一或多個細胞等之術語「MTAP 缺乏及/或 MTA 積累(MTAP-deficient and/or MTA accumulating)」、「MTAP 缺乏及/或 MTA 積累(MTAP-deficient and/or MTA-accumulating)」、「MTAP 缺乏及/或 MTA 上調(MTAP deficient and/or MTA upregulated)」及類似者表示該細胞或該等細胞等缺乏 MTAP 及/或過量產生或積累 MTA。MTAP 缺乏細胞包括其中 MTAP 基因已發生突變、缺失或轉錄沉默之細胞。作為一非限制性實例，MTAP 缺乏細胞可以具有純合缺失。MTAP 減弱並不致命。在一些實施例中，MTAP 缺乏細胞亦係 CDKN2A 缺乏細胞。可以使用此項技術中已知之任何試劑或技術偵測 MTAP 缺乏，例如：使用抗 MTAP 抗體之免疫組織化學，及/或基因體定序，及/或使用至少一種探針或引物之核酸雜交及/或擴增，該探針或引物包含 MTAP 序列之至少 12 個連續核苷酸(nt)之序列，其中引物不長於約 30 nt。

【0019】　「MTAP 缺乏相關(MTAP-deficiency-related)」或「MTAP 缺乏(MTAP-deficiency)」或「MTAP 缺乏(MTAP deficient)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)或「與 MTAP 缺乏相關之(associated with MTAP deficiency)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)或「以 MTAP 缺乏為特徵之(characterized by MTAP deficiency)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)及類似者係指其中大量細胞係 MTAP 缺乏細胞之疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)。例如，在 MTAP 缺乏相關疾病中，一或多種疾病細胞可具有顯著降低之 MTAP 轉譯後修飾、產生、表現、水準、穩定性及/或活性。MTAP 缺乏相關疾病之實例包括但不限於癌症，包括但不限於：神經膠

質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。在患有 MTAP 缺乏相關疾病之患者中，一些疾病細胞(*例如*，癌細胞)可能缺乏 MTAP 而其他細胞則不缺乏。同樣，一些疾病細胞可能會積累 MTA，而其他細胞則不會。

【0020】　因此，本揭示案涵蓋涉及此等組織或任何其他組織之疾病的治療方法，其中 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累細胞之增殖可以藉由投與 PRMT5 抑制劑來抑制。

【0021】　一些缺乏 MTAP 之癌細胞亦缺乏 CDKN2A；CDKN2A 基因或其產物之轉譯後修飾、產生、表現、水準、穩定性及/或活性在此等細胞中降低。MTAP 及 CDKN2A 之基因在染色體 9p21 上非常接近；MTAP 位於 CDKN2A 端粒大約 100 kb 處。許多癌細胞類型都存在 CDKN2A/MTAP 喪失(兩種基因均喪失)。因此，在一些實施例中，缺乏 MTAP 之細胞亦缺乏 CDKN2A。

MTA 及 MTA 積累

【0022】　「MTA」意指 PRMT5 抑制劑，亦稱為甲基-硫腺苷、S-甲基-5'-硫腺苷、[5'脫氧-5'-(甲硫基)-fl-D-呋喃核糖基]腺嘌呤、5'-甲基-硫腺苷、5'-脫氧 5'-甲硫腺苷及類似者。MTA 選擇性地抑制 PRMT5 甲基轉移酶活性。MTA 係唯一已知的 MTAP 分解代謝受質。術語「MTA 積累(MTA accumulating)」、「MTA 過量產生(MTA overproducing)」、「MTA 上調(MTA upregulated)」及類似者係指細胞(包括但不限於癌細胞、細胞株、組織、組織類型、腫瘤等)具有顯著增加之 MTA 產生、水準及/或穩定性。MTA 積累細胞包括如下細胞，其中該等細胞包含比正

常細胞或非癌細胞高至少約 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或大於 100%之 MTA 產生、水準及/或穩定性。在一些實施例中，MTA 積累細胞包括如下細胞，其中該等細胞包含比正常細胞或非癌細胞高至少 20%之 MTA 產生、水準及/或穩定性。在一些實施例中，MTA 積累細胞包括如下細胞，其中該等細胞包含比正常細胞或非癌細胞高至少 50%之 MTA 產生、水準及/或穩定性。可以使用此項技術中已知之任何方法來測定測試樣品(*例如*正在測試 MTA 積累之細胞諸如癌細胞)及參考樣品以及其他細胞、組織、樣品等中之 MTA 積累。作為非限制性實例，此類用於偵測 MTA 之方法包括液相層析-電灑游離-串聯質譜法(LC-ESI-MS/MS)，如 Stevens 等人 *J. Chromatogr. A.* 2010, 1217, 第 3282-3288 頁；及 Kirovski 等人 *Am. J. Pathol.* 2011, 178, 第 1145-1152 頁；及其中所引用之參考文獻中所述。MTAP 喪失與 MTA 積累相關(Williams-Ashman 等人 *Biochem. Pharm*. 1982, 31, 第 277-288 頁；及 Limm 等人 *Eur. J. Cancer.* 2013, 49, 第 6 期。

【0023】 「MTA 積累相關(MTA-accumulation-related)」、「MTA 積累(MTA-accumulation)」、「MTA 積累(MTA-accumulating)」、「MTA 過量產生(MTA overproducing)」、「MTA 上調(MTA upregulated)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)或「與 MTAP 積累相關之(associated with MTA accumulation)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)或「以 MTAP 積累為特徵之(characterized by MTA accumulation)」疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)及類似者係指其中大量細胞係 MTAP 積累細胞之疾病(例如增殖性疾病，*例如*癌症)。MTA 積累疾病之實例包括但不限於癌症，包括但不限於：神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤

(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。在患有 MTAP 缺乏相關疾病之患者中，一些疾病細胞(*例如*，癌細胞)可能缺乏 MTAP 而其他細胞則不缺乏。

【0024】 在患有或已經診斷為患有 MTA 積累疾病之患者中，一些細胞可能會積累 MTA 而其他細胞則不會。

【0025】 藉由使用與 MTA 反競爭性結合 PRMT5 之抑制劑，可以達成正常細胞及 MTAP 缺失/MTA 積累細胞之間的治療窗口之增加。如本文所用，「反競爭性結合(uncompetitive binding)」及「反競爭性抑制(uncompetitive inhibition)」及「協同結合(cooperative binding)」及「協同抑制(cooperative inhibition)」(*例如*，MTA 反競爭性結合、MTA 反競爭性抑制、MTA 協同結合、MTA 協同抑制)係指抑制劑與蛋白質(*例如*，PRMT5)在輔因子(*例如*，MTA)存在下之結合相對於在輔因子不存在時相同抑制劑之結合有所增加。此項技術中已知之 PRMT5 抑制劑通常係 SAM (S-腺苷甲硫胺酸)反競爭性或 SAM 競爭性的。由於 SAM 在野生型及 MTAP 無效細胞中之濃度相似，因此預期此等抑制劑對兩種細胞類型之結合效力相似。相比之下，MTA 協同(及 SAM 競爭性或相對於 SAM 與 MTA 表現出增強之協同性)抑制劑在高濃度 MTA 存在下會以明顯更大的效力結合，並因此會導致相對於正常細胞優先抑制 MTA 積累細胞之 PRMT5。

【0026】 如本文進一步描述，癌細胞、癌症類型或患有癌症之個體若*例如*因其 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累特性而使其適於用 PRMT5 抑制劑治療，則係「PRMT5 抑制劑敏感的」、「對用 PRMT5 抑制劑治療敏感」、「對 PRMT5 治療抑制敏感」或以類似術語描述。

PRMT5

【0027】 如本文所用，「PRMT5」係基因或蛋白質蛋白精胺酸甲基轉移酶 5，

亦稱為 HRMT1L5；IBP72；JBP1；SKB1；或 SKB1H 外部 ID：OMIM：604045，MGI：1351645，HomoloGene：4454，ChEMBL：1795116，GeneCards：PRMT5 Gene；EC 編號 2.1.1.125。Ensembl ENSG00000100462；UniProt O14744；Entrez Gene ID：10419；RefSeq (mRNA)：NM_001039619。小鼠同系物係 NM_013768。

【0028】 甲基轉移酶諸如 PRMT5 催化一至三個甲基自輔因子 S-腺苷甲硫胺酸(亦稱為 SAM 或 AdoMet)轉移至組蛋白之離胺酸或精胺酸殘基。精胺酸甲基化由人體中之 9 種不同蛋白精胺酸甲基轉移酶(PRMT)進行。存在三種類型之甲基精胺酸物質：(1)單甲基精胺酸(MMA)；(2)不對稱二甲基精胺酸(ADMA)，其由 I 型甲基轉移酶(PRMT1、PRMT2、PRMT3、CARM1、PRMT6 及 PRMT8)產生；及(3)對稱二甲基精胺酸(SDMA)，其由 II 型甲基轉移酶(PRMT5 及 PRMT7)產生。PRMT1 及 PRMT5 分別係主要的不對稱及對稱精胺酸甲基轉移酶。PRMT5 促進組蛋白在 H3R8 及 H4R3 (H4R3me2)處之對稱二甲基化。H4R3 之對稱甲基化與轉錄阻遏相關，且可以充當 DNMT3A 之結合位點。PRMT5 喪失導致 DNMT3A 結合及基因活化減少。腫瘤抑制基因 ST7 及趨化介素 RNATES、IP10、CXCL11 經 PRMT5 靶向並沉默。WO 2011/079236。

【0029】 附加受質包括 E2F1、p53、EGFR 及 CRAF。PRMT5 係多蛋白複合物之一部分，該複合物包含 G1/S 轉換期間之共調節因子 WDR77 (亦稱為 MEP50，其為 CDK4 受質)。磷酸化增加 PRMT5/WDR77 活性。WDR77 係複合物之非催化組分，並介導與結合配偶體及受質之相互作用。PRMT5 亦可以相互排斥方式與 pICIn 或 RioK1 轉接蛋白相互作用，以調節複合物組成及受質特異性。

【0030】 PRMT5 在與許多複合物相互作用時藉由精胺酸甲基化對其受質產生正面或負面影響，並參與多種細胞進程，包括 RNA 加工、訊息傳導、轉錄調

節及生殖細胞發育。PRMT5 係調節 eIF4E 表現及 p53 轉譯之主要促存活因子。PRMT5 觸發 p53 依賴性細胞凋亡，並使各種癌細胞對腫瘤壞死因子(TNF)相關性凋亡誘導配體(TRAIL)敏感，而不影響非轉化細胞中之 TRAIL 抗性。

【0031】 術語「PRMT5 抑制劑」係指能夠抑制 PRMT5 之產生、水準、活性、表現或存在之任何化合物。作為非限制性實例，此等化合物包括任何抑制基因之轉錄、RNA 之成熟、mRNA 之轉譯、蛋白質之轉譯後修飾、蛋白質之酶活性、蛋白質與受質之相互作用等的化合物。該術語亦係指藉由活性位點之 ATP 競爭性抑制、蛋白質結構之變構調節、蛋白質-蛋白質相互作用之破壞，或藉由抑制 PRMT5 蛋白之轉錄、轉譯、轉譯後修飾或穩定性來抑制 PRMT5 蛋白細胞功能之任何劑。

【0032】 在一些實施例中，PRMT5 抑制劑與同 PRMT5 相互作用且係 PRMT5 功能所必需之另一種化合物、蛋白質或其他分子競爭。

【0033】 作為一非限制性實例，PRMT5 抑制劑可以與輔因子 S-腺苷甲硫胺酸(亦稱為 SAM 或 AdoMet)競爭。

【0034】 在一些實施例中，PRMT5 抑制劑與 MTA 反競爭。在一些實施例中，PRMT5 抑制劑與 MTA 反競爭且與 SAM 競爭。

【0035】 在一些實施例中，PRMT5 抑制劑與 MTA 反競爭且與 SAM 反競爭但相對於 SAM 複合物以更高程度之效力結合 MTA 複合物。

化學定義

【0036】 具體官能基及化學術語之定義在下文更詳細地描述。化學元素根據元素週期表, CAS 版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第 75 版內頁確定，且具體官能基通常如其中所述定義。另外，有機化學之一般原則以及具體官能部分及反應性描述於 Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, John

Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第 3 版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0037】 本文所述之化合物可以包含一或多個不對稱中心，因此可以各種異構形式存在，*例如*鏡像異構物及/或非鏡像異構物。例如，本文所述之化合物可係個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物之形式，或者可係立體異構物混合物之形式，包括外消旋混合物及富含一或多種立體異構物之混合物。異構物可以藉由熟悉此項技藝者已知之方法自混合物中分離，該等方法包括掌性高壓液相層析法(HPLC)及掌性鹽之形成及結晶；或者較佳異構物可以藉由不對稱合成來製備。參見例如 Jacques *等人*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen *等人*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962)；及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第 268 頁 (E.L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。另外涵蓋本文描述為實質上不含其他異構物之個別異構物及替代地描述為各種異構物之混合物的化合物。

【0038】 如本文所用，組合物之「鏡像異構物超量」 (「e.e.」)或「%鏡像異構物超量」(「%e.e.」)係指存在於該組合物中之一種鏡像異構物相對於另一種鏡像異構物的超量。例如，組合物可含有 90%之一種鏡像異構物，*例如* S 鏡像異構物，及 10%另一種鏡像異構物，*亦即* R 鏡像異構物。

e.e. = (90-10)/100 = 80%。

【0039】 因此，含有 90%之一種鏡像異構物及 10%之另一種鏡像異構物的組合物被認為具有 80%之鏡像異構物超量。

【0040】 如本文所用，組合物之「非鏡像異構物超量」 (「d.e.」)或「%非鏡像異構物超量」 (「%d.e.」)係指存在於該組合物中之一種非鏡像異構物相對於

一或多種不同非鏡像異構物的超量。例如，組合物可以含有 90%之一種非鏡像異構物及 10%之一或多種不同的非鏡像異構物。

d.e. = (90-10)/100 = 80%。

【0041】 因此，含有 90%之一種非鏡像異構物及 10%之一或多種不同的非鏡像異構物的組合物被認為具有 80%之非鏡像異構物超量。

【0042】 在替代性實施例中，本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。例如，氫可係 ^{2}H (D 或氘)或 ^{3}H (T 或氚)；例如，碳可係 ^{13}C 或 ^{14}C；例如，氧可係 ^{18}O；例如，氮可係 ^{15}N，及類似者。在其他實施例中，特定同位素(*例如* ^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O 或 ^{15}N)可表示佔據化合物之特定位點之元素的總同位素豐度的至少 1%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%或至少 99.9%。

【0043】 在一式中，〰係單鍵，其中未指定與該單鍵直接連接之部分的立體化學。

【0044】 當列出值之範圍時，預期涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例如，「C_{1-6}烷基」預期涵蓋 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及 C_{5-6}烷基。

【0045】 亦應理解，當本文描述時，下文所定義之任何部分可經多種取代基取代，且相應定義旨在包括如下文所列出之範圍內之此類經取代部分。除非另外說明，否則術語「經取代」如下文所陳述地定義。應進一步理解，術語「基團(group)」及「基團(radical)」當在本文中使用時可被認為係可互換的。冠詞「一(a/an)」可在本文中用於指一或多於一(*亦即* 至少一)個該冠詞之語法對象。作為實例，「一類似物」意指一種類似物或多於一種類似物。

【0046】 術語「不飽和鍵」係指雙鍵或參鍵。

【0047】　術語「不飽和」或「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之部分。

【0048】　術語「飽和」係指不含有雙鍵或參鍵之部分，*亦即*該部分僅含有單鍵。

【0049】　將後綴「伸-」連接至基團表示該基團係二價部分，*例如*，伸烷基係烷基之二價部分，伸烯基係烯基之二價部分，伸炔基係炔基之二價部分，伸雜烷基係雜烷基之二價部分，伸雜烯基係雜烯基之二價部分，伸雜炔基係雜炔基之二價部分，伸碳環基係碳環基之二價部分，伸雜環基係雜環基之二價部分，伸芳基係芳基之二價部分，且伸雜芳基係雜芳基之二價部分。

【0050】　術語「疊氮基」係指基團$–N_3$。

【0051】　「脂族」係指如本文所定義之烷基、烯基、炔基或碳環基。

【0052】　「環烷基烷基」係指其中烷基經環烷基取代之烷基。典型環烷基烷基包括但不限於環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、環辛基甲基、環丙基乙基、環丁基乙基、環戊基乙基、環己基乙基、環庚基乙基及環辛基乙基及類似者。

【0053】　「雜環基烷基」係指如下烷基，其中烷基經雜環基(*例如*含有 1、2 或 3 個選自 N、O、S 及其氧化形式之雜原子之 3-10 員雜環基)取代。在一些實施例中，雜環基烷基係 C_{1-2} 烷基-雜環基(*例如*$–CH_2$-雜環基、$–CH_2CH_2$-雜環基、$–CH(CH_3)$-雜環基)。在一些實施例中，雜環基烷基係$–CH_2$-雜環基。典型雜環基烷基包括但不限於四氫呋喃基甲基、四氫哌喃基甲基、吡咯啶基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡咯啶基乙基、哌啶基乙基、哌嗪基乙基、嗎啉基乙基及類似者。

【0054】　「芳烷基」或「芳基烷基」係如本文所定義之烷基及芳基之子集，且係指經芳基(*例如* C_6-C_{10} 芳基)取代之烷基。在一些實施例中，芳基烷基係 C_{1-2} 烷

基-芳基(*例如*–CH_2-芳基、–CH_2CH_2-芳基、–$CH(CH_3)$-芳基)。在一些實施例中，芳基烷基係–CH_2-芳基(*例如*–CH_2-苯基、–CH_2-萘基)。

【0055】 「烷基」係指具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基之基團(「C_{1-20}烷基」或「C_1-C_{20}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 12 個碳原子(「C_{1-12}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 10 個碳原子(「C_{1-10}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 9 個碳原子(「C_{1-9}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 8 個碳原子(「C_{1-8}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 7 個碳原子(「C_{1-7}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個碳原子(「C_{1-6}烷基」，在本文中亦稱為「低級烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 5 個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 4 個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 2 個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 2 至 6 個碳原子(「C_{2-6}烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、*三級*丁基(C_4)、二級丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3–戊基(C_5)、戊烷基(C_5)、新戊基(C_5)、3–甲基–2–丁烷基(C_5)、三級戊烷基(C_5)及正己基(C_6)。烷基之附加實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及類似者。除非另外指明，否則烷基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基；*例如*，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基係未經取代之 C_{1-10}烷基(*例如*–CH_3)。在某些實施例中，烷基係經取代之 C_{1-10}烷基。常見烷基縮寫包括 Me (–CH_3)、Et (–CH_2CH_3)、^{i}Pr (–$CH(CH_3)_2$)、^{n}Pr (–$CH_2CH_2CH_3$)、^{n}Bu (–$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或 ^{i}Bu (–$CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0056】 「伸烷基」係指其中兩個氫經移除以提供二價基團且可係經取代或未經取代的烷基。未經取代之伸烷基包括但不限於亞甲基(–CH_2-)、伸乙基(–

CH_2CH_2-)、伸丙基(–$CH_2CH_2CH_2$-)、伸丁基(–$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、伸戊基(–$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、伸己基(–$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及類似者。示範性經取代之伸烷基(*例如*經一或多個烷基(甲基)基團取代)包括但不限於經取代之亞甲基(–$CH(CH_3)$-、(–$C(CH_3)_2$-)、經取代之伸乙基(–$CH(CH_3)CH_2$-、–$CH_2CH(CH_3)$-、–$C(CH_3)_2CH_2$-、–$CH_2C(CH_3)_2$-)、經取代之伸丙基(–$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、–$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、–$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、–$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、–$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、–$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-)及類似者。當為特定伸烷基提供一定範圍或數目之碳原子時，應理解該範圍或數目係指線性碳二價鏈中之碳之範圍或數目。伸烷基可係經一或多個如本文所述之取代基取代或未經取代。

【0057】　「烯基」係指具有 2 至 20 個碳原子、一或多個碳碳雙鍵(*例如* 1、2、3 或 4 個碳碳雙鍵)及視情況一或多個碳碳參鍵(*例如* 1、2、3 或 4 個碳碳參鍵)之直鏈或支鏈烴基之基團(「$C_{2–20}$烯基」)。在某些實施例中，烯基不含有任何參鍵。在一些實施例中，烯基具有 2 至 10 個碳原子(「$C_{2–10}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 9 個碳原子(「$C_{2–9}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 8 個碳原子(「$C_{2–8}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 7 個碳原子(「$C_{2–7}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 6 個碳原子(「$C_{2–6}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 5 個碳原子(「$C_{2–5}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 4 個碳原子(「$C_{2–4}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 3 個碳原子(「$C_{2–3}$烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 個碳原子(「C_2烯基」)。一或多個碳碳雙鍵可係內部的(諸如在 2–丁烯基中)或末端的(諸如在 1–丁烯基中)。$C_{2–4}$烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1–丙烯基(C_3)、2–丙烯基(C_3)、1–丁烯基(C_4)、2–丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及類似者。$C_{2–6}$烯基之實例包括上述 $C_{2–4}$烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及類似者。烯基之附加實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及類似者。除非另外指明，否則烯基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經

取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基，*例如*，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基係未經取代之 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，烯基係經取代之 C_{2-10} 烯基。

【0058】　「炔基」係指具有 2 至 20 個碳原子、一或多個碳碳參鍵(*例如* 1、2、3 或 4 個碳碳參鍵)及視情況一或多個碳碳雙鍵(*例如* 1、2、3 或 4 個碳碳雙鍵)之直鏈或支鏈烴基之基團(「C_{2-20} 炔基」)。在某些實施例中，炔基不含有任何雙鍵。在一些實施例中，炔基具有 2 至 10 個碳原子(「C_{2-10} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 9 個碳原子(「C_{2-9} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 8 個碳原子(「C_{2-8} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 7 個碳原子(「C_{2-7} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 6 個碳原子(「C_{2-6} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 5 個碳原子(「C_{2-5} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 4 個碳原子(「C_{2-4} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 至 3 個碳原子(「C_{2-3} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有 2 個碳原子(「C_2 炔基」)。一或多個碳–碳參鍵可係內部的(諸如在 2–丁炔基中)或末端的(諸如在 1–丁炔基中)。C_{2-4} 炔基之實例包括但不限於乙炔基(C_2)、1–丙炔基(C_3)、2–丙炔基(C_3)、1–丁炔基(C_4)、2–丁炔基(C_4)及類似者。C_{2-6} 烯基之實例包括上述 C_{2-4} 炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)及類似者。炔基之附加實例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)及類似者。除非另外指明，否則炔基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經取代(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基；*例如*，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基係未經取代之 C_{2-10} 炔基。在某些實施例中，炔基係經取代之 C_{2-10} 炔基。

【0059】　如本文所用，術語「雜烷基」係指如本文所定義之烷基，其在母體鏈內進一步包含 1 或多個(*例如* 1、2、3 或 4 個)雜原子(*例如*氧、硫、氮、硼、矽、磷)，其中該一或多個雜原子插入在母體碳鏈內之相鄰碳原子之間且/或一或多個

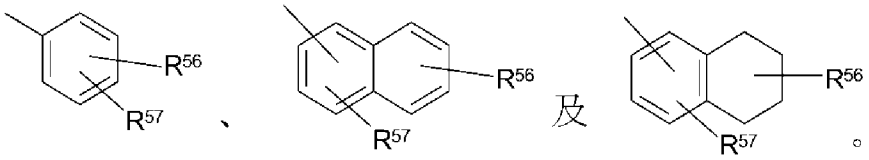
雜原子插入在碳原子與母體分子之間，*亦即*連接點之間。在某些實施例中，雜烷基係指具有 1 至 10 個碳原子及 1、2、3 或 4 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-10} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 9 個碳原子及 1、2、3 或 4 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-9} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 8 個碳原子及 1、2、3 或 4 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-8} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 7 個碳原子及 1、2、3 或 4 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-7} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 6 個碳原子及 1、2 或 3 個雜原子之基團(「雜 C_{1-6} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 5 個碳原子及 1 或 2 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-5} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 4 個碳原子及 1 或 2 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-4} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 3 個碳原子及 1 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-3} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 至 2 個碳原子及 1 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{1-2} 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 1 個碳原子及 1 個雜原子之飽和基團(「雜 C_1 烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有 2 至 6 個碳原子及 1 或 2 個雜原子之飽和基團(「雜 C_{2-6} 烷基」)。除非另外指明，否則雜烷基之各實例獨立地係未經取代(「未經取代之雜烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係未經取代之雜 C_{1-10} 烷基。在某些實施例中，雜烷基係經取代之雜 C_{1-10} 烷基。示範性雜烷基包括：$–CH_2OH$、$–CH_2OCH_3$、$–CH_2NH_2$、$–CH_2NH(CH_3)$、$–CH_2N(CH_3)_2$、$–CH_2CH_2OH$、$–CH_2CH_2OCH_3$、$–CH_2CH_2NH_2$、$–CH_2CH_2NH(CH_3)$、$–CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【0060】　「芳基」係指具有 6–14 個環碳原子及零個雜原子提供於芳族環系統中的單環或多環(*例如*雙環或三環) 4n+2 芳族環系統(*例如*具有 6、10 或 14 個在環陣列中共享之 π 電子)的基團(「C_{6-14} 芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C_6 芳基」；*例如*苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C_{10}

芳基」；*例如*萘基，諸如 1–萘基及 2–萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C_{14} 芳基」；*例如*蒽基)。「芳基」亦包括環系統，其中如上文所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中連接基團或連接點係處於芳基環上，且在此類實例中，碳原子數目繼續表示芳基環系統中之碳原子數目。具體地，芳基包括苯基、萘基、茚基及四氫萘基。除非另外指明，否則芳基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基係未經取代之 $C_{6–14}$ 芳基。在某些實施例中，芳基係經取代之 $C_{6–14}$ 芳基。

【0061】　在某些實施例中，芳基經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、C_1–C_8 烷基、C_1–C_8 鹵烷基、氰基、羥基、C_1–C_8 烷氧基及胺基。

【0062】　代表性經取代之芳基之實例包括以下



、　　及　　。

其中 R^{56} 及 R^{57} 中之一者可係氫且 R^{56} 及 R^{57} 中之至少一者各自獨立地選自 C_1–C_8 烷基、C_1–C_8 鹵烷基、4-10 員雜環基、烷醯基、C_1–C_8 烷氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、–$NR^{58}COR^{59}$、–$NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、–COO 烷基、–COO 芳基、–$CONR^{58}R^{59}$、–$CONR^{58}OR^{59}$、–$NR^{58}R^{59}$、–$SO_2NR^{58}R^{59}$、–S-烷基、–SO 烷基、–SO_2 烷基、–S 芳基、–SO 芳基、–SO_2 芳基；或者 R^{56} 及 R^{57} 可連接以形成視情況含有一或多個選自由 N、O 或 S 組成之群的雜原子之 5 至 8 個原子之環狀環(飽和或不飽和)。R^{60} 及 R^{61} 獨立地係氫、–C_1–C_8 烷基、–C_1–C_4 鹵烷基、–C_3–C_{10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、經取代之 C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基或經取代之 5-10 員雜芳基。

【0063】　「稠合芳基」係指與第二芳基或雜芳基環或與碳環基或雜環基環共有兩個環碳之芳基。

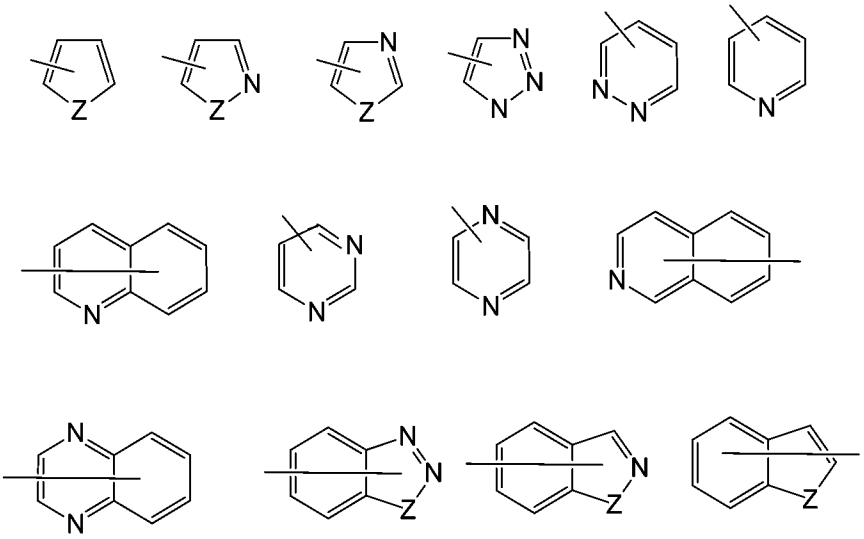
【0064】　「雜芳基」係指具有環碳原子及 1–4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5–10 員單環或雙環 4n+2 芳族環系統(*例如*具有 6 或 10 個在環陣列中共享之 π 電子)之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–10 員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，當化合價允許時，連接點可係碳或氮原子。雜芳基雙環系統可在一或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括環系統，其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中連接點係處於雜芳基環上，在此類情況下，除非另外指明，否則環成員數目繼續表示雜芳基環系統中之環成員數目。「雜芳基」亦包括環系統，其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合，其中連接點係處於芳基或雜芳基環上，且在此類情況下，環成員數目表示稠合(芳基/雜芳基)環系統中之環成員數目。其中一個環不含雜原子之雙環雜芳基(*例如*吲哚基、喹啉基、咔唑基及類似者)，連接點可處於任一環上，*亦即*攜帶雜原子之環(*例如* 2–吲哚基)或不含雜原子之環(*例如* 5–吲哚基)。

【0065】　在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5–10 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–10 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5–8 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–8 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5–6 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–6 員雜芳基」)。在一些實施例中，5–6 員雜芳基具有 1–3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5–6 員雜芳基具有 1–2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5–6 員雜芳基具有 1 個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外指明，否則雜芳基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施

例中，雜芳基係未經取代之 5–14 員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基係經取代之 5–14 員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-6 個環雜原子提供於芳族環系統中之雙環 8-12 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「8-12 員雙環雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-6 個環雜原子提供於芳族環系統中之 8-10 員雙環芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「8-10 員雙環雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-6 個環雜原子提供於芳族環系統中之 9-10 員雙環芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「9-10 員雙環雜芳基」)。除非另外指明，否則雜芳基之各實例獨立地係未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基係未經取代之 5-14 員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基係經取代之 5-14 員雜芳基。

【0066】　含有一個雜原子之示範性 5 員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之示範性 5 員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之示範性 5 員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之示範性 5 員雜芳基包括但不限於四唑基。含有一個雜原子之示範性 6 員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子之示範性 6 員雜芳基包括但不限於噠嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三個或四個雜原子之示範性 6 員雜芳基分別包括但不限於三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之示範性 7 員雜芳基包括但不限於氮呯基、噁呯基及噻呯基。示範性 5,6–雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。示範性 6,6–雙環雜芳基包括但不限於萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹噁啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

【0067】　代表性雜芳基之實例包括以下：



其中各 Z 選自羰基、N、NR^{65}、O 及 S；且 R^{65} 獨立地係氫、–C_1–C_8 烷基、C_3–C_{10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基。

【0068】　在本文所述之結構中，應理解，經由跨越二或更多個環之鍵連接至多環(*例如*雙環或三環)環烷基、雜環基、芳基或雜芳基的取代基意指該取代基可連接至各環中任何位置。

【0069】　「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」係「烷基」子集且係指經雜芳基(*例如*含有 1、2 或 3 個選自 O、N 及 S 及其氧化形式的雜原子之 5-10 員雜芳基)取代之烷基，其中連接點係處於烷基部分上。在一些實施例中，雜芳基烷基係 C_{1-2} 烷基-雜芳基(*例如*–CH_2-雜芳基、–CH_2CH_2-雜芳基、–$CH(CH_3)$-雜芳基)。在一些實施例中，雜芳基烷基係–CH_2-雜芳基。典型雜芳基烷基包括但不限於吡啶基甲基、嘧啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、吡咯基甲基、吡唑基甲基、咪唑基甲基、噻唑基甲基、噁唑基甲基、噻唑基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基乙基、呋喃基乙基、噻吩基乙基、吡咯基乙基、吡唑基乙基、咪唑基乙基、噻唑基乙基、噁唑基乙基、噻唑基乙基及類似者。

【0070】　術語「碳環基」或「碳環」係指在非芳族環系統中具有 3 至 14 個環碳原子(「C_{3-14} 碳環基」)及零個雜原子之非芳族單環、雙環或三環或多環烴環系

統的基團。碳環基包括完全飽和之環系統(*例如*環烷基)及部分飽和之環系統。在一些實施例中，碳環基具有 3 至 10 個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 3 至 8 個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 3 至 7 個環碳原子(「C_{3-7}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 3 至 6 個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 4 至 6 個環碳原子(「C_{4-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 5 至 6 個環碳原子(「C_{5-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有 5 至 10 個環碳原子(「C_{5-10}碳環基」)。示範性 C_{3-6}碳環基包括但不限於環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及類似者。示範性 C_{3-8}碳環基包括但不限於上述 C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及類似者。示範性 C_{3-10}碳環基包括但不限於上述 C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1H-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及類似者。

【0071】　如上述實例所示，在某些實施例中，碳環基係單環(「單環碳環基」)或多環(*例如*含有稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」)或三環系統(「三環碳環基」))且可係飽和的或可含有一或多個碳碳雙鍵或參鍵。「碳環基」亦包括環系統，其中如上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中連接點係處於碳環基環上，且在此類實例中，碳數目繼續表示碳環環系統中之碳數目。除非另外指明，否則碳環基之各實例獨立地係未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基係未經取代之 C_{3-14}碳環基。在某些實施例中，碳環基係經取代之 C_{3-14}碳環基。

【0072】　如本文所用，術語「環烷基」包括具有 3 至 14 個碳且含有所示環及

碳原子數目之飽和環狀、雙環、三環或多環烴基(例如，C_3–C_{14} 單環、C_4–C_{14} 雙環、C_5–C_{14} 三環或 C_6–C_{14} 多環環烷基)。在一些實施例中，「環烷基」係單環環烷基。在一些實施例中，單環環烷基具有 3-14 個環碳原子。(「C_{3-14} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 3 至 10 個環碳原子(「C_{3-10} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 3 至 8 個環碳原子(「C_{3-8} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C_{3-6} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 4 至 6 個環碳原子(「C_{4-6} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 5 至 6 個環碳原子(「C_{5-6} 單環環烷基」)。在一些實施例中，單環環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C_{5-10} 單環環烷基」)。單環 C_{5-6} 環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_5)。C_{3-6} 環烷基之實例包括上述 C_{5-6} 環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8} 環烷基之實例包括上述 C_{3-6} 環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。

【0073】　在一些實施例中，「環烷基」係雙環環烷基。在一些實施例中，雙環環烷基具有 4-14 個環碳原子。(「C_{4-14} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 4 至 12 個環碳原子(「C_{4-12} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 4 至 10 個環碳原子(「C_{4-10} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C_{5-10} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 6 至 10 個環碳原子(「C_{6-10} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 8 至 10 個環碳原子(「C_{8-10} 雙環環烷基」)。在一些實施例中，雙環環烷基具有 7 至 9 個環碳原子(「C_{7-9} 雙環環烷基」)。雙環環烷基之實例包括雙環[1.1.0]丁烷(C_4)、雙環[1.1.1]戊烷(C_5)、螺[2.2]戊烷(C_5)、雙環[2.1.0]戊烷(C_5)、雙環[2.1.1]己烷(C_6)、雙環[3.1.0]己烷(C_6)、螺[2.3]己烷(C_6)、雙環[2.2.1]庚烷(降莰烷) (C_7)、雙環[3.2.0]庚烷(C_7)、雙環[3.1.1]庚烷(C_7)、雙環[3.1.1]庚烷(C_7)、雙環[4.1.0]庚烷(C_7)、螺[2.4]庚烷(C_7)、螺[3.3]庚烷(C_7)、雙環[2.2.2]辛烷(C_8)、雙環[4.1.1]辛烷(C_8)八氫

戊搭烯(C_8)、雙環[3.2.1]辛烷(C_8)、雙環[4.2.0]辛烷(C_8)、螺[2.5]辛烷(C_8)、螺[3.4]辛烷(C_8)、雙環[3.3.1]壬烷(C_9)、八氫-1H-茚(C_9)、雙環[4.2.1]壬烷(C_9)、螺[3.5]壬烷(C_9)、螺[4.4]壬烷(C_9)、雙環[3.3.2]癸烷(C_{10})、雙環[4.3.1]癸烷(C_{10})、螺[4.5]癸烷(C_{10})、雙環[3.3.3]十一烷(C_{11})、十氫萘(C_{10})、雙環[4.3.2]十一烷(C_{11})、螺[5.5]十一烷(C_{11})及雙環[4.3.3]十二烷(C_{12})。

【0074】　在一些實施例中，「環烷基」係三環環烷基。在一些實施例中，三環環烷基具有 6-14 個環碳原子。(「C_{6-14} 三環環烷基」)。在一些實施例中，三環環烷基具有 8 至 12 個環碳原子(「C_{8-12} 三環環烷基」)。在一些實施例中，三環環烷基具有 10 至 12 個環碳原子(「C_{10-12} 三環環烷基。三環環烷基之實例包括金剛烷(C_{12})。

【0075】　除非另外指明，否則環烷基之各實例獨立地係未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之 C_{3-14} 環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之 C_{3-14} 環烷基。

【0076】　「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 3 至 10 員非芳族環系統之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3–10 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧及硫(包括其氧化形式)之雜原子之 3 至 10 員非芳族環系統。在含有一或多個氮原子之雜環基中，當化合價允許時，連接點可係碳或氮原子。雜環基可係單環(「單環雜環基」)或稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可係飽和的或可係部分不飽和。雜環基雙環環系統可包括一或兩個環中之一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如下環系統，其中如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合，其中連接點係處於碳環基或雜環基環上，或如下環系統，其中如上文所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中

連接點係處於雜環基環上，且在此類實例中，環成員數目繼續表示雜環基環系統中之環成員數目。除非另外指明，否則雜環基之各實例獨立地係視情況經取代，*亦即*未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基係未經取代之 3–10 員雜環基。在某些實施例中，雜環基係經取代之 3–10 員雜環基。

【0077】　在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子之 5–10 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5–10 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子之 5–8 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–8 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1–4 個環雜原子之 5–6 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5–6 員雜環基」)。在一些實施例中，5–6 員雜環基具有 1–3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5–6 員雜環基具有 1–2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5–6 員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0078】　含有一個雜原子之示範性 3 員雜環基包括但不限於氮丙啶基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之示範性 4 員雜環基包括但不限於吖呾基、氧呾基及硫呾基。含有一個雜原子之示範性 5 員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基–2,5–二酮。含有兩個雜原子之示範性 5 員雜環基包括但不限於二氧戊環基、氧硫雜環戊烷基、二硫雜環戊烷基及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之示範性 5 員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之示範性 6 員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及硫化環戊烷基。含有兩個雜原子之示範性 6 員雜環基包括但不限於哌嗪基、嗎啉基、二硫化環戊烷基、二噁烷基。含有兩個雜原子之示範性 6 員雜環基包括但不限於三嗪烷

基(triazinanyl)。含有一個雜原子之示範性 7 員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之示範性 8 員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基(azocanyl)、氧雜環辛烷基(oxecanyl)及硫雜環辛烷基(thiocanyl)。與 C_6 芳基環稠合之示範性 5 員雜環基(在本文中亦稱為 5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及類似者。示範性雙環雜環基包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、四氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫色烯基、八氫異色烯基、十氫萘啶基、十氫-1,8-萘啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、酞醯亞胺基、萘醯亞胺基、色烷基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮呯基、1,4,5,7-四氫哌喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]哌喃基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶基及類似者。與芳基環稠合之示範性 6 員雜環基(在本文中亦稱為 6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及類似者。

【0079】 「含氮雜環基」意指含有至少一個氮原子之 4 至 7 員非芳族環狀基團，例如但不限於嗎啉、哌啶(*例如* 2-哌啶基、3-哌啶基及 4-哌啶基)、吡咯啶(*例如* 2-吡咯啶基及 3-吡咯啶基)、吖呾、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及 N-烷基哌嗪諸如 N-甲基哌嗪。具體實例包括吖呾、哌啶酮及哌嗪酮。

【0080】 「雜」當用於描述化合物或存在於化合物上之基團時意指該化合物或基團中之一或多個碳原子已經氮、氧或硫雜原子置換。雜可適用於具有 1 至 5 個及具體地 1 至 3 個雜原子之上文所述之任何烴基，諸如烷基(*例如*雜烷基、環

烷基，*例如*雜環基)、芳基(*例如*雜芳基)、環烯基(*例如*環雜烯基)及類似者。

【0081】 「醯基」係指基團–C(=O)R^{20}，其中 R^{20} 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，如本文所定義。「烷醯基」係醯基，其中 R^{20} 係除氫以外之基團。代表性醯基包括但不限於甲醯基(–CHO)、乙醯基(–C(=O)CH_3)、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基(–C(=O)Ph)、苄基羰基(–C(=O)CH_2Ph)、—C(=O)–C_1–C_8 烷基、–C(=O)-$(CH_2)_t$(C_6–C_{10} 芳基)、–C(=O)-$(CH_2)_t$(5-10 員雜芳基)、–C(=O)-$(CH_2)_t$(C_3–C_{10} 環烷基)及–C(=O)-$(CH_2)_t$(4-10 員雜環基)，其中 t 係 0 至 4 之整數。在某些實施例中，R^{21} 係經鹵基或羥基取代之 C_1–C_8 烷基；或 C_3–C_{10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、芳基烷基、5-10 員雜芳基或雜芳基烷基，其各自經未經取代之 C_1–C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1–C_4 烷氧基、未經取代之 C_1–C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1–C_4 羥基烷基或未經取代之 C_1–C_4 鹵烷氧基或羥基取代。

【0082】 術語胺基烷基係指經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經–NH_2 基團置換。

【0083】 術語羥基烷基係指經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經–OH 基團置換。

【0084】 術語「烷基胺基」及「二烷基胺基」分別係指–NH(烷基)及–N(烷基)$_2$ 基團。在一些實施例中，烷基胺基係–NH(C_1–C_4 烷基)。在一些實施例中，烷基胺基係甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、*正*丁基胺基、*異*丁基胺基、二*級*丁基胺基或三*級*丁基胺基。在一些實施例中，二烷基胺基係–N(C_1–C_6 烷基)$_2$。在一些實施例中，二烷基胺基係二甲基胺基、甲基乙基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基、甲基異丙基胺基、甲基丁基胺基、甲基異丁基胺基或甲基三級丁基胺基。

【0085】　術語「芳基氧基」係指–O–芳基。在一些實施例中，芳基氧基係苯氧基。

【0086】　術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵基或其組合取代之烷氧基結構。例如，術語「氟烷氧基」包括鹵烷氧基，其中鹵基係氟。在一些實施例中，鹵烷氧基係二氟甲氧基及三氟甲氧基。

【0087】　「烷氧基」係指基團–OR^{29}，其中 R^{29} 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。具體烷氧基係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及 1,2-二甲基丁氧基。具體烷氧基係低級烷氧基，*亦即* 具有 1 與 6 個之間的碳原子。其他具體烷氧基具有 1 與 4 個之間的碳原子。

【0088】　在某些實施例中，R^{29} 係具有選自由以下組成之群的 1 或多個取代基，例如 1 至 5 個取代基及具體地 1 至 3 個取代基，特別地 1 個取代基之基團：胺基、經取代之胺基、C_6–C_{10} 芳基、芳基氧基、羧基、氰基、C_3–C_{10} 環烷基、4-10 員雜環基、鹵素、5-10 員雜芳基、羥基、硝基、硫烷氧基、硫芳基氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基–S(O)-、烷基–$S(O)_2$–及芳基-$S(O)_2$-。示範性『經取代之烷氧基』包括但不限於–O–$(CH_2)_t$(C_6–C_{10} 芳基)、–O–$(CH_2)_t$(5-10 員雜芳基)、–O–$(CH_2)_t$(C_3–C_{10} 環烷基)及–O–$(CH_2)_t$(4-10 員雜環基)，其中 t 係 0 至 4 之整數且所存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經以下基團取代：未經取代之 C_1–C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1–C_4 烷氧基、未經取代之 C_1–C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1–C_4 羥基烷基或未經取代之 C_1–C_4 鹵烷氧基或羥基。具體示範性『經取代之烷氧基』係–OCF_3、–OCH_2CF_3、–OCH_2Ph、–OCH_2-環丙基、–OCH_2CH_2OH 及–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【0089】 「胺基」係指基團–NH_2。

【0090】 「側氧基」係指–C(=O)–。

【0091】 「經取代之胺基」係指式–$N(R^{38})_2$之胺基，其中R^{38}係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或胺基保護基，其中至少一個R^{38}不係氫。在某些實施例中，各R^{38}獨立地選自氫、–C_1–C_8烷基、–C_3–C_8烯基、–C_3–C_8炔基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環基或 C_3–C_{10}環烷基；或經鹵基或羥基取代之 C_1–C_8烷基；經鹵基或羥基取代之 C_3–C_8烯基；經鹵基或羥基取代之 C_3–C_8炔基、或–$(CH_2)_t$(C_6–C_{10} 芳基)、–$(CH_2)_t$(5-10 員雜芳基)、–$(CH_2)_t$(C_3–C_{10} 環烷基)或–$(CH_2)_t$(4-10 員雜環基)，其中 t 係 0 與 8 之間的整數，其各自經以下基團取代：未經取代之 C_1–C_4烷基、鹵基、未經取代之 C_1–C_4烷氧基、未經取代之 C_1–C_4鹵烷基、未經取代之 C_1–C_4羥基烷基或未經取代之 C_1–C_4鹵烷氧基或羥基；或者兩個R^{38}基團連接在一起以形成伸烷基。

【0092】 示範性「經取代之胺基」包括但不限於–NR^{39}–C_1–C_8烷基、–NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_6–C_{10}芳基)、–NR^{39}-$(CH_2)_t$(5-10 員雜芳基)、–NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3–C_{10}環烷基)及–NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10 員雜環基)，其中 t 係 0 至 4 之整數，例如 1 或 2，各R^{39}獨立地表示 H 或 C_1–C_8烷基；且所存在之任何烷基本身可經以下基團取代：鹵基、經取代或未經取代之胺基或羥基；且所存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經以下基團取代：未經取代之 C_1–C_4烷基、鹵基、未經取代之 C_1–C_4烷氧基、未經取代之 C_1–C_4鹵烷基、未經取代之 C_1–C_4羥基烷基或未經取代之 C_1–C_4鹵烷氧基或羥基。為了避免疑義，術語『經取代之胺基』包括如下文所定義之基團烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、二烷基胺基及經取代之二烷基胺基。經取代之胺基

涵蓋經單取代之胺基及經二取代之胺基。

【0093】 在某些實施例中，存在於氮原子上之取代基係氮保護基(在本文中亦稱為「胺基保護基」)。氮保護基包括但不限於−OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-C_{1-10}$烷基(*例如*，芳烷基、雜芳烷基)、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。氮保護基係此項技術中熟知的且包括Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等者，該文獻以引用方式併入本文。

R^{aa}之各實例獨立地選自$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$全鹵烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或者兩個R^{aa}基團連接在一起以形成3-14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

R^{bb}之各實例獨立地選自氫、−OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、−CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{1-10}$全鹵烷基、$-C_{2-10}$烯基、$-C_{2-10}$炔基、雜C_{1-10}烷基、雜C_{2-10}烯基、雜C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或者兩個R^{bb}基團連接

在一起以形成 3-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；其中 X^- 係相對離子。

R^{cc} 之各實例獨立地選自氫、$-C_{1-10}$ 烷基、$-C_{1-10}$ 全鹵烷基、$-C_{2-10}$ 烯基、$-C_{2-10}$ 炔基、雜 C_{1-10} 烷基、雜 C_{2-10} 烯基、雜 C_{2-10} 炔基、C_{3-10} 碳環基、3-14 員雜環基、C_{6-14} 芳基及 5-14 員雜芳基，或者兩個 R^{cc} 基團連接在一起以形成 3-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；

R^{dd} 之各實例獨立地選自鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-OH$、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、$-SH$、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)(OR^{ee})_2$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 全鹵烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、雜 C_{1-6} 烷基、雜 C_{2-6} 烯基、雜 C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代，或者兩個孿型 R^{dd} 取代基可以連接在一起以形成=O 或=S；其中 X^- 係相對離子；

R^{ee} 之各實例獨立地選自$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 全鹵烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、雜 C_{1-6} 烷基、雜 C_{2-6} 烯基、雜 C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、C_{6-10} 芳基、3-10 員雜環基及 3-10 員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、

雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代；

R^{ff} 之各實例獨立地選自氫、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 全鹵烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、雜 C_{1-6} 烷基、雜 C_{2-6} 烯基、雜 C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，或者兩個 R^{ff} 基團連接在一起以形成 3-10 員雜環基或 5-10 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代；且

R^{gg} 之各實例獨立地係鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-OH$、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-ON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_3{}^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$ 烷基$)_2{}^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$ 烷基$)\ {}^+X^-$、$-NH_3{}^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NH(OH)$、$-SH$、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-SS(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=NH)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(NH)NH_2$、$-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$ 烷基、$-SO_2OC_{1-6}$ 烷基、$-OSO_2C_{1-6}$ 烷基、$-SOC_{1-6}$ 烷基、$-Si(C_{1-6}$ 烷基$)_3$、$-OSi(C_{1-6}$ 烷基$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C(=S)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=S)NH_2$、$-C(=O)S(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=S)SC_{1-6}$ 烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$ 烷基、$-P(=O)(OC_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-P(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OP(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OP(=O)(OC_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 全鹵烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、雜 C_{1-6} 烷基、雜 C_{2-6} 烯基、雜 C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、C_{6-10} 芳基、3-10 員雜環基、5-10 員雜芳基；或者兩個孿型 R^{gg} 取代基可以連接在一起以形成=O 或=S；其中 X^- 係相對離子。

【0094】　例如，氮保護基諸如醯胺基團(*例如*，–C(=O)R^{aa})包括但不限於甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶醯胺、3-吡啶基羧醯胺、N-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、對-苯基苯甲醯胺、*鄰*-硝基苯基乙醯胺、*鄰*-硝基苯氧基乙醯胺、乙醯基乙醯胺、(N'-二硫苄氧基醯基胺基)乙醯胺、3-(對-羥基苯基)丙醯胺、3-(鄰-硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰-硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰-苯基氮雜苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、*鄰*-硝基桂皮醯胺、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、*鄰*-硝基苯甲醯胺及*鄰*-(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯胺。

【0095】　氮保護基諸如胺甲酸酯基團(*例如*–C(=O)OR^{aa})包括但不限於胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯、9-芴基甲基胺甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)芴基甲基胺甲酸酯、9-(2,7-二溴)芴基甲基胺甲酸酯、2,7-二-三級-丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻噸基)]甲基胺甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯醯基胺甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基胺甲酸酯(Troc)、2-三甲基矽基乙基胺甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基胺甲酸酯(hZ)、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基胺甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-鹵乙基胺甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基胺甲酸酯(DB-*t*-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙基胺甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-三級-丁基苯基)-1-甲基乙基胺甲酸酯(*t*-Bumeoc)、2-(2'–及 4'-吡啶基)乙基胺甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二環己基羧醯胺基)乙基胺甲酸酯、三級-丁基胺甲酸酯(BOC 或 Boc)、1-金剛烷基胺甲酸酯(Adoc)、胺甲酸乙烯酯(Voc)、胺甲酸烯丙酯(Alloc)、1-異丙基烯丙基胺甲酸酯(Ipaoc)、胺甲酸桂醯酯(Coc)、4-硝基桂醯基胺甲酸酯(Noc)、8-喹啉基胺甲酸酯、N-羥基哌啶基胺甲酸酯、烷基二硫代胺甲酸酯、胺甲酸苄酯(Cbz)、對-甲氧基苄基胺甲酸酯(Moz)、對-硝基苄基胺甲酸酯、胺甲酸對-溴苄酯、胺甲酸對-氯苄酯、2,4-二氯苄基胺甲酸酯、4-甲基亞磺醯基苄基胺甲酸酯(Msz)、9-蒽基甲基胺甲酸酯、二苯基甲基胺甲酸酯、2-甲基硫代乙基

胺甲酸酯、2-甲基磺醯基乙基胺甲酸酯、2-(對甲苯磺醯基)乙基胺甲酸酯、[2-(1,3-二硫化環戊烷基)]甲基胺甲酸酯(Dmoc)、4-甲基噻吩基胺甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基噻吩基胺甲酸酯(Bmpc)、2-膦基乙基胺甲酸酯(Peoc)、2-三苯基膦基異丙基胺甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺甲酸酯、間-氯-對-醯氧基苄基胺甲酸酯、對-(二羥基氧硼基)苄基胺甲酸酯、5-苯并異噁唑基甲基胺甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基胺甲酸酯(Tcroc)、間-硝基苯基胺甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基胺甲酸酯、*鄰*-硝基苄基胺甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基胺甲酸酯、苯基(鄰-硝基苯基)甲基胺甲酸酯、*三級*-戊基胺甲酸酯、S-苄基硫代胺甲酸酯、對-氰基苄基胺甲酸酯、胺甲酸環丁酯、胺甲酸環己酯、胺甲酸環戊酯、胺甲酸環丙基甲酯、對-癸氧基苄基胺甲酸酯、2,2-二甲氧基醯基乙烯基胺甲酸酯、*鄰*-(N,N-二甲基羧醯胺基)苄基胺甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基羧醯胺基)丙基胺甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基胺甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基胺甲酸酯、2-呋喃基甲基胺甲酸酯、2-碘乙基胺甲酸酯、異莰基胺甲酸酯、異丁基胺甲酸酯、異菸鹼基胺甲酸酯、對-(對'-甲氧基苯基氮雜)苄基胺甲酸酯、1-甲基環丁基胺甲酸酯、1-甲基環己基胺甲酸酯、1-甲基-1-環丙基甲基胺甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-(對-苯基氮雜苯基)乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基胺甲酸酯、胺甲酸苯酯、對-(苯基氮雜)苄基胺甲酸酯、2,4,6-三-*三級*-丁基苯基胺甲酸酯、4-(三甲基銨)苄基胺甲酸酯及 2,4,6-三甲基苄基胺甲酸酯。

【0096】　氮保護基諸如磺醯胺基團(*例如*–$S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限於對甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色烷-6-磺醯胺(Pmc)、甲烷磺醯胺(Ms)、β-

三甲基矽基乙烷磺醯胺(SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4’,8’-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBS)、苄基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺及苯甲醯甲基磺醯胺。

【0097】 其他氮保護基包括但不限於吩噻嗪基-(10)-醯基衍生物、N’-對甲苯磺醯基胺基醯基衍生物、N’-苯基胺基硫代醯基衍生物、N-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-酞醯亞胺、N-二硫雜琥珀醯亞胺(Dts)、N-2,3-二苯基順丁烯二醯亞胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二矽基氮雜環戊烷加合物(STABASE)、5-經取代之 1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、5-經取代之 1,3-二苄基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、1-經取代之 3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙醯氧基丙基胺、N-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并環庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基茀基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-茀基亞甲基胺、N-二茂鐵基甲基胺基(Fcm)、N-2-吡啶甲基胺基 N’-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亞甲基胺、N-苯亞甲基胺、N-對-甲氧基苯亞甲基胺、N-二苯基亞甲基胺、N-[(2-吡啶基)2,4,6-三甲苯基]亞甲基胺、N-(N’,N’-二甲基胺基亞甲基)胺、N,N’-亞異丙基二胺、N-對-硝基苯亞甲基胺、N-亞柳基胺、N-5-氯亞柳基胺、N-(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基胺、N-亞環己基胺、N-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基二烴基硼酸衍生物、N-[苯基(五醯基鉻或鎢)醯基]胺、N-銅螯合物、N-鋅螯合物、N-硝基胺、N-亞硝基胺、胺 N-氧化物、二苯基膦醯胺(Dpp)、二甲基硫代膦醯胺(Mpt)、二苯基硫代膦醯胺(Ppt)、胺基磷酸二烷基酯、胺基磷酸二苄基酯、胺基磷酸二苯基酯、苯次磺醯胺、*鄰*-硝基苯次磺醯胺(Nps)、2,4-二硝基苯次磺醯胺、五氯苯次磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺醯胺、三苯基甲基次磺醯胺及 3-硝基吡啶次磺醯胺(Npys)。

【0098】 在某些實施例中，存在於氧原子上之取代基係氧保護基(在本文中亦

稱為「羥基保護基」)。氧保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。氧保護基係此項技術中熟知的且包括 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999 中詳細描述之彼等者，該文獻以引用方式併入本文。

【0099】　示範性氧保護基包括但不限於甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、三級-丁基硫代甲基、(苯基二甲基矽基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、對-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、癒創木酚甲基(GUM)、三級丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫哌喃基(THP)、3-溴四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫哌喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫硫代哌喃基、4-甲氧基四氫硫代哌喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲烷苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽基乙基、2-(苯基氧硒基)乙基、三級-丁基、烯丙基、對-氯苯基、對-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、對-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、鄰-硝基苄基、對-硝基苄基、對-鹵基苄基、2,6-二氯苄基、對-氰基苄基、對-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧化物、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、對-甲氧基苯基二苯基甲基、二(對-甲氧基苯基)苯基甲基、三(對-甲氧基苯基)

甲基、4-(4’-溴苯甲醯甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4′,4″-三(4,5-二氯酞醯亞胺基苯基)甲基、4,4′,4″-三(乙醯丙醯氧基苯基)甲基、4,4′,4″-三(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4′,4″-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1′-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)呫噸基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二噻茂烷-2-基、苯并異噻唑基 S,S-二氧化物、三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TES)、三異丙基矽基(TIPS)、二甲基異丙基矽基(IPDMS)、二乙基異丙基矽基(DEIPS)、二甲基新己基矽基、*三級*-丁基二甲基矽基(TBDMS)、*三級*-丁基二苯基矽基(TBDPS)、三苄基矽基、三-對-二甲苯基矽基、三苯基矽基、二苯基甲基矽基(DPMS)、*三級*-丁基甲氧基苯基矽基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(伸乙基二硫代)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛)、特戊酸酯、金剛烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate))、碳酸甲酯、碳酸 9-芴基甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、碳酸 2,2,2-三氯乙酯(Troc)、2-(三甲基矽基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺醯基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基膦基)乙基碳酸酯(Peoc)、碳酸異丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸*三級*-丁酯(BOC 或 Boc)、碳酸對-硝基苯酯、碳酸苄酯、碳酸對-甲氧基苄酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、*鄰*-硝基苄基碳酸酯、對-硝基苄基碳酸酯、硫代碳酸 S-苄酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、*鄰*-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、*鄰*-(甲氧基醯基)苯甲酸酯、

α-萘酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基磷二醯胺烷基酯、N-苯基胺甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫膦基、烷基 2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0100】 在某些實施例中，存在於硫原子上之取代基係硫保護基(亦稱為「硫醇保護基」)。硫保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$，其中 R^{aa}、R^{bb}及 R^{cc}如本文所定義。硫保護基係此項技術中熟知的且包括 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999 中詳細描述之彼等者，該文獻以引用方式併入本文。

【0101】 術語「離去基」在合成有機化學技術中被賦予其普通含義且係指能夠經親核試劑置換之原子或基團。合適離去基之實例包括但不限於鹵素(諸如 F、–Cl、–Br 或 I(碘))、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷烴磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、烷基-羰氧基(*例如*乙醯氧基)、芳基羰氧基、芳基氧基、甲氧基、*N*,*O*-二甲基羥基胺基、pixyl 及鹵基甲酸酯。在某些實施例中，離去基係鹵素、烷烴磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、重氮、烷基二氮烯、芳基二氮烯、烷基三氮烯、芳基三氮烯、硝基、硝酸烷基酯、硝酸芳基酯、磷酸烷基酯、磷酸芳基酯、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基氨、烷基胺、芳基胺、羥基、烷氧基或芳基氧基。在一些情況下，離去基係磺酸酯，諸如甲苯磺酸酯(甲苯磺酸酯(tosylate)，–OTs)、甲磺酸酯(甲磺酸酯(mesylate)，–OMs)、*對*溴苯磺醯氧基(溴苯磺酸酯，–OBs)、$-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (九氟甲磺酸酯，-ONf)或三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸酯(triflate)，-OTf)。在一些情況下，離去基係溴苯磺酸酯，諸如*對*溴苯磺醯氧基。在一些情況下，離去基係硝基苯磺酸酯，諸如 2-硝基苯磺醯氧基。在一些實施例

中，離去基係含磺酸酯基團。在一些實施例中，離去基係甲苯磺酸酯基團。離去基亦可係氧化膦(*例如*，在光延反應(Mitsunobu reaction)期間形成)或內部離去基，諸如環氧化物或環狀硫酸酯。離去基之其他非限制性實例係水、氨、醇、醚部分、硫醚部分、鹵化鋅、鎂部分、重氮鹽及銅部分。

【0102】　「羧基」係指基團–C(=O)OH。

【0103】　「氰基」係指基團–CN。

【0104】　「鹵基」或「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。在某些實施例中，鹵基係氟或氯。

【0105】　「鹵烷基」係指其中烷基經一或多個鹵素取代之烷基。典型鹵烷基包括但不限於三氟甲基(–CF_3)、二氟甲基(–CHF_2)、氟甲基(–CH_2F)、氯甲基(–CH_2Cl)、二氯甲基(–$CHCl_2$)、三溴甲基(–CH_2Br)及類似者。

【0106】　「羥基」係指基團–OH。

【0107】　「硝基」係指基團–NO_2。

【0108】　「硫酮」係指基團=S。

【0109】　如本文所定義之烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(*例如*，「經取代之」或「未經取代之」烷基、「經取代之」或「未經取代之」烯基、「經取代之」或「未經取代之」炔基、「經取代之」或「未經取代之」碳環基、「經取代之」或「未經取代之」雜環基、「經取代之」或「未經取代之」芳基或「經取代之」或「未經取代之」雜芳基)。一般而言，術語「經取代」，無論前面是否有術語「視情況」，均係指存在於基團(*例如*，碳或氮原子)上之至少一個氫經允許的取代基置換，*例如*該取代基係在取代後產生穩定化合物之取代基，該穩定化合物係*例如*不會自發地經歷諸如藉由重排、環化、消除或其他反應進行轉化的化合物。除非另有說明，否則「經取代之」基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置經

取代時，取代基在各位置處係相同或不同的。預期術語「經取代」包括用有機化合物之所有允許的取代基取代，該等取代基係本文所述之導致形成穩定化合物之任何取代基。為了得到穩定化合物，考慮了任何及所有此類組合。出於本揭示案之目的，雜原子諸如氮可以具有氫取代基及/或本文所述之任何合適取代基，其滿足雜原子之化合價並導致形成穩定部分。

【0110】　示範性碳原子取代基包括但不限於鹵素、–CN、–NO_2、–N_3、–SO_2H、–SO_3H、–OH、–OR^{aa}、–$ON(R^{bb})_2$、–$N(R^{bb})_2$、–$N(R^{bb})_3{}^+X^-$、–$N(OR^{cc})R^{bb}$、–SH、–SR^{aa}、–SSR^{cc}、–$C(=O)R^{aa}$、–CO_2H、–CHO、–$C(OR^{cc})_2$、–CO_2R^{aa}、–$OC(=O)R^{aa}$、–OCO_2R^{aa}、–$C(=O)N(R^{bb})_2$、–$OC(=O)N(R^{bb})_2$、–$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、–$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、–$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、–$C(=NR^{bb})R^{aa}$、–$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、–$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、–$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、–$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、–$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、–$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、–$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、–$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、–$SO_2N(R^{bb})_2$、–$SO_2R^{aa}$、–$SO_2OR^{aa}$、–$OSO_2R^{aa}$、–$S(=O)R^{aa}$、–$S(=O)(=NR^{bb})R^{aa}$、–$OS(=O)R^{aa}$、–$Si(R^{aa})_3$、–$OSi(R^{aa})_3$ –$C(=S)N(R^{bb})_2$、–$C(=O)SR^{aa}$、–$C(=S)SR^{aa}$、–$SC(=S)SR^{aa}$、–$SC(=O)SR^{aa}$、–$OC(=O)SR^{aa}$、–$SC(=O)OR^{aa}$、–$SC(=O)R^{aa}$、–$P(=O)_2R^{aa}$、–$OP(=O)_2R^{aa}$、–$P(=O)(R^{aa})_2$、–$OP(=O)(R^{aa})_2$、–$OP(=O)(OR^{cc})_2$、–$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、–$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、–$P(=O)(NR^{bb})_2$、–$OP(=O)(NR^{bb})_2$、–$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、–$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、–$P(R^{cc})_2$、–$P(R^{cc})_3$、–$OP(R^{cc})_2$、–$OP(R^{cc})_3$、–$B(R^{aa})_2$、–$B(OR^{cc})_2$、–$BR^{aa}(OR^{cc})$、–C_{1-10}烷基、–C_{1-10}鹵烷基、–C_{2-10}烯基、–C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3–14 員雜環基、C_{6-14}芳基及 5–14 員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；或者碳原子上之兩個孿型氫經基團=O、=S、=$NN(R^{bb})_2$、=$NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、=$NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、=$NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、=NR^{bb}或=NOR^{cc}置換；

R^{aa}之各實例獨立地選自 C_{1-10}烷基、–C_{1-10}鹵烷基、–C_{2-10}烯基、–C_{2-10}炔基、C_{3-}

$_{10}$碳環基、3–14 員雜環基、C_{6-14}芳基及 5–14 員雜芳基，或者兩個 R^{aa} 基團連接在一起以形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；

R^{bb} 之各實例獨立地選自氫、–OH、–OR^{aa}、–$N(R^{cc})_2$、–CN、–$C(=O)R^{aa}$、–$C(=O)N(R^{cc})_2$、–CO_2R^{aa}、–SO_2R^{aa}、–$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、–$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、–$SO_2N(R^{cc})_2$、–SO_2R^{cc}、–SO_2OR^{cc}、–SOR^{aa}、–$C(=S)N(R^{cc})_2$、–$C(=O)SR^{cc}$、–$C(=S)SR^{cc}$、–$P(=O)_2R^{aa}$、–$P(=O)(R^{aa})_2$、–$P(=O)_2N(R^{cc})_2$、–$P(=O)(NR^{cc})_2$、–C_{1-10}烷基、–C_{1-10}鹵烷基、–C_{2-10}烯基、–C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3–14 員雜環基、C_{6-14}芳基及 5–14 員雜芳基，或者兩個 R^{bb} 基團連接在一起以形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；

R^{cc} 之各實例獨立地選自氫、–C_{1-10}烷基、–C_{1-10}鹵烷基、–C_{2-10}烯基、–C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3–14 員雜環基、C_{6-14}芳基及 5–14 員雜芳基，或者兩個 R^{cc} 基團連接在一起以形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代；

R^{dd} 之各實例獨立地選自鹵素、–CN、–NO_2、–N_3、–SO_2H、–SO_3H、–OH、–OR^{ee}、–$ON(R^{ff})_2$、–$N(R^{ff})_2$、–$N(R^{ff})_3{}^+X^-$、–$N(OR^{ee})R^{ff}$、–SH、–SR^{ee}、–SSR^{ee}、–$C(=O)R^{ee}$、–CO_2H、–CO_2R^{ee}、–$OC(=O)R^{ee}$、–OCO_2R^{ee}、–$C(=O)N(R^{ff})_2$、–$OC(=O)N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、–$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、–$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、–$C(=NR^{ff})OR^{ee}$、–$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、–$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、–$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、–$SO_2N(R^{ff})_2$、–$SO_2R^{ee}$、–$SO_2OR^{ee}$、–$OSO_2R^{ee}$、–$S(=O)R^{ee}$、–$Si(R^{ee})_3$、–$OSi(R^{ee})_3$、–$C(=S)N(R^{ff})_2$、–$C(=O)SR^{ee}$、–$C(=S)SR^{ee}$、–$SC(=S)SR^{ee}$、–$P(=O)_2R^{ee}$、–$P(=O)(R^{ee})_2$、–$OP(=O)(R^{ee})_2$、–$OP(=O)(OR^{ee})_2$、–$C_{1-6}$烷基、–$C_{1-6}$鹵烷基、–$C_{2-6}$烯基、–$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳環基、3–10 員雜環基、$C_{6-10}$芳基、5–10 員雜芳基，其

中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代，或者兩個孿型 R^{dd} 取代基可以連接在一起以形成=O 或=S；

R^{ee} 之各實例獨立地選自 C_{1-6} 烷基、–C_{1-6} 鹵烷基、–C_{2-6} 烯基、–C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、C_{6-10} 芳基、3–10 員雜環基及 3–10 員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代；

R^{ff} 之各實例獨立地選自氫、–C_{1-6} 烷基、–C_{1-6} 鹵烷基、–C_{2-6} 烯基、–C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 碳環基、3–10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5–10 員雜芳基，或者兩個 R^{ff} 基團連接在一起以形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{gg} 基團取代；且

R^{gg} 之各實例獨立地係鹵素、–CN、–NO_2、–N_3、–SO_2H、–SO_3H、–OH、–OC_{1-6} 烷基、–$ON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$N(C_{1-6}$ 烷基$)_3^+X^-$、–$NH(C_{1-6}$ 烷基$)_2^+X^-$、–$NH_2(C_{1-6}$ 烷基$)^+X^-$、–$NH_3^+X^-$、–$N(OC_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$N(OH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–NH(OH)、–SH、–SC_{1-6} 烷基、–$SS(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–CO_2H、–$CO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$N(C_{1-6}$ 烷基$)C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$NHC(=O)NH_2$、–$C(=NH)O(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OC(=NH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OC(=NH)OC_{1-6}$ 烷基、–$C(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$C(=NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$C(=NH)NH_2$、–$OC(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$OC(NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OC(NH)NH_2$、–$NHC(NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$NHC(=NH)NH_2$、–$NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$SO_2N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、–SO_2NH_2、–SO_2C_{1-6} 烷基、–SO_2OC_{1-6} 烷基、–OSO_2C_{1-6} 烷基、–SOC_{1-6} 烷基、–$Si(C_{1-6}$ 烷基$)_3$、–$OSi(C_{1-6}$ 烷基$)_3$ –$C(=S)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$C(=S)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、

–C(=S)NH_2、–C(=O)S(C_{1-6} 烷基)、–C(=S)SC_{1-6} 烷基、–SC(=S)SC_{1-6} 烷基、–P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、–P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、–OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、–OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、–C_{1-6}烷基、–C_{1-6}鹵烷基、–C_{2-6}烯基、–C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3–10 員雜環基、5–10 員雜芳基；或者兩個蠻型 R^{gg} 取代基可以連接在一起以形成=O 或=S；其中 X^-係相對離子。

【0111】 「相對離子」或「陰離子相對離子」係與陽離子四級胺基締合以保持電子中性之帶負電荷基團。示範性相對離子包括鹵化物離子(*例如*，F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、SO_4^{-2} 磺酸根離子(*例如*甲磺酸根、三氟甲磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10–樟腦磺酸根、萘–2–磺酸根、萘–1–磺酸–5–磺酸根、乙烷–1–磺酸–2–磺酸根及類似者)及羧酸根離子(*例如*乙酸根(acetate)、乙酸根(ethanoate)、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根及類似者)。

【0112】 在化合價允許的情況下，氮原子可以經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。示範性氮原子取代基包括但不限於氫、–OH、–OR^{aa}、–N(R^{cc})$_2$、–CN、–C(=O)R^{aa}、–C(=O)N(R^{cc})$_2$、–CO_2R^{aa}、–SO_2R^{aa}、–C(=NR^{bb})R^{aa}、–C(=NR^{cc})OR^{aa}、–C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、–SO_2N(R^{cc})$_2$、–SO_2R^{cc}、–SO_2OR^{cc}、–SOR^{aa}、–C(=S)N(R^{cc})$_2$、–C(=O)SR^{cc}、–C(=S)SR^{cc}、–P(=O)$_2R^{aa}$、–P(=O)(R^{aa})$_2$、–P(=O)$_2$N(R^{cc})$_2$、–P(=O)(NR^{cc})$_2$、–C_{1-10}烷基、–C_{1-10}鹵烷基、–C_{2-10}烯基、–C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3–14 員雜環基、C_{6-14}芳基及 5–14 員雜芳基，或者連接至氮原子之兩個 R^{cc} 基團連接在一起以形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經 0、1、2、3、4 或 5 個 R^{dd} 基團取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 及 R^{dd} 係如上文所定義。

【0113】 此等及其他示範性取代基在實施方式、實例及發明專利申請範圍中更詳細地描述。本發明不旨在以任何方式受上述示範性取代基列表之限制。

其他定義

【0114】　如本文所用，術語「鹽」係指任何及所有鹽且包括醫藥學上可接受之鹽。

【0115】　術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似者且與合理益處/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19 中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。本揭示案化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自合適無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例係胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成之鹽或藉由使用此項技術中使用之其他方法諸如離子交換形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2–羥基–乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2–萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3–苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及類似者。衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似者。其他醫藥學上可接受之鹽在適當時包括使用相對離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根及芳基磺酸根形成之

無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0116】　考慮投與之「個體」包括但不限於人類(*亦即*任何年齡組之男性或女性，*例如*兒科個體(*例如*嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(*例如*青年人、中年人或老年人))及/或非人類動物，*例如*哺乳動物，諸如靈長類動物(*例如*石蟹獼猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、嚙齒動物、貓及/或狗。在某些實施例中，個體係人類。在某些實施例中，個體係非人類動物。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

【0117】　疾病、病症及疾患在本文中可互換使用。

【0118】　如本文所用，除非另有說明，否則術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」考慮了在個體患有特定疾病、病症或疾患時發生的降低疾病、病症或疾患之嚴重性或延緩或減緩疾病、病症或疾患之進展的作用(「治療性治療」)，且亦考慮了在個體開始患有特定疾病、病症或疾患之前發生的作用(「預防性治療」)。在一個實施例中，本文提供之化合物預期用於治療性治療方法中，其中在個體患有特定疾病、病症或疾患時發生作用並導致疾病、病症或疾患之嚴重性降低或疾病、病症或疾患之進展延緩或減緩。在一個替代性實施例中，本文提供之化合物預期用於預防性治療方法中，其中在個體開始患有特定疾病、病症或疾患之前發生作用並導致預防疾病、病症或疾患，或與疾病、病症或疾患相關之一或多種症狀，或預防疾病、病症或疾患之複發。

【0119】　通常，化合物之「有效量」係指足以引發所需生物學反應，*例如*以治療本文所述之疾病或病症之量。如熟悉此項技藝者所理解，本揭示案之化合物之有效量可視諸如所需生物學終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與方式以及個體之年齡、健康及狀況等因素而變化。有效量包括治療性治療及預防性治療(*亦即*，包括「治療有效量」及「預防有效量」)。

【0120】　如本文所用，除非另有說明，否則化合物之「治療有效量」係足以在

疾病、病症或疾患之治療性治療中提供治療益處或延遲或最小化與疾病、病症或疾患相關之一或多種症狀之量。化合物之治療有效量係指在疾病、病症或疾患之治療性治療中提供治療益處的單獨或與其他療法組合的治療劑之量。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體治療、減少或避免疾病或疾患之症狀或病因、或增強另一種治療劑之治療功效的量。

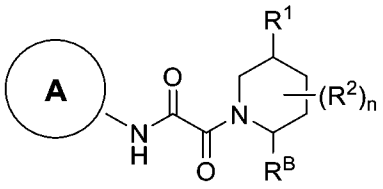
【0121】　如本文所用，除非另有說明，否則化合物之「預防有效量」係足以預防疾病、病症或疾患，或與疾病、病症或疾患相關之一或多種症狀，或預防其複發之量。化合物之預防有效量係指在疾病、病症或疾患之預防中提供預防益處的單獨或與其他藥劑組合的治療劑之量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防或增強另一種預防劑之預防功效的量。

化合物

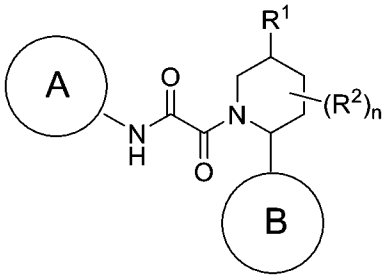
【0122】　本文提供式(I)及式(A)之化合物。除非上下文另外需要，否則貫穿本說明書對「一種式(I)或式(A)之化合物」或「多種式(I)或式(A)之化合物」的提及係指式(I)及式(A)之所有實施例，包括例如式(A)、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II1)、式(II1a)、式(II2)、式(II2a)、式(II2b)、式(II2c)、式(II2d)、式(II2e)、式(II3)、式(II3a)、式(II3b)、式(II3c)、式(II3d)、式(II3e)、式(II3f)、式(II3g)、式(II3h)、式(II4)、式(II4a)、式(II4b)、式(II4c)、式(II5)、式(II5a)、式(II6)、式(II6a)、式(II7)、式(II7a)、式(II7b)、式(II7c)、式(II7d)、式(II8)、式(II8a)、式(II9)、式(II9a)、式(II10)、式(II10a)、式(II10b)、式(II10c)、式(II11)、式(II11a)、式(II11b)、式(II11c)、式(II11d)、式(II11e)、式(II12)、式(II12a)、式(II12b)、式(II12c)、式(III1)、式(III1a)、式(III1b)、式(III1c)、式(III1d)、式(III2)、式(III2a)、式(III2b)、式(III3)、式(III3a)、式(III3b)、式(III4)、式(III4a)、式(III4b)、式(III4c)、式(III5)、式(III5a)、式(III5b)、式(III6)、式(III6a)、式(III7)、式(III7a)、(*亦即*式(I)-式(III7a))之化合物以及表 1 之化合物。

【0123】 在一個實施例中，本文提供了式(I)及式(A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：



式(A)；



式(I)；

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

R^B 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基

烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

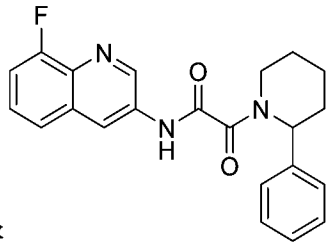
各 R^{a1}及 R^{a2}獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為：

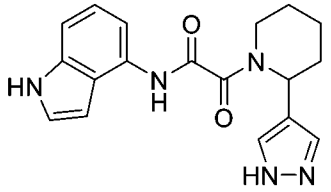
(i) 當該化合物為式(A)化合物時，環 A 係經由 2 個碳原子與 5 員雜芳基稠合之 3-吡啶；且

(ii) 該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



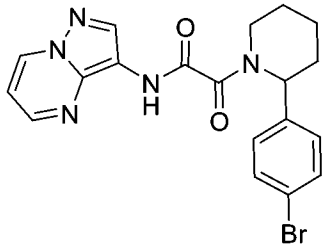
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡咯-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺



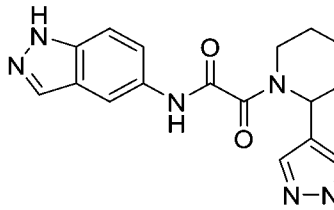
；

c. 2-(2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(吡咯并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙醯胺



；

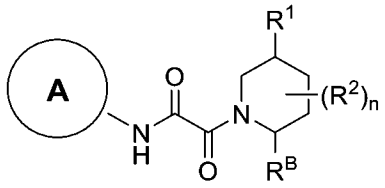
d. 2-(2-(1H-吡咯-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-5-基)-2-側氧基乙醯胺



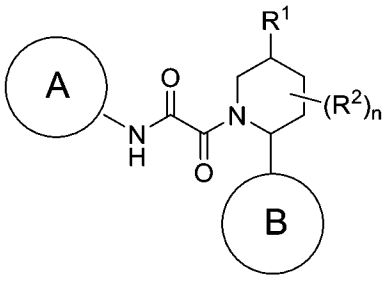
。

【0124】 在一個實施例中，本文提供了式(I)及式(A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：



式(A)；



式(I)；

環 A 係含有至少一個氮原子之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中 8-10 員係指稠合系統中之總原子數，該環系統在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代；

R^B 係經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 C_1-C_6 烷基：=O、–F、–Cl、–OH–、–OMe、$–NH_2$ 及–CN；

環 B 選自由以下組成之群：$–C_3$–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、$–C_1$–C_6 烷基、$–C_1$–C_6 雜烷基、$–C_1$–C_6 鹵烷基、$–C_3$–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a1}$、$–N(R^{a1})_2$、$–C(=O)R^{a1}$、$–C(=O)OR^{a1}$、$–NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、$–NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、$–C(=O)N(R^{a1})_2$、$–OC(=O)N(R^{a1})_2$、$–S(=O)R^{a1}$、$–S(=O)_2R^{a1}$、$–SR^{a1}$、$–S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、$–NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 及$–S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、$–C_1$–C_6 烷基、$–C_1$–C_6 雜烷基、$–C_1$–C_6 鹵烷基、$–C_3$–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a2}$、$–N(R^{a2})_2$、$–C(=O)R^{a2}$、$–C(=O)OR^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ $–C(=O)N(R^{a2})_2$、$–OC(=O)N(R^{a2})_2$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、$–S(=O)R^{a2}$、$–S(=O)_2R^{a2}$、$–SR^{a2}$、$–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、$–NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 及$–S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連

同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*，環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–CN、鹵基、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$C(=O)R^{a3}$、–$C(=O)OR^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、–$C(=O)N(R^{a3})_2$、–$OC(=O)R^{a3}$、–$OC(=O)N(R^{a3})_2$、–$S(=O)R^{a3}$、–$S(=O)_2R^{a3}$、–SR^{a3}、–$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、–$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a3})_2$，其中 R^3 之各烷基、環烷基、雜烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–C_1–C_6 烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、–OH、

=O、鹵基、–OC_1-C_6烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C(=O)C_1-C_6烷基、–N(C_1-C_6烷基)$_2$、–C_1–C_6雜烷基及–NHC(=O)C_1-C_6烷基，其中該–C_1–C_6烷基之一或多個氫可經氘置換)；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–N(R^b)$_2$、–C(=O)R^b、–C(=O)OR^b、–NR^bC(=O)R^b、–NR^bC(=O)OR^b、–C(=O)N(R^b)$_2$、–OC(=O)N(R^b)$_2$、–S(=O)R^b、–S(=O)$_2R^b$、–SR^b、–S(=O)(=NR^b)R^b、–NR^bS(=O)$_2R^b$及–S(=O)$_2$N(R^b)$_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–N(R^{a4})$_2$、–C(=O)R^{a4}、–C(=O)OR^{a4}、–NR^{a4}C(=O)R^{a4}、–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}、–C(=O)N(R^{a4})$_2$、–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})、–OC(=O)N(R^{a4})$_2$、–S(=O)R^{a4}、–S(=O)$_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}、–NR^{a4}S(=O)$_2R^{a4}$及–S(=O)$_2$N(R^{a4})$_2$；且

各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基

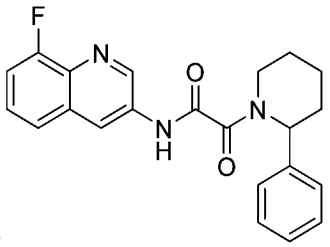
烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、$C_6–C_{10}$ 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、$–OR^b$、$–N(R^b)_2$、$–C(=O)R^b$、$–C(=O)OR^b$、$–NR^bC(=O)R^b$、$–NR^bC(=O)OR^b$、$–C(=O)N(R^b)_2$、$–OC(=O)N(R^b)_2$、$–S(=O)R^b$、$–S(=O)_2R^b$、$–SR^b$、$–S(=O)(=NR^b)R^b$、$–NR^bS(=O)_2R^b$ 及$–S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$ 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、$–^i$Pr、$–^n$Bu、$–^t$Bu、*–sec*-Bu、*–iso*-Bu))及 $C_3–C_9$ 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為：

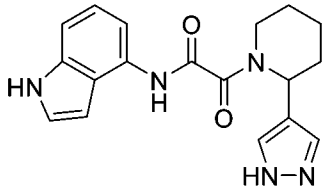
(i) 當該化合物為式(A)化合物時，環 A 係經由 2 個碳原子與 5 員雜芳基稠合之 3-吡啶；且

(ii) 該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



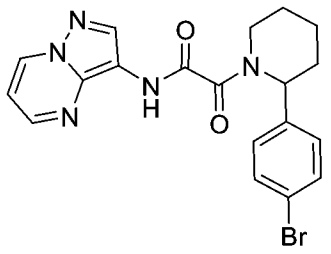
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡咯-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺



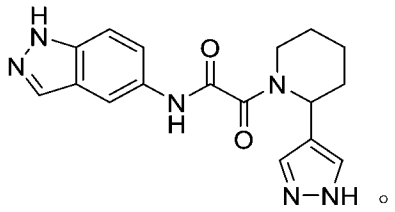
；

c. 2-(2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(吡咯并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙醯胺



；

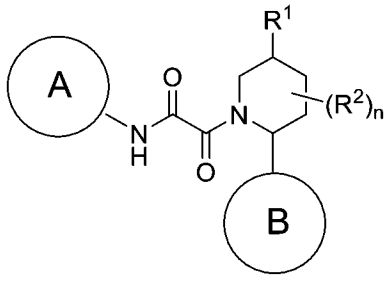
d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺



。

【0125】 在一些實施例中，化合物係式(A)化合物。在一些實施例中，化合物係式(I)化合物。

【0126】 在一些實施例中，本文提供了式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10}碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、

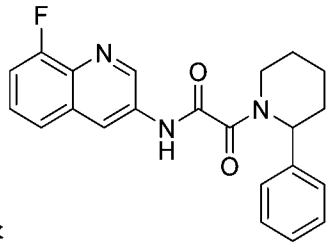
–C(=O)R^{a1}、–C(=O)OR^{a1}、–NR^{a1}C(=O)R^{a1}、–NR^{a1}C(=O)OR^{a1}、–C(=O)$N(R^{a1})_2$、–OC(=O)$N(R^{a1})_2$、–S(=O)R^{a1}、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–C(=O)R^{a2}、–C(=O)OR^{a2}、–NR^{a2}C(=O)R^{a2}、–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}、–CH_2C(=O)$N(R^{a2})_2$ –C(=O)$N(R^{a2})_2$、–OC(=O)$N(R^{a2})_2$、–CH_2C(=O)$N(R^{a2})_2$、–S(=O)R^{a2}、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–C(=O)R^b、–C(=O)OR^b、–NR^bC(=O)R^b、–NR^bC(=O)OR^b、–C(=O)$N(R^b)_2$、–OC(=O)$N(R^b)_2$、–S(=O)R^b、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–S(=O)(=NR^b)R^b、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

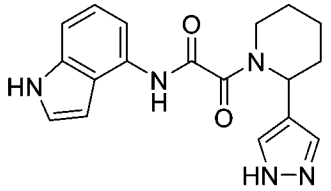
n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



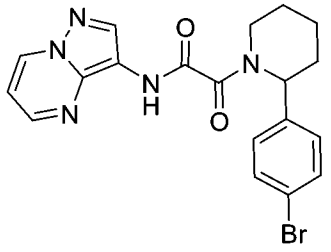
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺 ；

b. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 哚-4-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



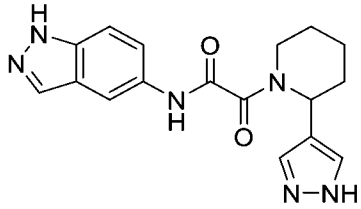
；

c. 2-(2-(4-溴 苯 基)哌 啶-1-基)-2-側 氧 基-N-(吡 唑 并[1,5-a]嘧 啶-3-基)乙 醯 胺



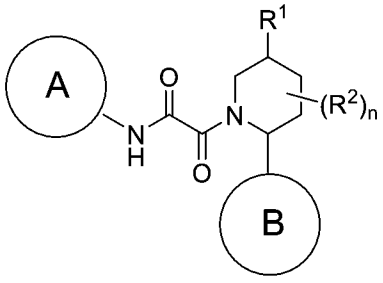
；

d. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 唑-5-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



。

【0127】 在一個實施例中，本文提供了式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

環 B 選自由以下組成之群：$–C_3–C_{10}$碳環基、3-10 員雜環基、$C_6–C_{10}$芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a1}$、$–N(R^{a1})_2$、$–C(=O)R^{a1}$、$–C(=O)OR^{a1}$、$–NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、$–NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、$–C(=O)N(R^{a1})_2$、$–OC(=O)N(R^{a1})_2$、$–S(=O)R^{a1}$、$–S(=O)_2R^{a1}$、$–SR^{a1}$、$–S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、$–NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$及$–S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a2}$、$–N(R^{a2})_2$、$–C(=O)R^{a2}$、$–C(=O)OR^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ $–C(=O)N(R^{a2})_2$、$–OC(=O)N(R^{a2})_2$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、$–S(=O)R^{a2}$、$–S(=O)_2R^{a2}$、$–SR^{a2}$、$–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、$–NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及$–S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自

由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為該化合物不係：

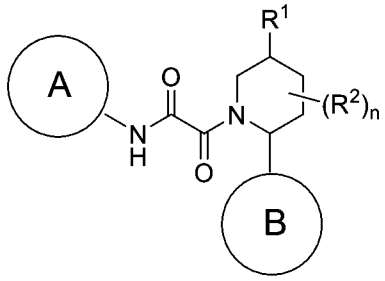
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺；

c. 2-(4-甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-基)乙醯胺；

d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺。

【0128】　在一個實施例中，提供了一種式(I)及式(A)之化合物：



式(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環 A 係含有至少一個氮原子之稠合雙環 8-10 員雜芳基環，其在任何可用位置處經 R^4之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10}碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基及 5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–CN、鹵基、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$C(=O)R^{a3}$、–$C(=O)OR^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、–$C(=O)N(R^{a3})_2$、–$OC(=O)R^{a3}$、–$OC(=O)N(R^{a3})_2$、–$S(=O)R^{a3}$、–$S(=O)_2R^{a3}$、–SR^{a3}、–$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、–$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$及–$S(=O)_2N(R^{a3})_2$，其中 R^3 之各烷基、環烷基、雜烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、 芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用

位置處經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–$OC(=O)N(R^{a4})_2$、–$S(=O)R^{a4}$、–$S(=O)_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、–$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a4})_2$；

各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–C_1–C_6 烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、–OH、=O、鹵基、–OC_1-C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C(=O)C_1-C_6 烷基、–N(C_1-C_6 烷基)$_2$、–C_1–C_6 雜烷基及–NHC(=O)C_1-C_6 烷基，其中該–C_1–C_6 烷基之一或多個氫可以經氘置換；

各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為該化合物不係：

a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺；

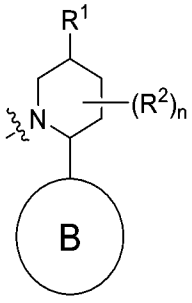
c. 2-(4-甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-基)乙醯胺；或

d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺。

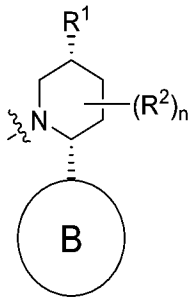
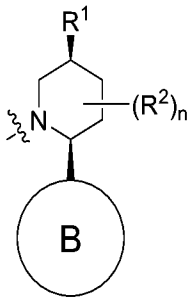
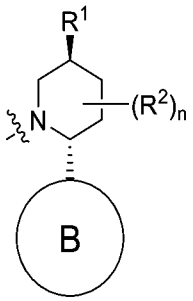
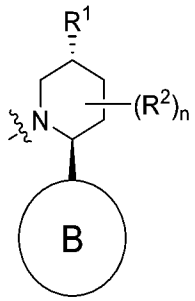
【0129】 如本文通常所定義的，R^B 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，R^B 係經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之–C_1-C_6 烷基：=O、–F、–Cl、–OH–、–OMe、–NH_2 及–CN。在一些實施例中，R^B 係未經取代之–C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，R^B 選自–Me、–Et–、–Pr、–^{i}Pr 及–^{t}Bu。在一些實施例中，R^B 選自–Me、–Et–、–^{i}Pr 及–^{t}Bu。在一些實施例中，R^1 不係 H 且 R^B 及 R^1 係呈*反式*相對組態。在一些實施例中，R^1 不係 H 且 R^B 及 R^1 係呈*順式*相對組態。

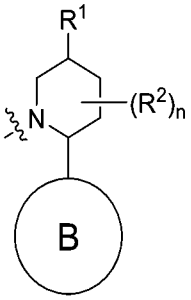
【0130】 在一些實施例中，R^1 係不存在的(*例如*若由兩個 R^2 基團形成之螺環連接至原本攜帶 R^1 之原子)。

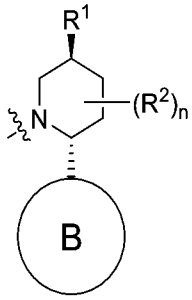
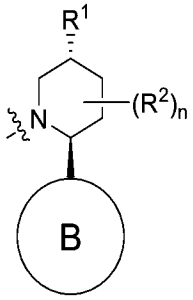
【0131】 在某些實施例中，R^1 不係 H 且環 B 及 R^1 係呈*反式*相對組態。在其他實施例中，R^1 不係 H 且環 B 及 R^1 係呈*順式*相對組態。

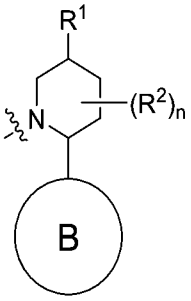
【0132】 在一些實施例中，如 

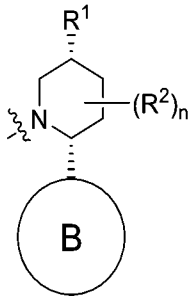
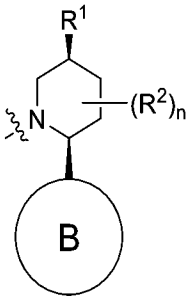
式(I)中所示之部分選自由以下組成之群：


、 
、 
及  ，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

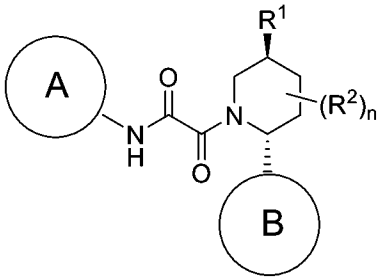
【0133】 在某些實施例中，如  所表示之部分選自由以下組成之群：


及  ，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0134】 在其他實施例中，如  所表示之部分選自由以下組成之群：


及  ，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

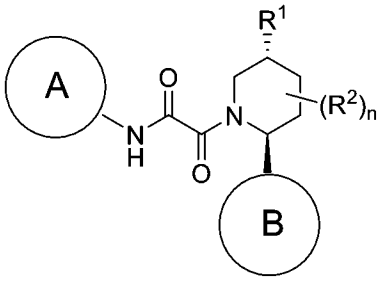
【0135】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ia)化合物



式(Ia)，

其中環 A、環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

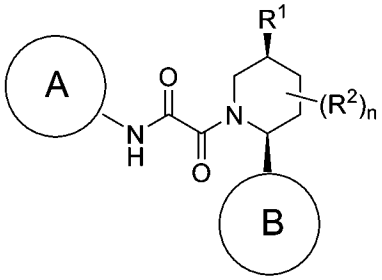
【0136】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ib)化合物



式(Ib)，

其中環 A、環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

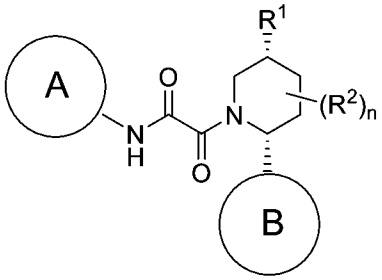
【0137】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ic)化合物



式(Ic)，

其中環 A、環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0138】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Id)化合物



式(Id)，

其中環 A、環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0139】　如本文通常所定義的，環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數。

【0140】　在一些實施例中，環 A 係含有至少一個氮原子之稠合雙環 8-10 員雜芳基環，其中環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義，且其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數。

【0141】　在一些實施例中，環 A 係含有至少一個氮原子及 0、1、2 或 3 個選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子的視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數。在一些實施例中，環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0142】　在一些實施例中，環 A 包含含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自由 N、O 或 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子之 5-6 員單環雜芳基環(*例如*, 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、氧雜噻唑基)，其稠合至碳環基或雜環基環，其中稠合系統中之總原子數係 8 與 10 之間且該系統含有總計 2、3 或 4 個選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子。該連接點係處於該雜芳基環上。

【0143】　在一些實施例中，環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

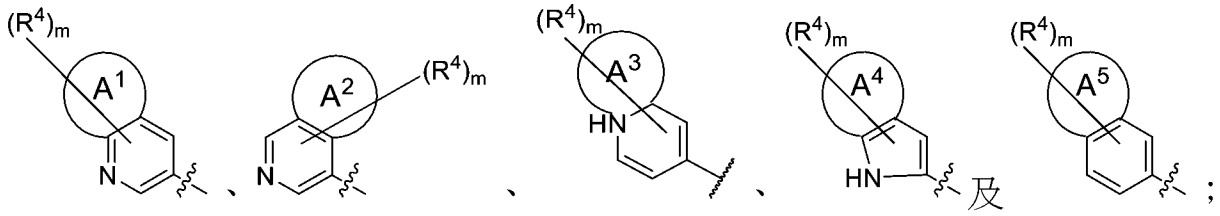
【0144】　在一些實施例中，環 A 包含含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自由 N、O 或 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子之 5-6 員單環雜芳基環(*例如*, 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、氧雜噻唑基)，其稠合至碳環基環，其中稠合系統中之總原子數係 8 與 10 之間。在一些實施例中，環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0145】　在一些實施例中，環 A 包含含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自

由 N、O 或 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子之 5-6 員單環雜芳基環(*例如*,吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、氧雜噻唑基)，其稠合至雜環基環，其中稠合系統中之總原子數係 8 與 10 之間且該系統含有總計 2、3 或 4 個選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子。在一些實施例中，環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0146】　在一些實施例中，環 A 含有與含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自由 N、O 或 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子之 5-6 員單環雜芳基環稠合的苯基環(*例如*吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、氧雜噻唑基)，其中該連接點係處於苯基或雜芳基環上。在一些實施例中，環 A 在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0147】　在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



其中：

環 A^1、A^2 及 A^4 各自獨立地係 4-6 員碳環基、4-6 員雜環基、5-6 員雜芳基或苯基；

各環 A^3 獨立地係 4-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該雜環基及雜芳基含有至少一個氮原子；

各環 A^5 獨立地係 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基含有至少一個氮原子；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基

烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–$OC(=O)N(R^{a4})_2$、–$S(=O)R^{a4}$、–$S(=O)_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、–$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及–$S(=O)_2N(R^{a4})_2$；

各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

m 係 0、1、2 或 3。

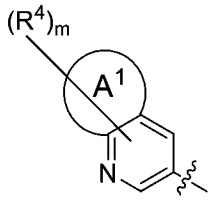
【0148】　在一個實施例中，環 A^1、A^2 及 A^4 各自獨立地係 4-6 員碳環基、含有 1、2 或 3 個選自由 O、N、S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 4-6 員雜環基、含有 1、2 或 3 個選自由 O、N、S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 5-6 員雜芳基或苯基。

【0149】　在一個實施例中，各環 A^3 獨立地係 4-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該雜環基及雜芳基含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自由 N、O 或 S 或

其氧化形式組成之群的額外雜原子。

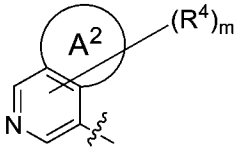
【0150】　在一個實施例中，各環 A^5 獨立地係 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基含有至少一個氮原子及 0、1 或 2 個選自由 N、O 或 S 或其氧化形式組成之群的額外雜原子。

【0151】　在一個實施例中，環 A 係



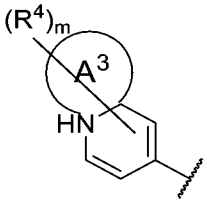
，其中 A^1、R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0152】　在一個實施例中，環 A 係



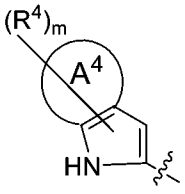
，其中 A^2、R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0153】　在一個實施例中，環 A 係



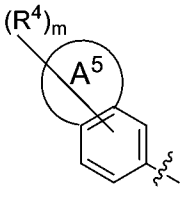
，其中 A^3、R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0154】　在一個實施例中，環 A 係



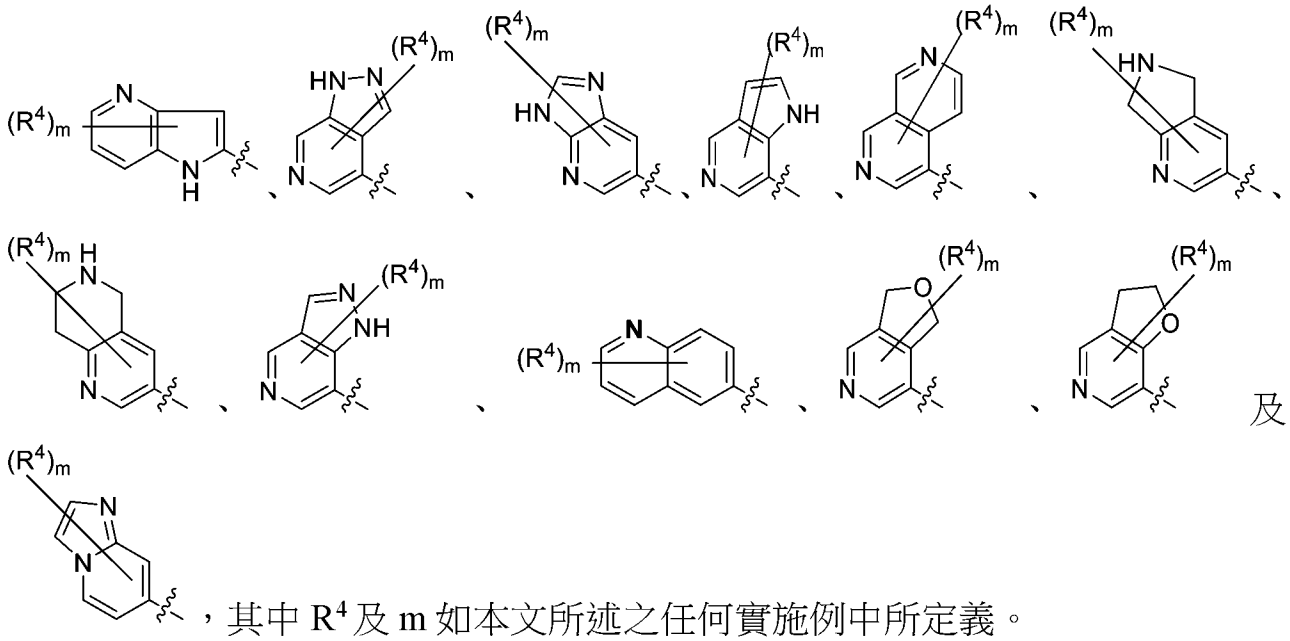
，其中 A^4、R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0155】　在一個實施例中，環 A 係



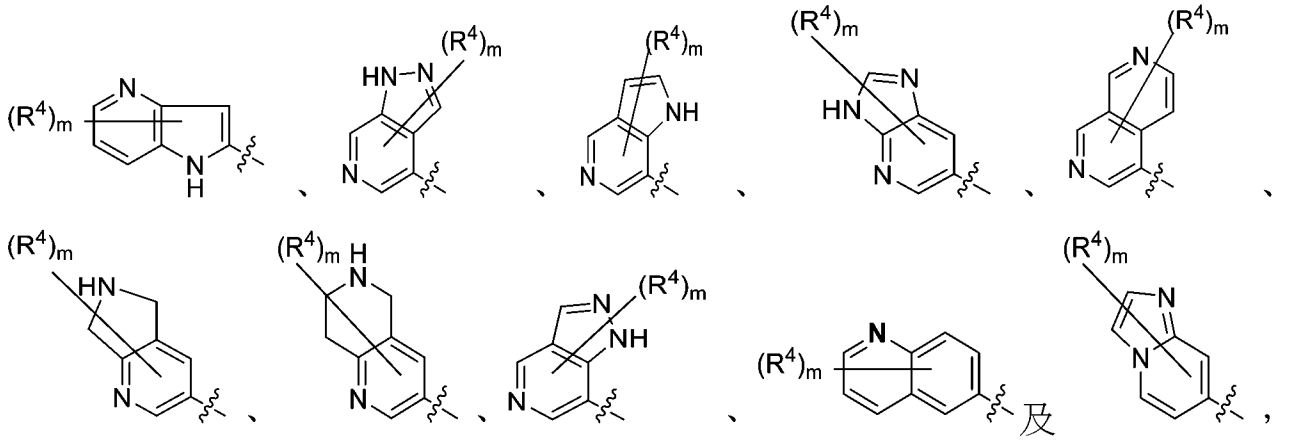
，其中 A^5、R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0156】　在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



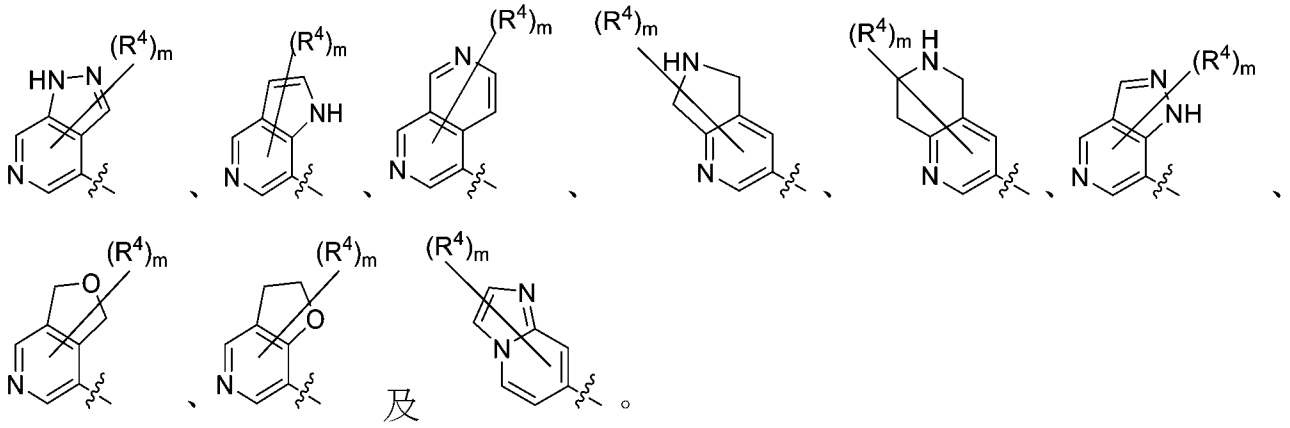
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0157】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

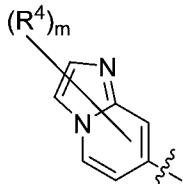
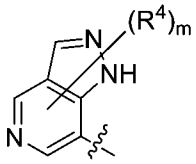
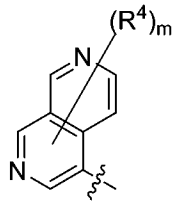
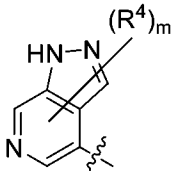


其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

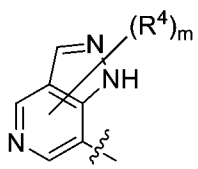
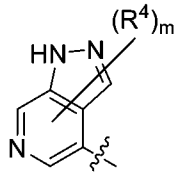
【0158】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



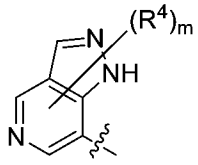
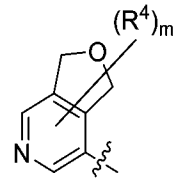
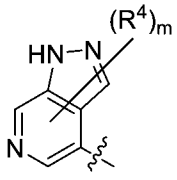
【0159】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：


、 
、 
及  ，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

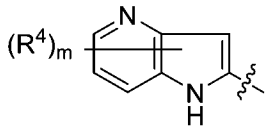
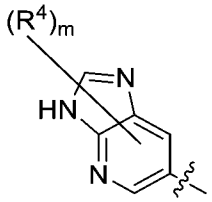
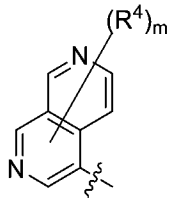
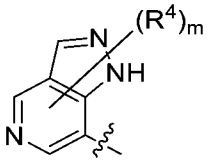
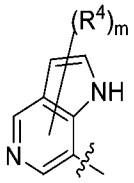
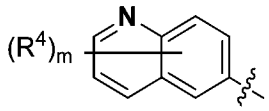
【0160】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：


及  ，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

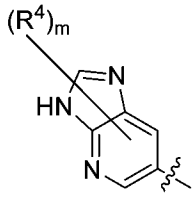
【0161】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：


、 
及  ，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

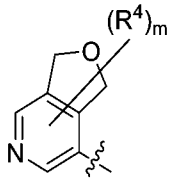
【0162】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：


、 
、 
、 
、 
及  ，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0163】 在一些實施例中，環 A 係：

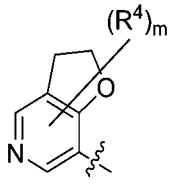
 ，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0164】 在一些實施例中，環 A 係：



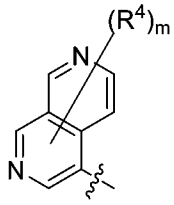
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0165】 在一些實施例中，環 A 係：



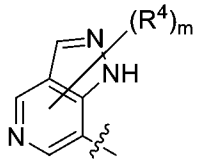
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0166】 在一些實施例中，環 A 係：



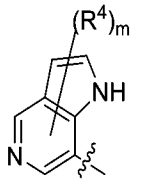
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0167】 在一些實施例中，環 A 係：



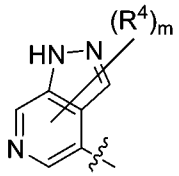
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0168】 在一些實施例中，環 A 係：



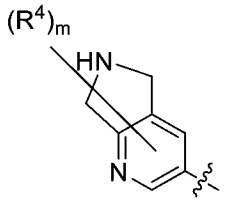
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0169】 在一些實施例中，環 A 係：



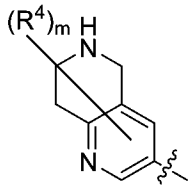
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0170】 在一些實施例中，環 A 係：



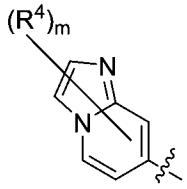
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0171】 在一些實施例中，環 A 係：



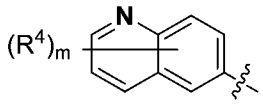
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0172】 在一些實施例中，環 A 係：



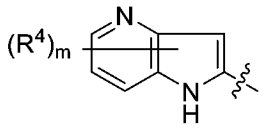
，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0173】 在一些實施例中，環 A 係：



，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0174】 在一些實施例中，環 A 係：



，其中 R^4 及 m 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0175】 如本文通常所定義的，m 係 0、1、2 或 3。在一些實施例中，m 係 0、1 或 2。

【0176】 在一些實施例中，m 係 0 或 1。在一些實施例中，m 係 1 或 2。

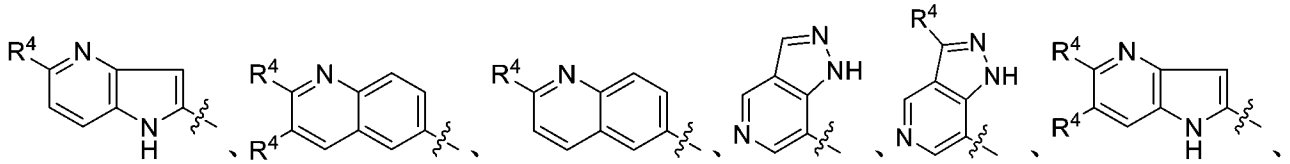
【0177】 在一些實施例中，m 係 0。

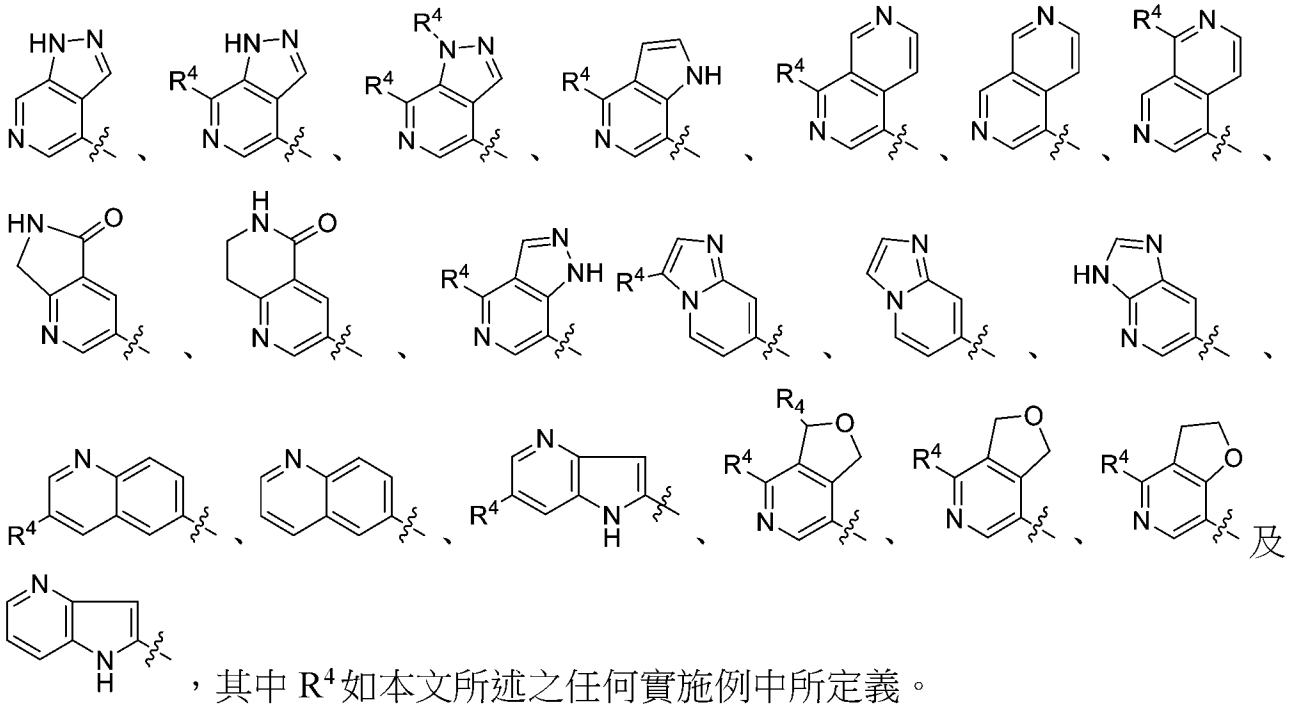
【0178】 在一些實施例中，m 係 1。

【0179】 在一些實施例中，m 係 2。

【0180】 在一些實施例中，m 係 3。

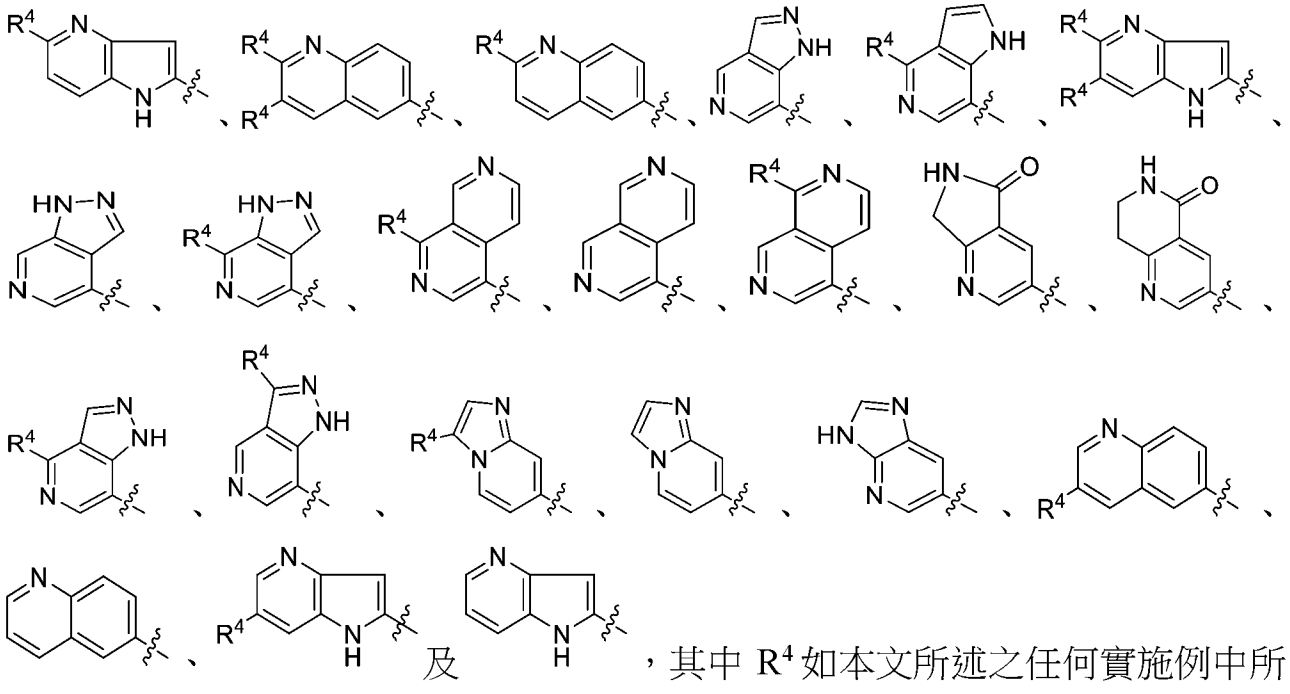
【0181】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：





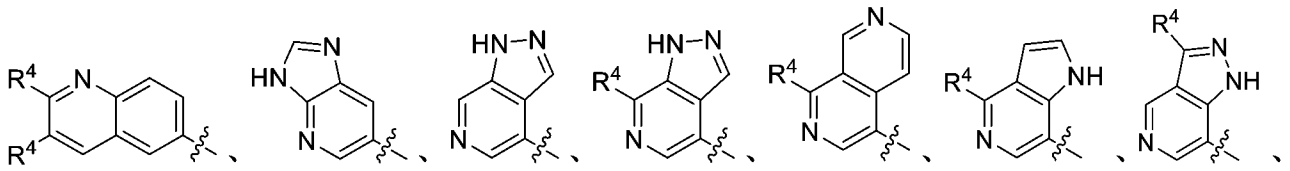
，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

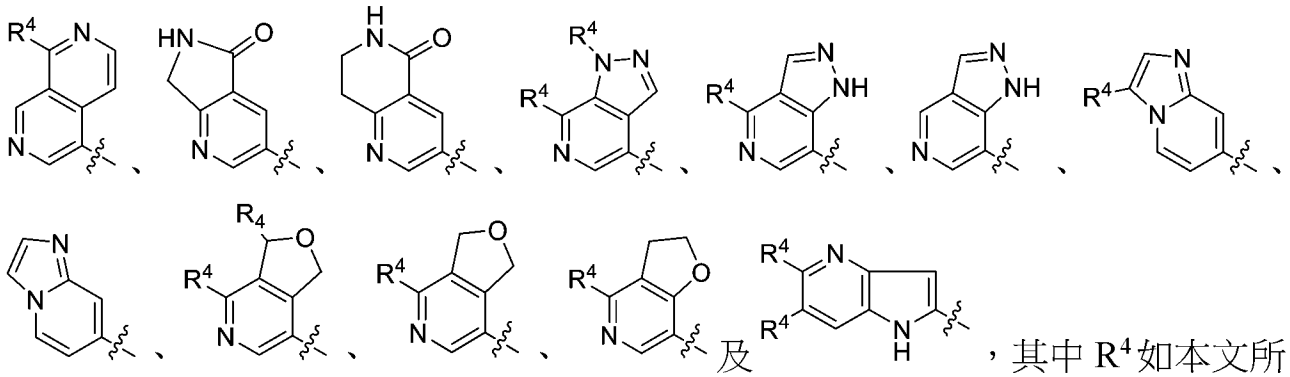
【0182】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



定義。

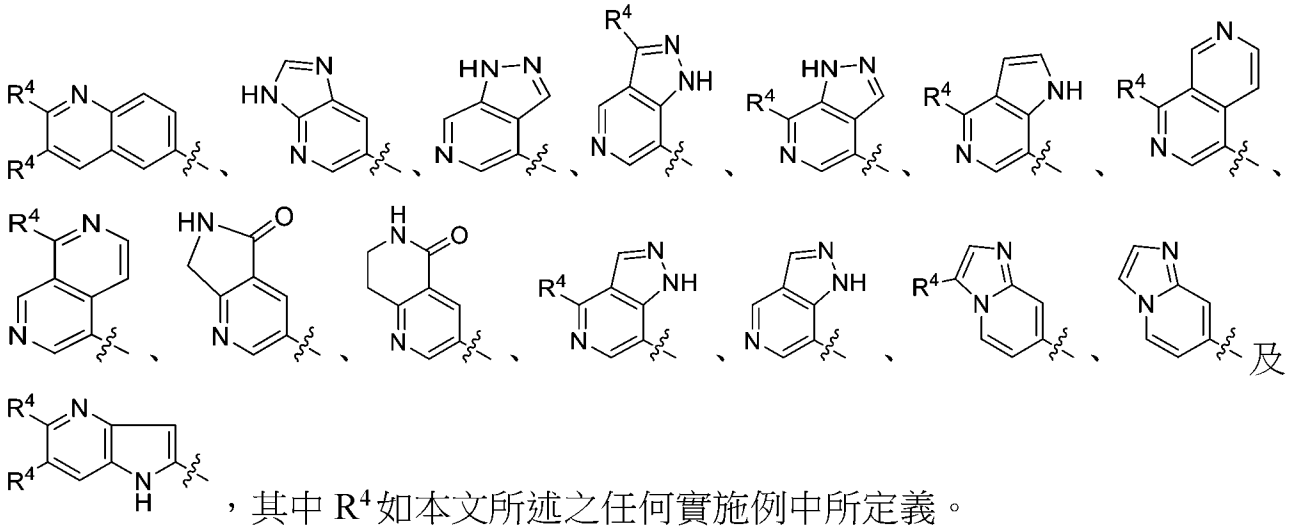
【0183】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：





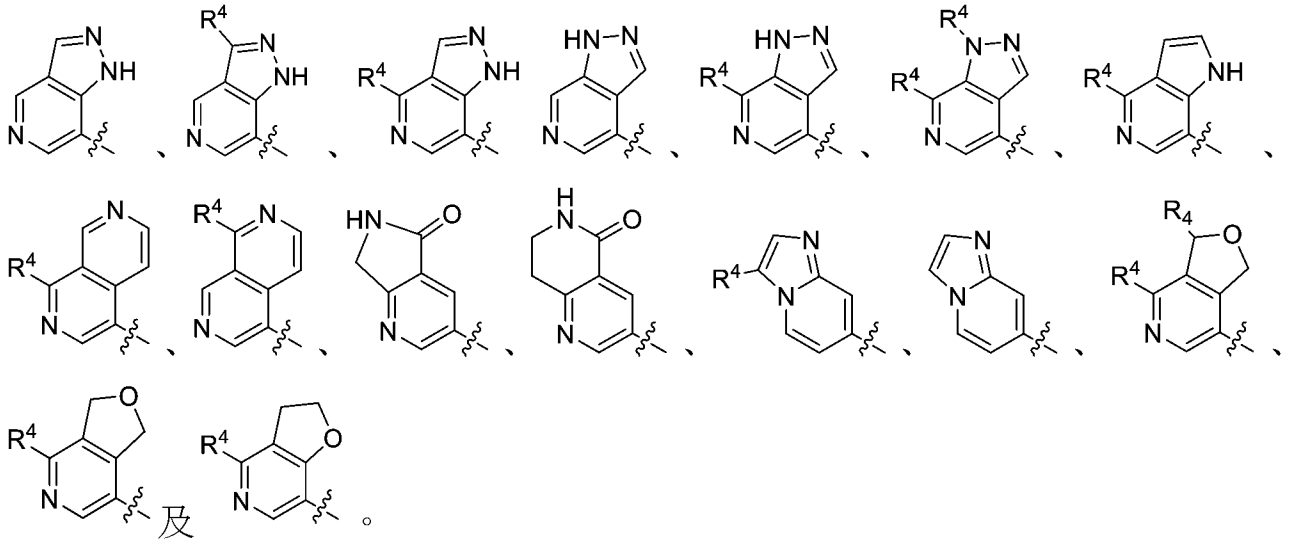
述之任何實施例中所定義。

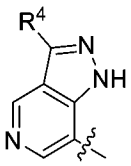
【0184】　在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

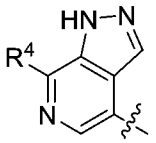
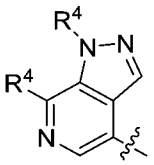
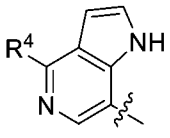
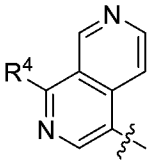
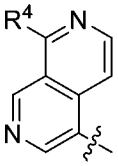
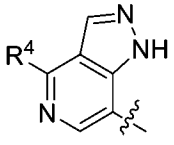
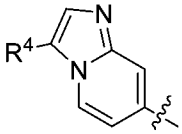
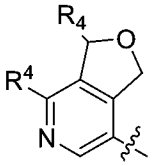
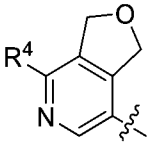
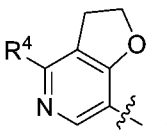
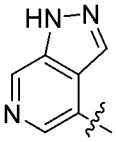


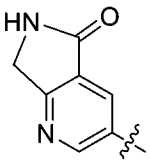
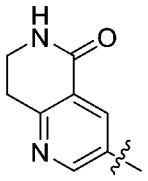
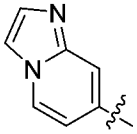
，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0185】　在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

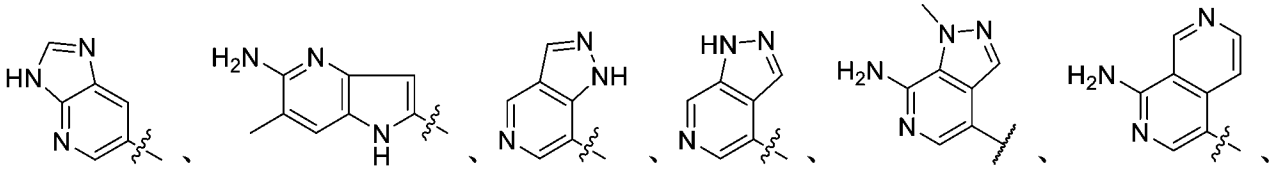


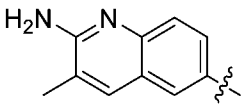
【0186】　在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施

例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  ，其中 R^4 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。

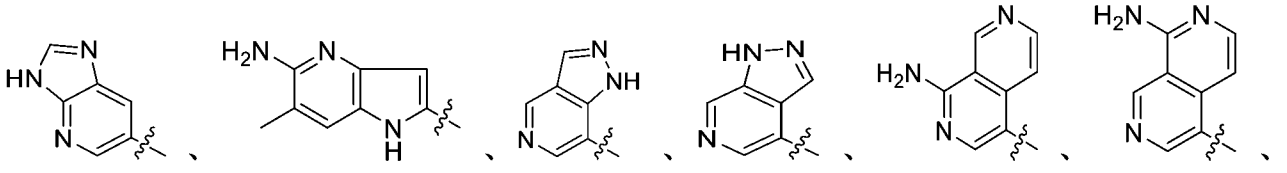
在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。

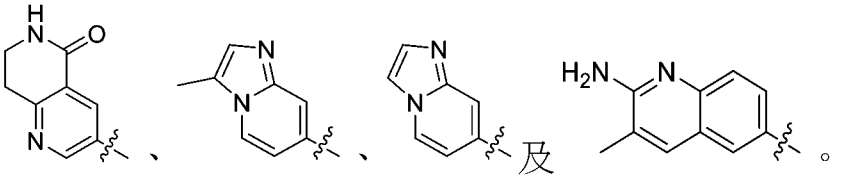
【0187】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



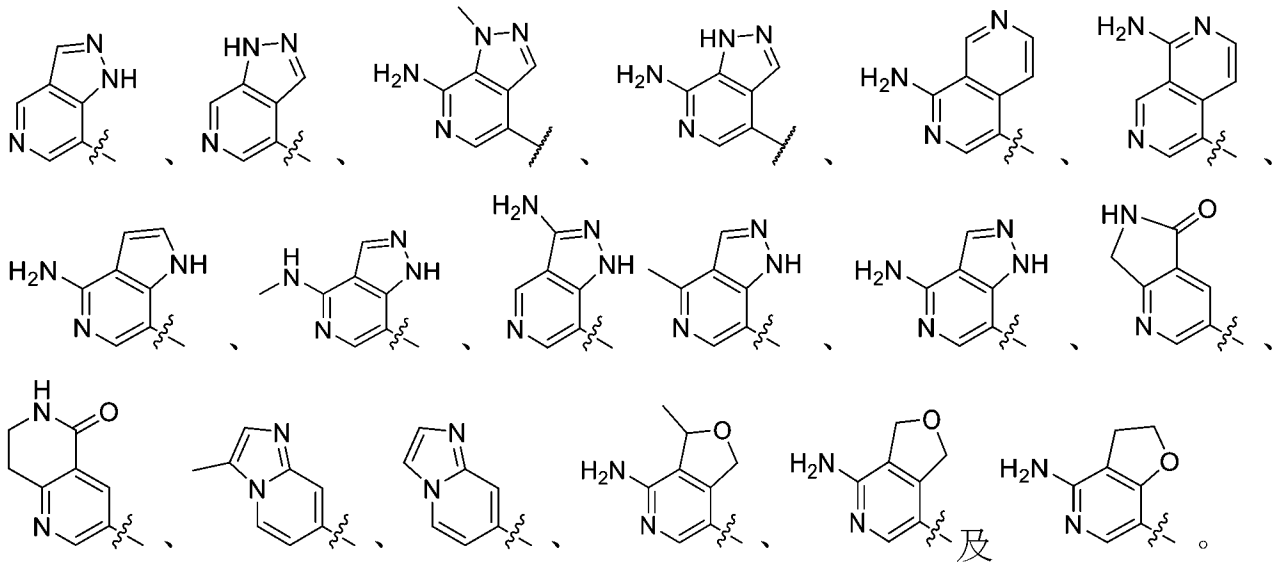
及  。

【0188】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

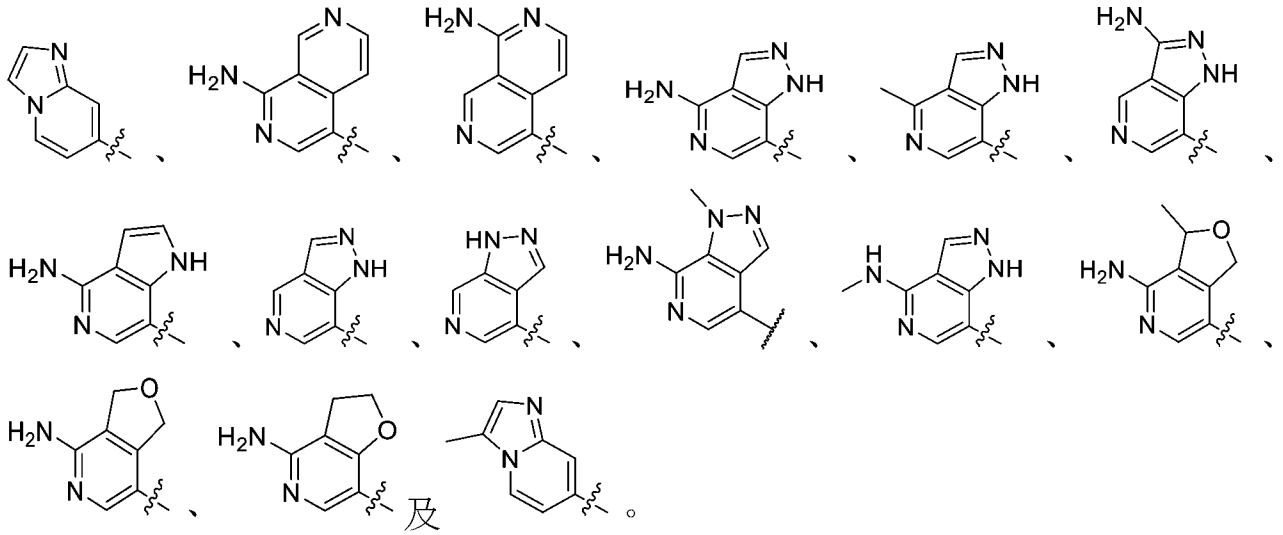




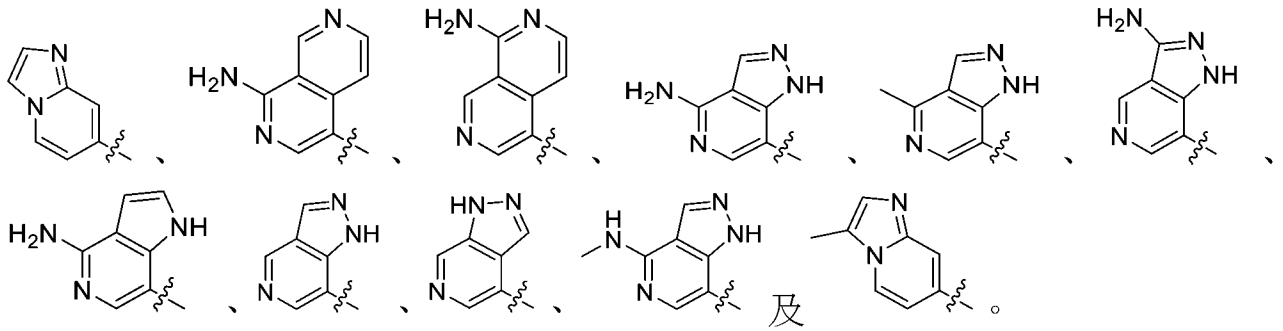
【0189】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



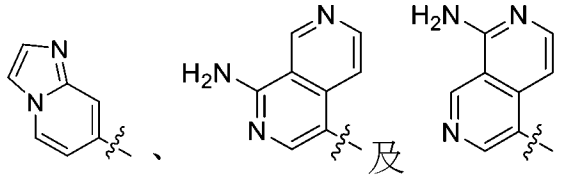
【0190】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



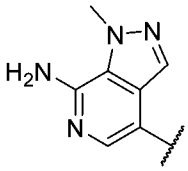
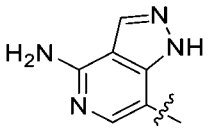
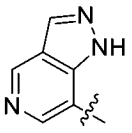
【0191】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



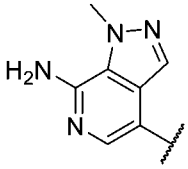
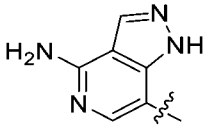
【0192】 在一些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：



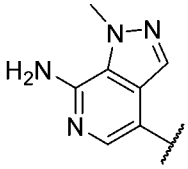
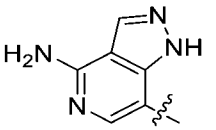
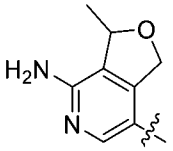
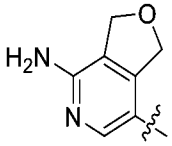
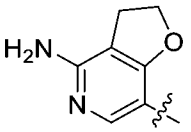
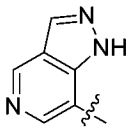
【0193】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

 、  及  。

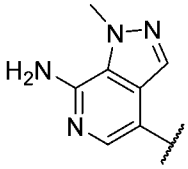
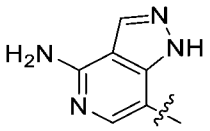
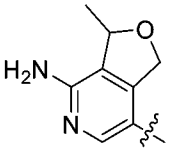
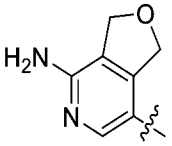
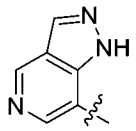
【0194】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

 及  。

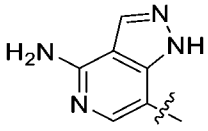
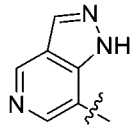
【0195】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

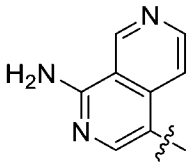
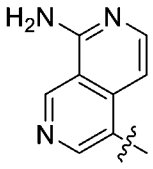
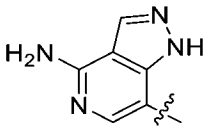
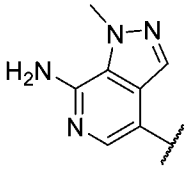
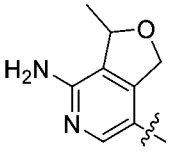
 、  、  、  、  、及  。

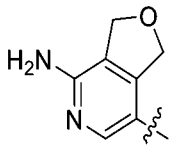
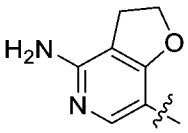
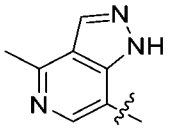
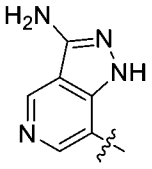
【0196】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

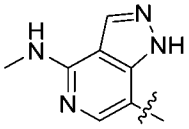
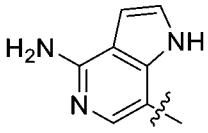
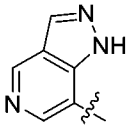
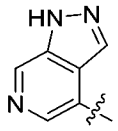
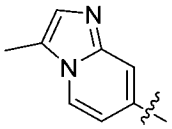
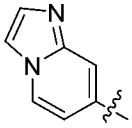
 、  、  、  、及  。

【0197】 在某些實施例中，環 A 選自由以下組成之群：

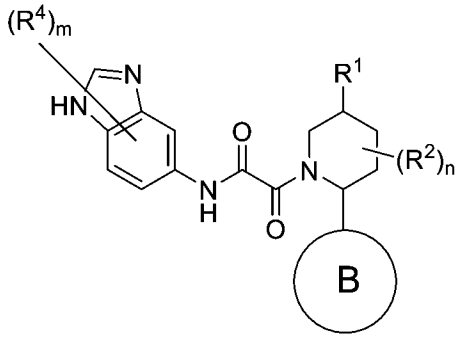
 及  。

【0198】 在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係

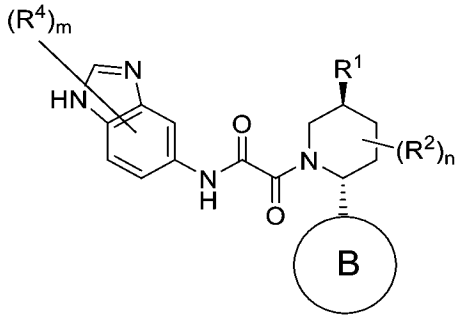
 。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係  。

【0199】 在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係：  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係：  。在一些實施例中，環 A 係  。在一些實施例中，環 A 係：  。

【0200】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II1)化合物：

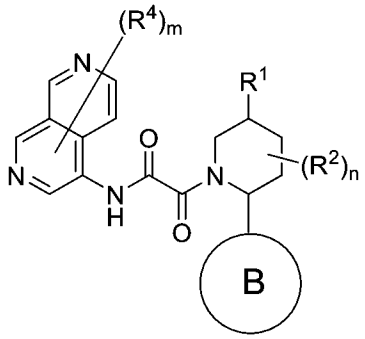


(II1)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，化合物係式(II1a)化合物：

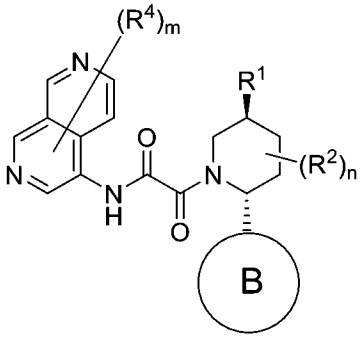


(II1a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0201】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(II2)化合物：



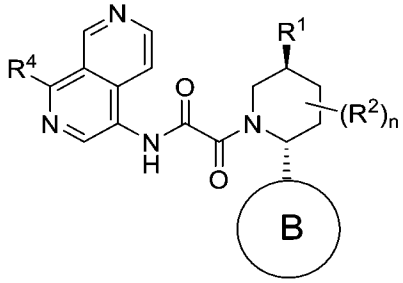
(II2)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0202】　在一些實施例中，化合物係式(II2a)化合物：

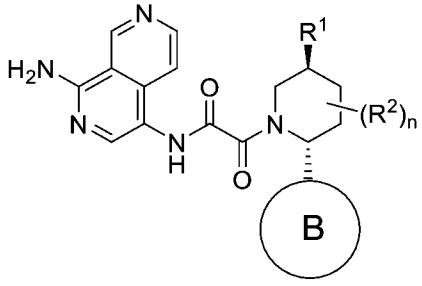
(II2a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0203】　又在一些實施例中，化合物係式(II2b)化合物：

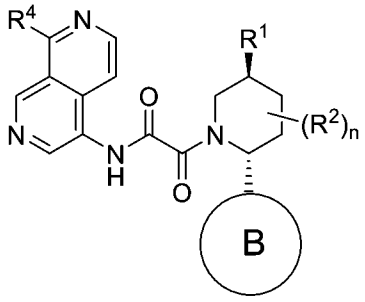


(II2b)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0204】　又在一些實施例中，化合物係式(II2c)化合物：

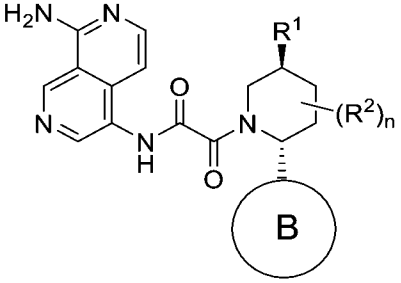


(II2c)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0205】 在其他實施例中，化合物係式(II2d)化合物：

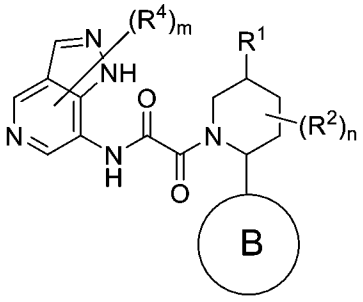
(II2d)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0206】 在其他實施例中，化合物係式(II2e)化合物：

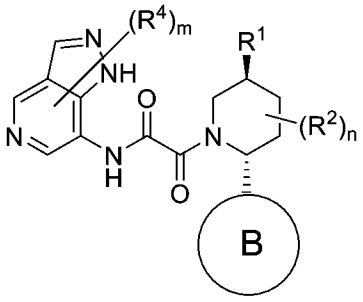
(II2e)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0207】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II3)化合物：



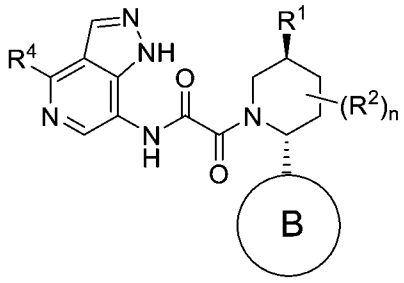
(II3)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0208】 在一些實施例中，化合物係式(II3a)化合物：



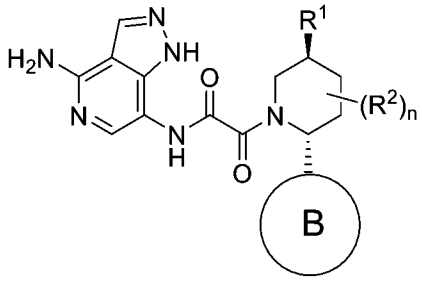
(II3a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0209】 在一些實施例中，化合物係式(II3b)化合物：



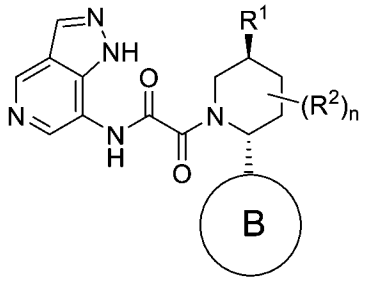
(II3b)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0210】 在一些實施例中，化合物係式(II3c)化合物：



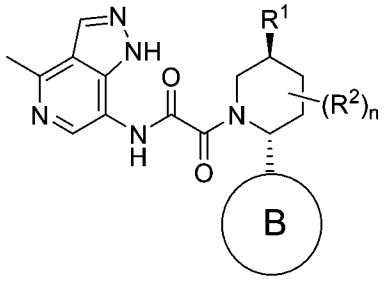
(II3c)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0211】 在一些實施例中，化合物係式(II3d)化合物：



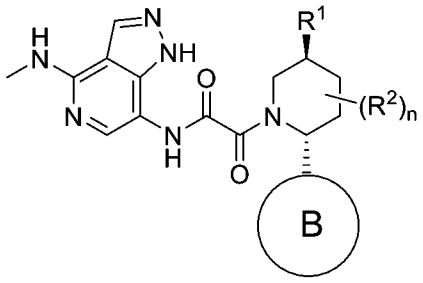
(II3d)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0212】 在一些實施例中，化合物係式(II3e)化合物：



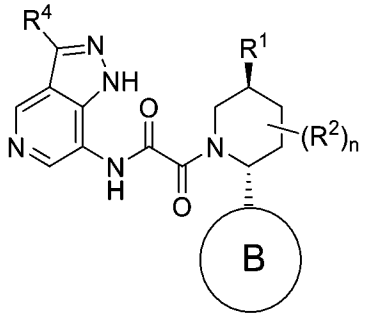
(II3e)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0213】 在一些實施例中，化合物係式(II3f)化合物：



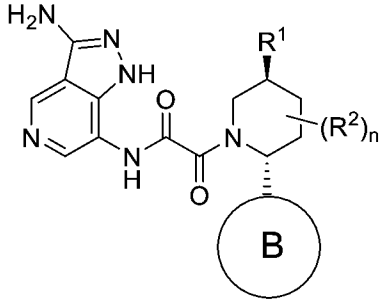
(II3f)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0214】 在一些實施例中，化合物係式(II3g)化合物：



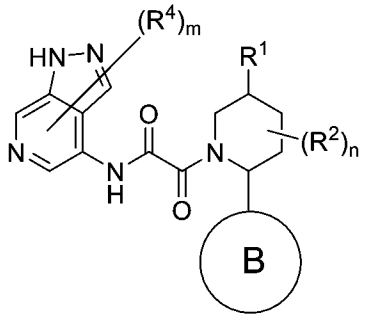
(II3g)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0215】 在一些實施例中，化合物係式(II3h)化合物：

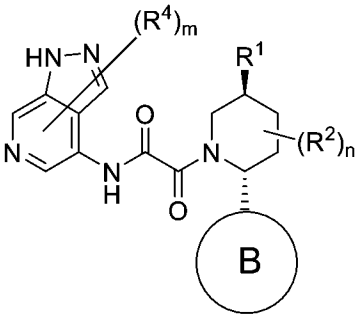


(II3h)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0216】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II4)化合物：

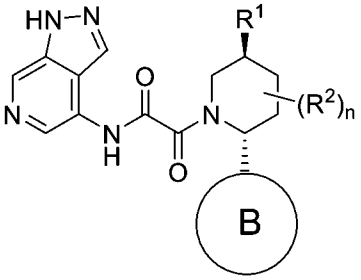


(II4)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0217】　在一些實施例中，化合物係式(II4a)化合物：

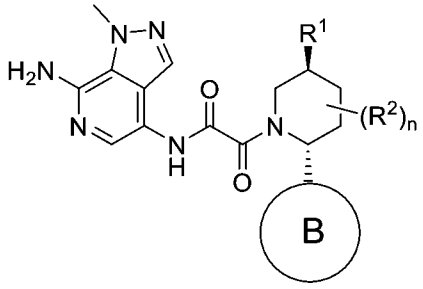
(II4a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0218】　在一些實施例中，化合物係式(II4b)化合物：

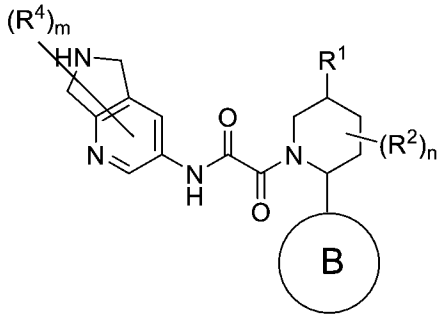
(II4b)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0219】　在一些實施例中，化合物係式(II4c)化合物：



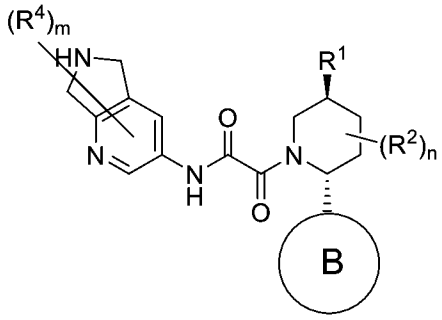
(II4c)，其中環 B、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0220】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(II5)化合物：



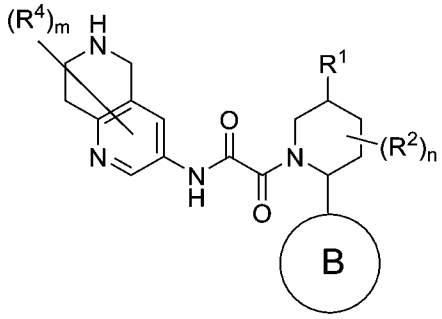
(II5)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0221】　在一些實施例中，化合物係式(II5a)化合物：



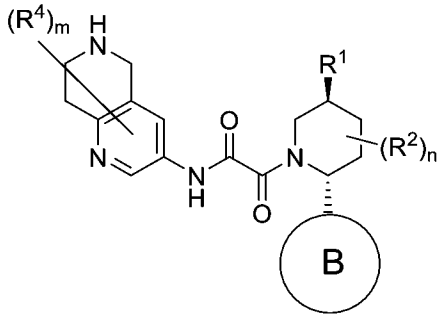
(II5a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0222】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II6)化合物：



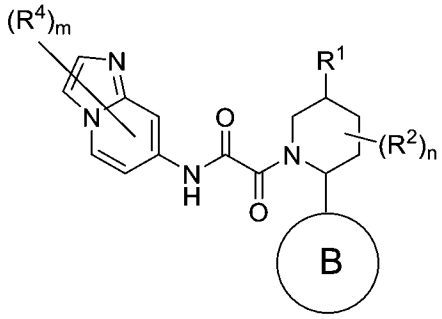
(II6)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0223】 在一些實施例中，化合物係式(II6a)化合物：



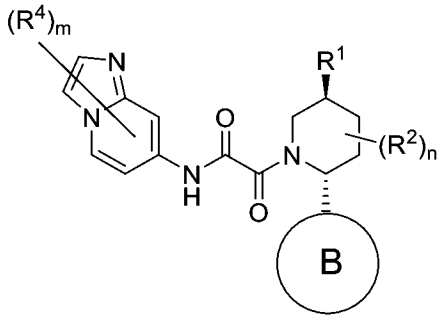
(II6a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0224】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II7)化合物：



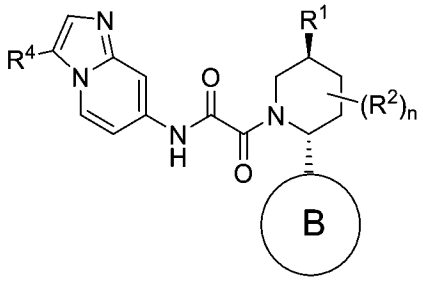
(II7)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0225】 在一些實施例中，化合物係式(II7a)化合物：



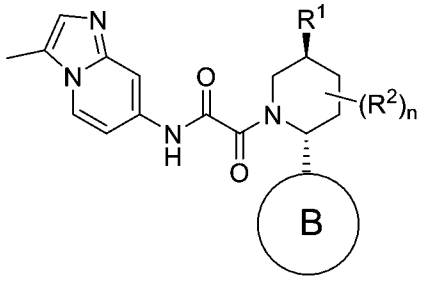
(II7a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0226】 在一些實施例中，化合物係式(II7b)化合物：

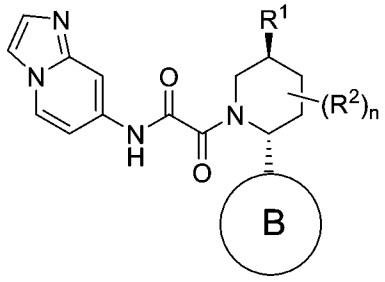


(II7b)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0227】 又在一些實施例中，化合物係式(II7c)化合物：



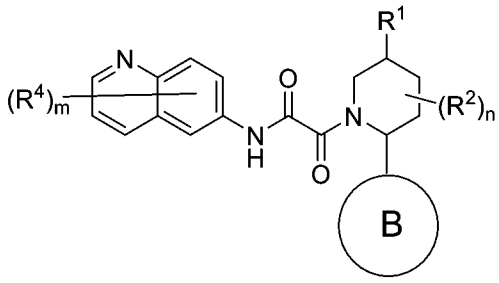
(II7c)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0228】 在其他實施例中，化合物係式(II7d)化合物：

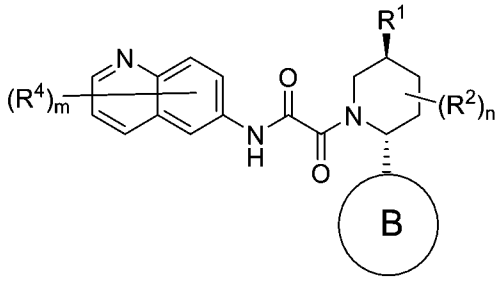
(II7d)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0229】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II8)化合物：



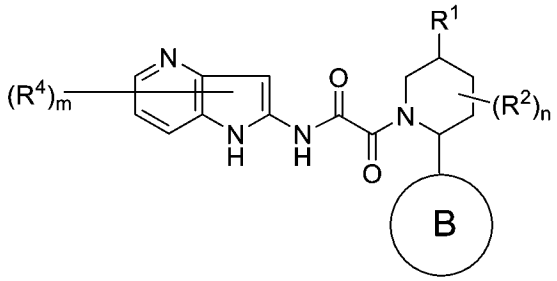
(II8)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0230】 在一些實施例中，化合物係式(II8a)化合物：



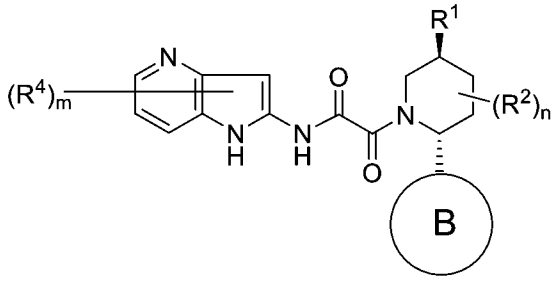
(II8a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0231】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II9)化合物：



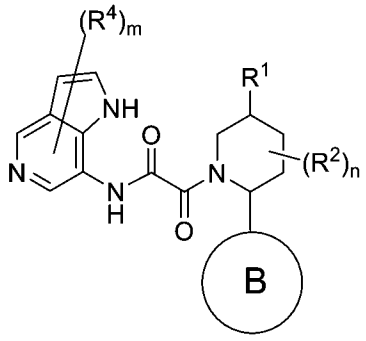
(II9)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0232】 在一些實施例中，化合物係式(II9a)化合物：

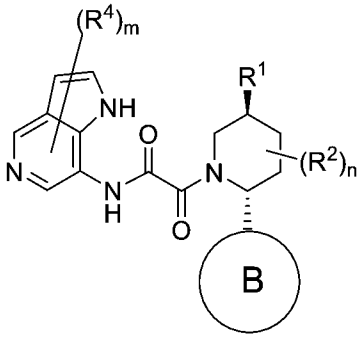


(II9a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0233】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II10)化合物：



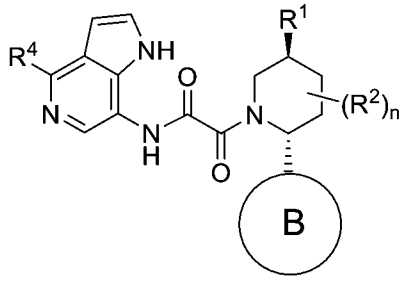
(II10)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。



【0234】 在一些實施例中，化合物係式(II10a)化合物：

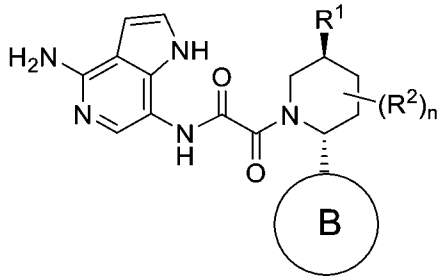
(II10a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0235】 在一些實施例中，化合物係式(II10b)化合物：



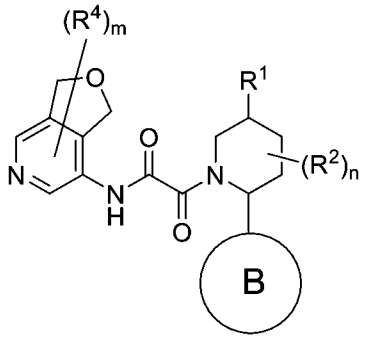
(II10b)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0236】 在一些實施例中，化合物係式(II10c)化合物：



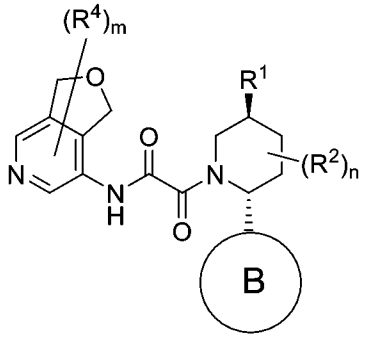
(II10c)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0237】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II11)化合物：



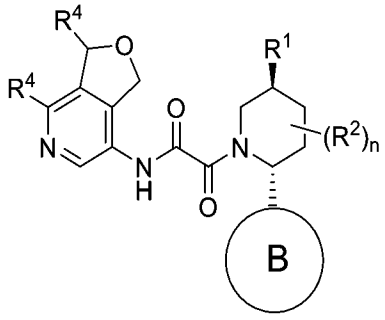
(II11)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0238】 在一些實施例中，化合物係式(II11a)化合物：



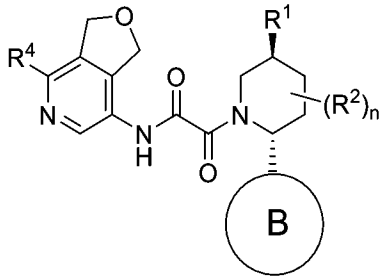
(II11a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0239】 在一些實施例中，化合物係式(II11b)化合物：



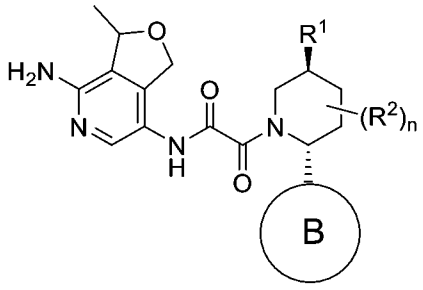
(II11b)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0240】 在一些實施例中，化合物係式(II11c)化合物：



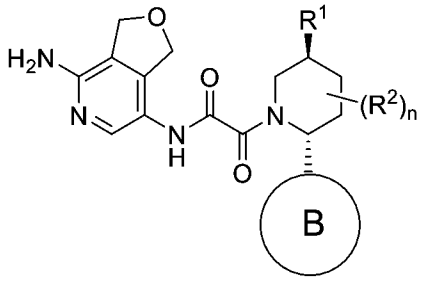
(II11c)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0241】 在一些實施例中，化合物係式(II11d)化合物：



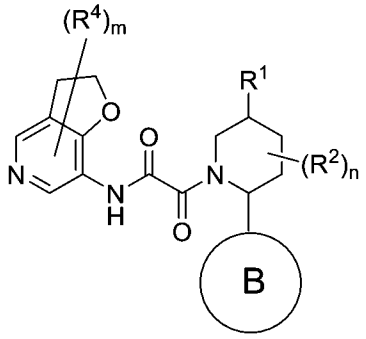
(II11d)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0242】 在一些實施例中，化合物係式(II11e)化合物：



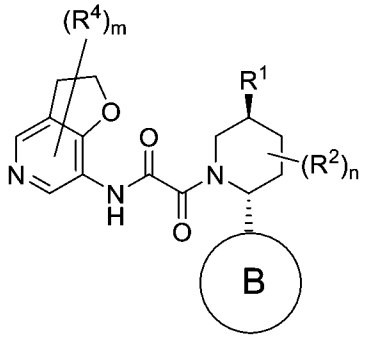
(II11e)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0243】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(II12)化合物：



(II12)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

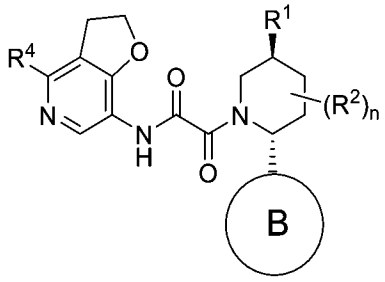
【0244】 在一些實施例中，化合物係式(II12a)化合物：



(II12a)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任

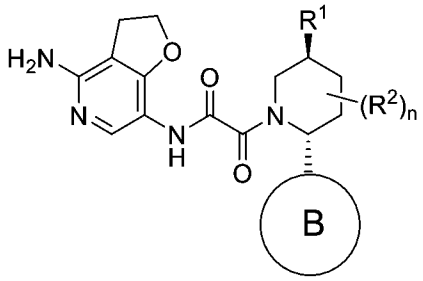
何實施例中所定義。

【0245】　在一些實施例中，化合物係式(II12b)化合物：



(II12b)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0246】　在一些實施例中，化合物係式(II12c)化合物：



(II12c)，其中環 B、R^1、R^2、R^4、m 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0247】　如本文通常所定義的，各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–$OC(=O)N(R^{a4})_2$、–$S(=O)R^{a4}$、–$S(=O)_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、–$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0248】　在一些實施例中，各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–

$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、$–OC(=O)N(R^{a4})_2$、$–S(=O)R^{a4}$、$–S(=O)_2R^{a4}$、$–SR^{a4}$、$–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、$–NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及$–S(=O)_2N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。

【0249】　在一些實施例中，R^4選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、$–C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、$–OC(=O)N(R^{a4})_2$、$–S(=O)R^{a4}$、$–S(=O)_2R^{a4}$、$–SR^{a4}$、$–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、$–NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及$–S(=O)_2N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。

【0250】　在一些實施例中，R^4選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、$–C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、$–OC(=O)N(R^{a4})_2$、$–S(=O)R^{a4}$、$–S(=O)_2R^{a4}$、$–SR^{a4}$、$–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、$–NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及$–S(=O)_2N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。

【0251】　在某些實施例中，R^4選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、$–C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$及$–OC(=O)N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。

【0252】　在某些實施例中，R^4選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、–

$C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$及$–OC(=O)N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0253】　在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：–D、=O、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、$–OR^{a4}$ 及$–N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0254】　在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：=O、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、$–OR^{a4}$ 及$–N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0255】　在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：–D、=O、$–C_1–C_6$ 烷基及$–N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0256】　在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：=O、$–C_1–C_6$ 烷基及$–N(R^{a4})_2$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0257】　在某些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：–D、=O、–Me、–Et、$–^iPr$、$–^tBu$、$–NH_2$、$–NHCH_3$ 及$–NH(CH_3)_2$。在某些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：=O、–Me、–Et、$–^iPr$、$–^tBu$、$–NH_2$、$–NHCH_3$ 及$–NH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：$–NHCH_3$、$–NH_2$ 或–Me。在一些實施例中，R^4 選自由以下組成之群：$–NH_2$ 或–Me。

【0258】　在一些實施例中，R^4 係=O。

【0259】　在一些實施例中，R^4 係–D。

【0260】　在某些實施例中，R^4 係鹵基(*例如*氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中，R^4 係–Cl。在一些實施例中，R^4 係–F。在一些實施例中，R^4 係–Br。在一些實施例中，R^4 係–I。

【0261】　在一些實施例中，R^4 係–CN。

【0262】　在某些實施例中，R^4係–C_1–C_6烷基。在一些實施例中，R^4係–Me。在一些實施例中，R^4係–Et。在一些實施例中，R^4係–Pr或–iPr。

【0263】　在一些實施例中，R^4係–C_1–C_6雜烷基。在一些實施例中，R^4係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，R^4係羥基甲基(–CH_2OH)。在一些實施例中，R^4係胺基甲基(*例如*–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2N(CH_3)_2$。

【0264】　在一些實施例中，R^4係–C_1–C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^4係三氟甲基(–CF_3)。在其他實施例中，R^4係二氟甲基(–CHF_2)。

【0265】　在一些實施例中，R^4係C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，R^4係環丙基。在一些實施例中，R^4係環丁基。在一些實施例中，R^4係環戊基。在一些實施例中，R^4係環己基。

【0266】　在一些實施例中，R^4係3-10員雜環基。在一些實施例中，R^4係3-6員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)。在一些實施例中，R^4係氧呾基。在一些實施例中，R^4係四氫哌喃基。在一些實施例中，R^4係四氫呋喃基。在一些實施例中，R^4係吖呾基。在一些實施例中，R^4係吡咯啶基。在一些實施例中，R^4係哌啶基。在一些實施例中，R^4係哌嗪基。在一些實施例中，R^4係嗎啉基。在一些實施例中，R^4係氮雜環庚烷基。

【0267】　在一些實施例中，R^4係環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)。

【0268】　在一些實施例中，R^4係雜環基烷基(*例如*氧呾基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)。

【0269】　在一些實施例中，R^4係芳基烷基。在一些實施例中，R^4係苄基。

【0270】　在一些實施例中，R^4係雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、

三唑基甲基、吡唑基甲基)。

【0271】 在一些實施例中，R^4係–OR^{a4}，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義(*例如*羥基(–OH)、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基)。在一些實施例中，R^4係羥基。在一些實施例中，R^4係甲氧基。在一些實施例中，R^4係乙氧基。在一些實施例中，R^4係丙氧基。在一些實施例中，R^4係異丙氧基。在一些實施例中，R^4係–C_1–C_6鹵烷氧基。在一些實施例中，R^4係三氟甲氧基(–OCF_3)，在其他實施例中，R^4係二氟甲氧基(–$OCHF_2$)。

【0272】 在一些實施例中，R^4係–$N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義(*例如*–NH_2、–NHR^{a4}、–$N(CH_3)R^{a4}$)。在一些實施例中，R^4係–NH_2。在一些實施例中，R^4係–NHR^{a4} (*例如*–$NHCH_3$、–$NHCH_2CH_3$、–NHPr、–NH^iPr、–NH環丙基、–NH環丁基)。在一些實施例中，R^4係–$N(CH_3)R^{a4}$ (*例如*–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)^iPr$、–$N(CH_3)$環丙基、–$N(CH_3)$環丁基)。

【0273】 在一些實施例中，R^4係–C(=O)R^{a4}或–C(=O)OR^{a4}，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，R^4係–C(=O)R^{a4}，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，R^4係–C(=O)烷基。在一些實施例中，R^4係–$C(=O)CH_3$、–C(=O)環丙基、–C(=O)環丁基、–$C(=O)^tBu$、–$C(=O)^iPr$、–$C(=O)CH_2CH_2CH_3$或–$C(=O)OCH_3$。在一些實施例中，R^4係乙醯基(–$C(=O)CH_3$)。在一些實施例中，R^4係–C(=O)OR^{a4}。在一些實施例中，R^4係–COOH。在一些實施例中，R^4係$COOCH_3$。

【0274】 在一些實施例中，R^4係–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4係–$NHC(=O)R^{a4}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$、–$NHC(=O)CH_2CH_3$、–$NHC(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$NHC(=O)^iPr$、–NHC(=O)Bu、–$NHC(=O)^tBu$、–NHC(=O)環丙基、–NHC(=O)環丁基)。在一些實施例中，R^4係–

$N(CH_3)C(=O)R^{a4}$ (*例如*–$N(CH_3)C(=O)CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)^iPr$、–$N(CH_3)C(=O)Bu$、–$N(CH_3)C(=O)^tBu$、–$N(CH_3)C(=O)$環丙基、–$N(CH_3)C(=O)$環丁基)。

【0275】 在一些實施例中，R^4係–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4係–$NHC(=O)OR^{a4}$ (*例如*–$NHC(=O)OCH_3$、–$NHC(=O)OCH_2CH_3$、–$NHC(=O)OCH_2CH_2CH_3$、–$NHC(=O)O^iPr$、–$NHC(=O)OBu$、–$NHC(=O)O^tBu$、–NHC(=O)O 環丙基、–NHC(=O)O 環丁基)。在一些實施例中，R^4係–$N(CH_3)C(=O)OR^{a4}$ (*例如*–$N(CH_3)C(=O)OCH_3$、–$N(CH_3)C(=O)OCH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)OCH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)O^iPr$、–$N(CH_3)C(=O)OBu$、–$N(CH_3)C(=O)O^tBu$、–$N(CH_3)C(=O)$O 環丙基、–$N(CH_3)C(=O)$O 環丁基)。

【0276】 在一些實施例中，R^4係–$C(=O)N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義(*例如*–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)NHR^{a4}$、–$C(=O)N(CH_3)R^{a4}$)。在一些實施例中，R^4係–$C(=O)NH_2$。在某些實施例中，R^4係–$C(=O)NHR^{a4}$ (*例如*–$C(=O)NHCH_3$、–$C(=O)NHCH_2CH_3$、–C(=O)NHPr、–$C(=O)NH^iPr$、–C(=O)NHBu、–$C(=O)NH^tBu$、–C(=O)NH 環丙基、–C(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^4係–$C(=O)N(CH_3)R^{a4}$ (*例如*–$C(=O)N(CH_3)_2$、–$C(=O)N(CH_3)CH_2CH_3$、–$C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–$C(=O)N(CH_3)^iPr$、–$C(=O)N(CH_3)Bu$、–$C(=O)N(CH_3)^tBu$、–$C(=O)N(CH_3)$環丙基、–$C(=O)N(CH_3)$環丁基)。

【0277】 在一些實施例中，R^4係–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4係–$C(=O)NH(OR^{a4})$ (*例如*–C(=O)NHOH、–$C(=O)NHOCH_3$)。在一些實施例中，R^4係–C(=O)NHOH。

【0278】 在一些實施例中，R^4係–$OC(=O)N(R^{a4})_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4係–$OC(=O)NHR^{a4}$ (*例如*–$OC(=O)NHCH_3$、–$OC(=O)NHCH_2CH_3$、–OC(=O)NHPr、–$OC(=O)NH^iPr$、–OC(=O)NHBu、–

OC(=O)NH^{t}Bu、–OC(=O)NH 環丙基、–OC(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^4 係–OC(=O)N(CH_3)R^{a4} (*例如*–OC(=O)N(CH_3)$_2$、–OC(=O)N(CH_3)CH_2CH_3、–OC(=O)N(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr、–OC(=O)N(CH_3)Bu、–OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu、–OC(=O)N(CH_3)環丙基、–OC(=O)N(CH_3)環丁基)。

【0279】 在一些實施例中，R^4 係–S(=O)R^{a4}，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4 係–S(=O)烷基(*例如*–S(=O)CH_3、–S(=O)CH_2CH_3、–S(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)^{i}Pr)。在某些實施例中，R^4 係–S(=O)環烷基(*例如*–S(=O)環丙基、–S(=O)環丁基、–S(=O)環戊基、–S(=O)環己基)。

【0280】 在一些實施例中，R^4 係–S(=O)$_2R^{a4}$，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4 係–S(=O)$_2$ 烷基(*例如*–S(=O)$_2CH_3$、–S(=O)$_2CH_2CH_3$、–S(=O)$_2$Pr、–S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^4 係–S(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–S(=O)$_2$ 環丙基、–S(=O)$_2$ 環丁基、–S(=O)$_2$ 環戊基、–S(=O)$_2$ 環己基)。在一些實施例中，R^4 係 S(=O)$_2$ 芳基(*例如*–S(=O)$_2$ 苯基)。

【0281】 在一些實施例中，R^4 係–SR^{a4}，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4 係–S 烷基(*例如*–SCH_3、–SCH_2CH_3、–SPr、–S^{i}Pr)。在某些實施例中，R^4 係–S 環烷基(*例如*–S 環丙基、–S 環丁基、–S 環戊基、–S 環己基)。在某些實施例中，R^4 係–S 芳基(*例如*–S 苯基)。

【0282】 在一些實施例中，R^4 係–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}，其中 R^{a4} 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^4 係–S(=O)(=NH)R^{a4} (*例如*–S(=O)(=NH)CH_3、–S(=O)(=NH)CH_2CH_3、–S(=O)(=NH)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NH)^{i}Pr、–S(=O)(=NH)Bu、–S(=O)(=NH)^{t}Bu、–S(=O)(=NH)環丙基、–S(=O)(=NH)環丁基)。在一些實施例中，R^4 係–S(=O)(=NCH_3)R^{a4} (*例如*–S(=O)(=NCH_3)CH_3、–S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_3、–S(=O)(=NCH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr、–S(=O)(=NCH_3)Bu、–S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu、–S(=O)(=NCH_3)環丙

基、–S(=O)(=NCH$_3$)環丁基)。

【0283】 在一些實施例中，R^{4}係–NR^{a4}S(=O)$_2$R^{a4}，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，R^{4}係–NHS(=O)$_2$烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$CH$_3$、–NHS(=O)$_2$CH$_2$CH$_3$、–NHS(=O)$_2$Pr、–NHS(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^{4}係–NHS(=O)$_2$環烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$環丙基、–NHS(=O)$_2$環丁基、–NHS(=O)$_2$環戊基、–NHS(=O)$_2$環己基)。在某些實施例中，R^{4}係–N(CH$_3$)S(=O)$_2$烷基(*例如*–N(CH$_3$)S(=O)$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$CH$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$Pr、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^{4}係–N(CH$_3$)S(=O)$_2$環烷基(*例如*–N(CH$_3$)S(=O)$_2$環丙基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$環丁基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$環戊基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$環己基)。

【0284】 在一些實施例中，R^{4}係–S(=O)$_2$N(R^{a4})$_2$，其中R^{a4}如本文所述之任何實施例中所定義。(*例如*–S(=O)$_2$NH$_2$、–S(=O)$_2$NHR^{a4}、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)R^{a4})。在一些實施例中，R^{4}係–S(=O)$_2$NH$_2$。在一些實施例中，R^{4}係–S(=O)$_2$NHR^{a4} (*例如*–S(=O)$_2$NHCH$_3$、–S(=O)$_2$NHCH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$NHPr、–S(=O)$_2$NH^{i}Pr、–S(=O)$_2$NH環丙基、–S(=O)$_2$NH環丁基)。在一些實施例中，R^{4}係–S(=O)$_2$N(CH$_3$)R^{a4} (*例如*–S(=O)$_2$N(CH$_3$)$_2$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)^{i}Pr、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)環丙基、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)環丁基)。

【0285】 如本文通常所定義的，環B選自由以下組成之群：–C$_3$–C$_{10}$碳環基、3-10員雜環基、C$_6$–C$_{10}$芳基及5-10員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【0286】 在一些實施例中，環B之各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處經R^{3}之0、1、2或3個實例取代，其中各R^{3}如本文所述之任何實施例中所定義。

【0287】 在一些實施例中，環B獨立地選自由以下組成之群：–C$_3$–C$_{10}$單環或

雙環碳環基(*例如*–C_3–C_{10} 單環或雙環環烷基、部分不飽和–C_3–C_{10} 單環或雙環碳環基、與苯基或與 5-6 員雜環基稠合之–C_3–C_7 單環碳環基或含有 1-3 個獨立地選自由 N、O、S 或其氧化形式組成之群的原子之雜芳基環)、3-10 員單環或雙環雜環基(*例如*含有 1-3 個選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 3-8 員單環雜環基、含有 1-3 個獨立地選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 4-10 員雙環雜環基)、–C_6–C_{10} 單環或雙環芳基(*例如*苯基、完全芳族 9-10 員雙環芳基、含有與 C_5-C_6 碳環稠合之苯基環的雙環芳基、含有與含有 1-3 個獨立地選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子的 5-6 員雜環稠合的苯基環之雙環芳基)、5-6 員單環雜芳基(*例如*含有 1-4 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群的雜原子)、8-10 員雙環雜芳基(*例如*含有 1-4 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群的雜原子)，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

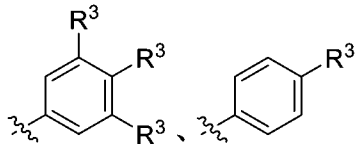
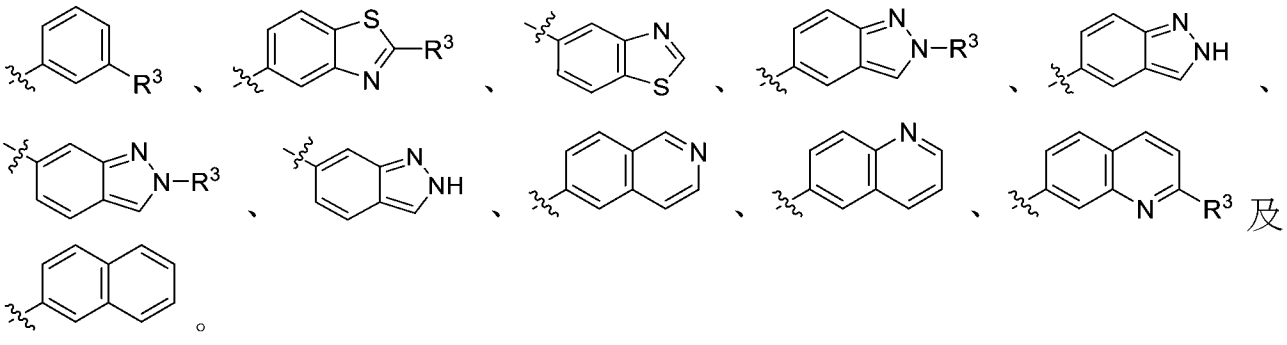
【0288】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 單環或雙環碳環基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[1.1.1]戊-基、4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基、螺[3.3]庚基)、3-10 員單環或雙環雜環基(*例如*氧呾基、氮雜環庚烷基、哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2-二氫吡啶基、嗎啉基)、C_6–C_{10} 單環或雙環芳基(*例如*苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、1,2,3,4 四氫喹啉基、1,2 二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、1,2,3,4 四氫異喹啉基、色烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基)、5-6 員單環雜芳基(*例如*噻吩基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基)、8-10 員雙環雜芳基(*例如*苯并[d]異噻唑基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2-H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、

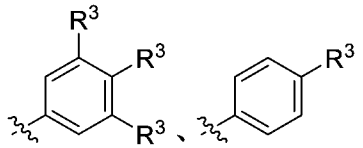
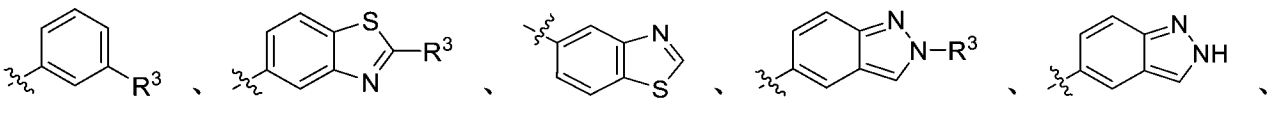
[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、咪唑并[1,5-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基)，其中各環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

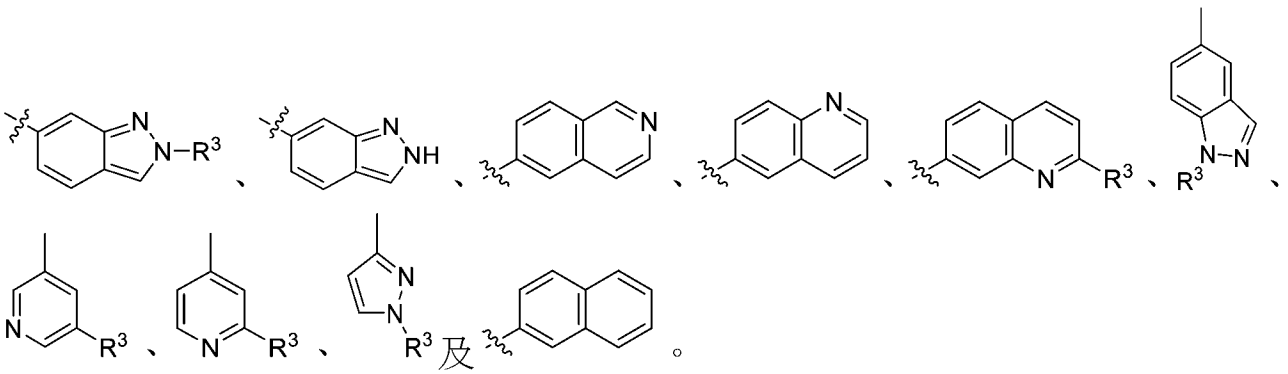
【0289】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

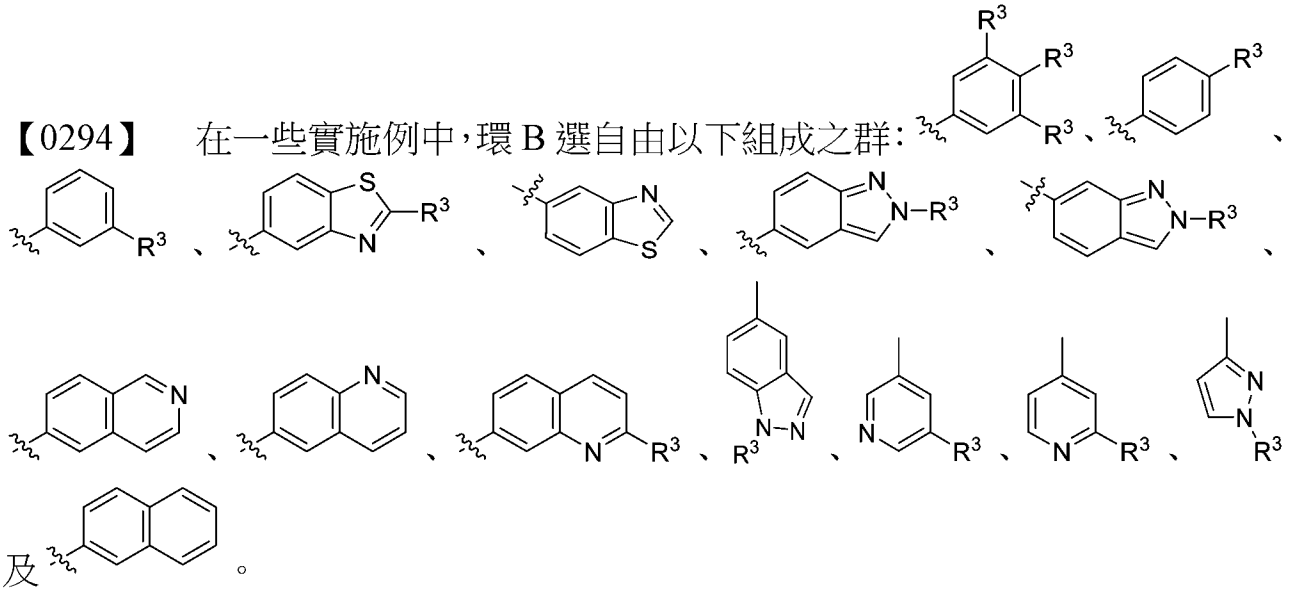
【0290】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘基、C_3-C_7 單環環烷基、3-7 員單環雜環基、5-6 員單環雜芳基 及 8-10 員雙環雜芳基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

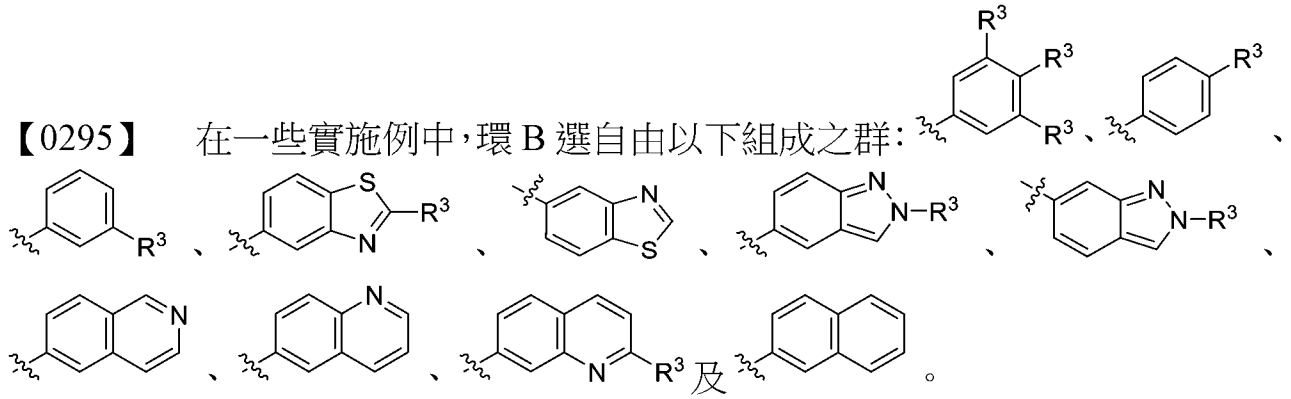
【0291】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其中該芳基及雜芳基視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

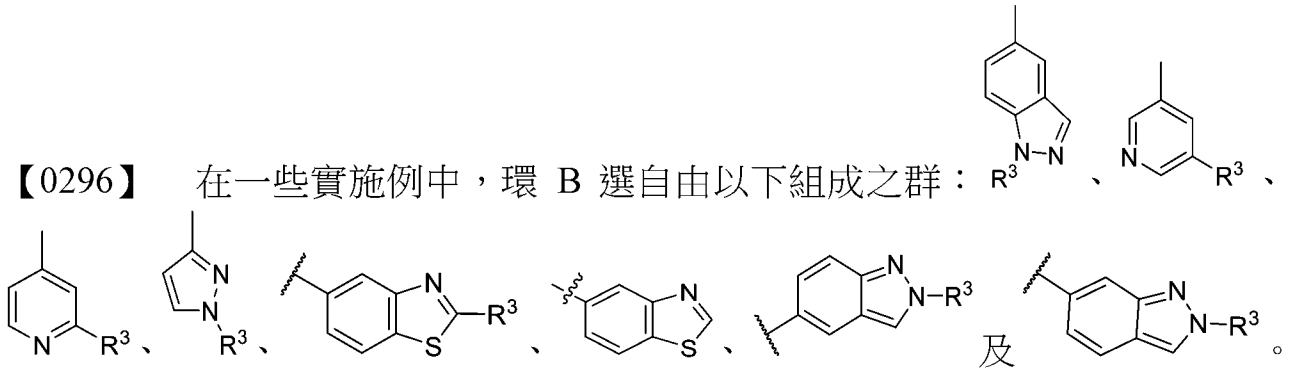
【0292】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  。

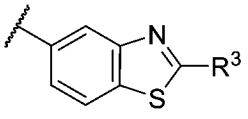
【0293】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、 

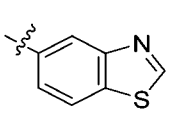
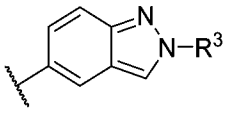
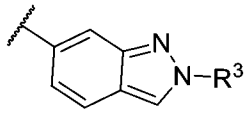


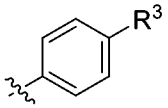
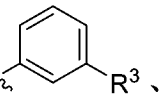
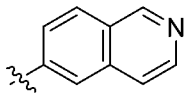
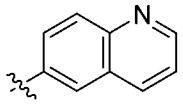
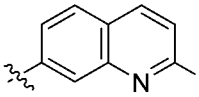
【0294】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群： 

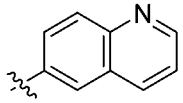
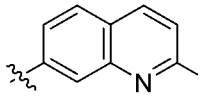
【0295】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群： 

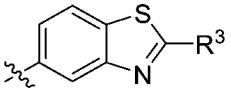
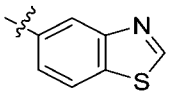
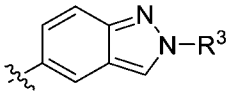
【0296】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群： 

【0297】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群： 

 、  及  。

【0298】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

【0299】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  及  。

【0300】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  及  。

【0301】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、 吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0302】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、 吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0303】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、苯基、萘基、吡啶基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0304】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、四氫哌喃基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、苯基、萘基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[d]噻唑基，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0305】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環

戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0306】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶

-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0307】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0308】　又在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施

例中所定義)。

【0309】　又在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代(*例如*在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0310】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基及苯并[*d*]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0311】　在一些實施例中，環 B 係未經取代。在一些實施例中，環 B 經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，環 B 經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，環 B 經 R^3 之 3 個實例取代。

【0312】　在一些實施例中，環 B 係–C_3–C_{10} 碳環基。在一些實施例中，碳環基未進一步經取代。在一些實施例中，碳環基經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 係如本文所述。在一些實施例中，碳環基經鹵基(*例如*–F、–Cl)、–Me、–Et、–iPr、–OH、=O 或–CN 之 1 或 2 個實例取代。在一些實施例中，碳環基係–C_3–C_{10} 單環或雙環環烷基(*例如*單環環烷基、稠合雙環環烷基、螺環烷基或橋接環烷基)。在一些實施例中，碳環基係–C_3–C_7 單環環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，環 B 係環丙基。在一些實施例中，環 B 係

環丁基。在一些實施例中，環 B 係環戊基。在一些實施例中，環 B 係環己基。在一些實施例中，碳環基係–C_4–C_{10}雙環環烷基。在一些實施例中，環 B 係–C_4–C_{10}稠合環烷基(*例如*十氫萘基、八氫茚基)。在一些實施例中，環 B 係–C_4–C_{10}螺環烷基(*例如*螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基)。

【0313】　在一些實施例中，碳環基係與苯基稠合之–C_3–C_7單環碳環基(*例如* 1,2,3,4-四氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基，其中連接點係處於飽和環上)。在一些實施例中，環 B 係與含有 1-3 個獨立地選自由 N、O、S 或其氧化形式組成之群的原子的 5-6 員雜環基環稠合之–C_3–C_7單環碳環基(*例如*八氫色烯基、十氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、六氫色烷、六氫異喹啉、六氫喹啉、八氫苯并呋喃，其中連接點係處於碳環上)。在一些實施例中，環 B 係與含有 1-3 個獨立地選自由 N、O、S 或其氧化形式組成之群的原子的 5-6 員雜芳基環稠合之–C_3–C_7單環碳環基(*例如* 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基)。

【0314】　在一些實施例中，環 B 係 C_3-C_7單環環烷基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

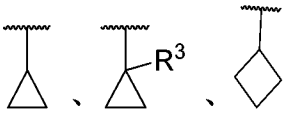
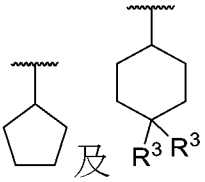
【0315】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0316】　在一些實施例中，環 B 係環丙基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0317】　在一些實施例中，環 B 係環丁基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

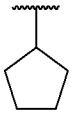
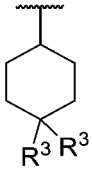
【0318】　在一些實施例中，環 B 係環戊基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0319】　在一些實施例中，環 B 係環己基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0320】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  及，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

【0321】　在一些實施例中，環 B 係 。

【0322】　在一些實施例中，環 B 係 ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0323】　在一些實施例中，環 B 係 ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0324】　在一些實施例中，環 B 係 3-10 員單環或雙環雜環基。在一些實施例中，環 B 係含有 1-3 個選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 3-8 員單環雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、四氫吡啶基)。在一些實施例中，環 B 係氧呾基(*例如*氧呾-3-基)。在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：四氫呋

喃基及四氫哌喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

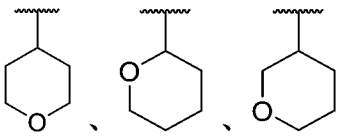
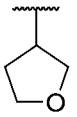
【0325】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基及四氫哌喃-4-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

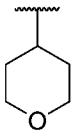
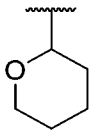
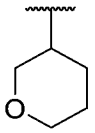
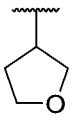
【0326】 在一些實施例中，環 B 係四氫呋喃基(*例如*四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基)。在一些實施例中，環 B 係 四氫呋喃-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0327】 在一些實施例中，環 B 係四氫哌喃基(*例如*四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基)。在一些實施例中，環 B 係 四氫哌喃-2-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0328】 在一些實施例中，環 B 係四氫哌喃-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0329】 在一些實施例中，環 B 係四氫哌喃-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0330】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  及。

【0331】　在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。

【0332】　在一些實施例中，環 B 係吖咀基(*例如*吖咀-3-基)。在一些實施例中，環 B 係吡咯啶基(*例如*吡咯啶-2-基、吡咯啶-3-基)。在一些實施例中，環 B 係哌啶基(*例如*哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基)。在一些實施例中，環 B 係哌嗪基(*例如*哌嗪-4-基)。在一些實施例中，環 B 係嗎啉基。在一些實施例中，環 B 係四氫吡啶基。在一些實施例中，環 B 係氮雜環庚烷基。

【0333】　在一些實施例中，環 B 係含有 1-3 個獨立地選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 4-10 員雙環雜環基。在一些實施例中，單環或雙環雜環基未進一步經取代。在一些實施例中，雜環基經鹵基(*例如*–F、–Cl)、–Me、–Et、–iPr、–OH、=O 或–CN 之 1 或 2 個實例取代。在一些情況下，雜環基經=O 取代(*例如* 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)。

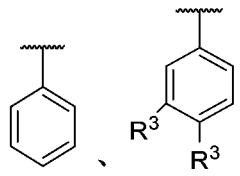
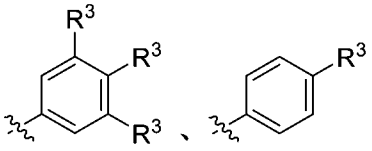
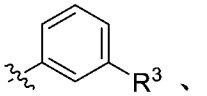
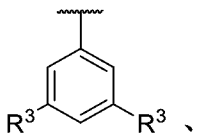
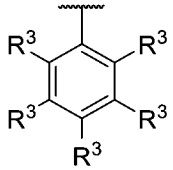
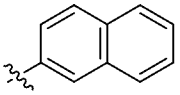
【0334】　在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 6-10 員單環或雙環芳基(*亦即* C_6-C_{10} 芳基，*例如*萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基)。在一些實施例中，環 B 經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 係如本文所述。在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基及 2,3-二氫苯并呋喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0335】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基及 2,3-二氫苯并呋喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述

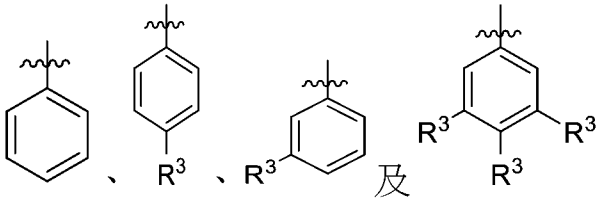
之任何實施例中所定義)。

【0336】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0337】　在一些實施例中，環 B 係萘基或苯基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之苯基。在一些實施例中，環 B 係經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代之苯基，其中各 R^3 獨立地係如本文所述。在一些實施例中，苯基係未經取代。在一些實施例中，苯基經 R^3 之一個實例取代。在一些實施例中，苯基在與哌啶之連接點之*對位*位置處經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，苯基在與哌啶之連接點之*間位*位置處經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，苯基經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，苯基經 R^3 之 3 個實例取代。

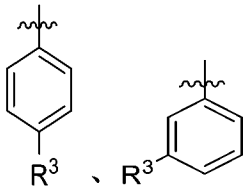
【0338】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、、  、  、  及  ，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

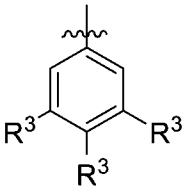
【0339】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：

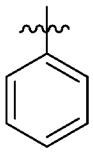
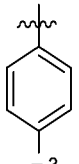
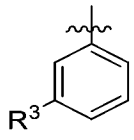
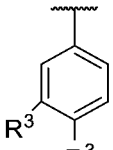
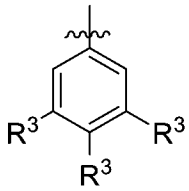
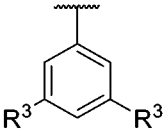
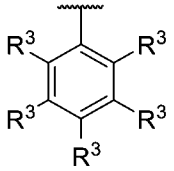
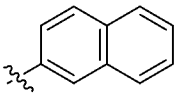
 、、及，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所

定義。

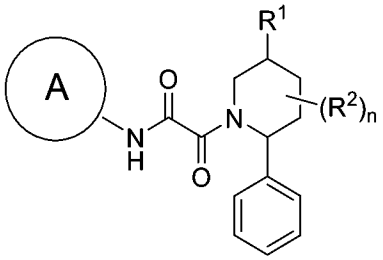
【0340】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：


、

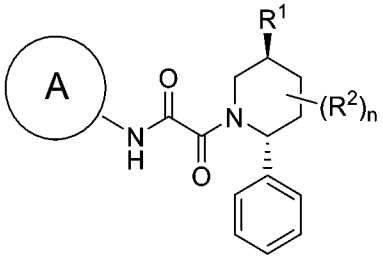
及

，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0341】　在一些實施例中，環 B 係：

。在一些實施例中，環 B 係

，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係：

，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係

，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係：

，其中各 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係

，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係

，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係

。

【0342】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(III1)化合物：

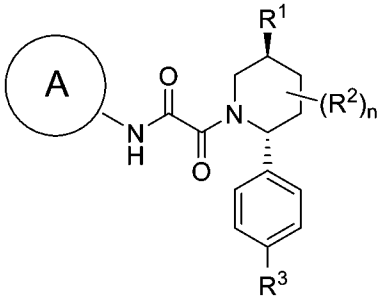


(III1)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且苯基經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III1a)化合物：



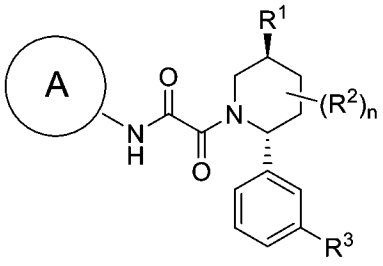
(III1a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且苯基經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，式(I)化合物係式(III1b)化合物，



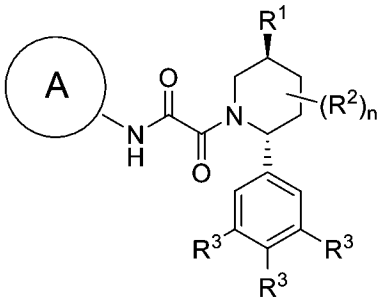
(III1b)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0343】　在其他實施例中，式(I)化合物係式(III1c)化合物，



(III1c)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0344】　在某些實施例中，式(I)化合物係式(III1d)化合物，



(III1d)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義

【0345】　在一些實施例中，環 B 係經鹵基(*例如*氟、氯、溴)、 –CN 或–CF_3 取代之苯基。在一些實施例中，環 B 係經鹵基(*例如*氟、氯、溴)取代之苯基。在一些實施例中，環 B 係經–CN 取代之苯基。在一些實施例中，環 B 係經–CF_3 取代之苯基。。

【0346】　在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 9-10 員雙環芳基(*例如*萘基)。在一些實施例中，環 B 係萘基(*例如*萘-1-基、萘-2-基)。在一些實施例中，環 B 係萘-2-基。在一些實施例中，環 B 係含有與 C_5-C_6 碳環稠合之苯基環的視情況經取代之雙環芳基(*例如*四氫萘基、二氫茚基)。在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫萘基。在一些實施例中，環 B 係 2,3-二氫-1H-茚基。在一些實施例中，環 B 係含有與含有 1-3 個獨立地選自由 N、O 及 S 或其氧化形式組成之群的雜原子之 5-6 員雜環稠合之苯基環的視情況經取代之雙環芳基(*例如* 1,2,3,4 四氫喹啉基、1,2 二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、色烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并噁嗪基、二氫苯并呋喃基、苯并間二氧雜環戊烯、二氫苯并咪唑基)。在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基及 2,3-二氫苯并呋喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0347】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-

二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0348】 在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0349】 在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫喹啉-6-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0350】 在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0351】 在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0352】 在一些實施例中，環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

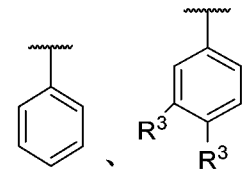
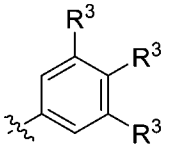
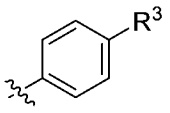
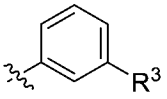
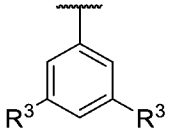
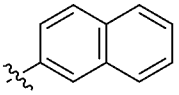
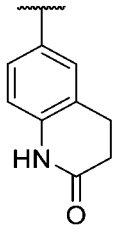
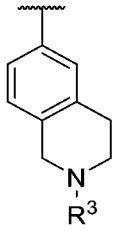
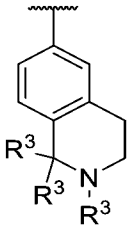
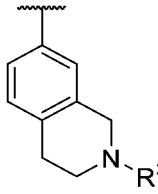
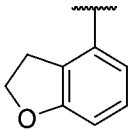
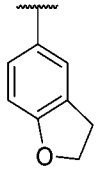
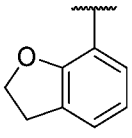
【0353】 在一些實施例中，環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

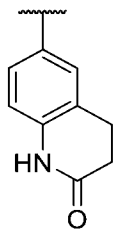
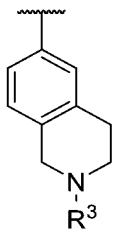
【0354】 在一些實施例中，環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

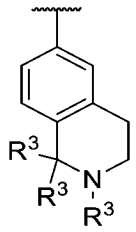
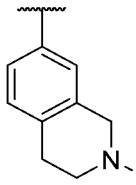
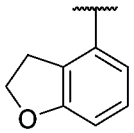
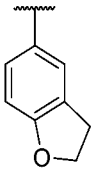
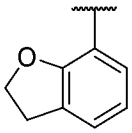
【0355】　在一些實施例中，環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

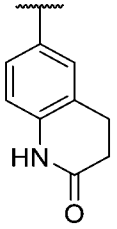
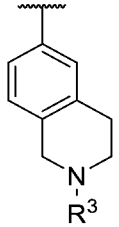
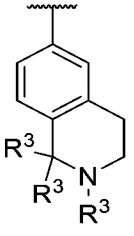
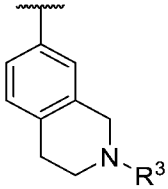
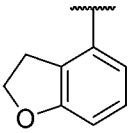
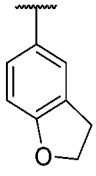
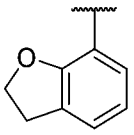
【0356】　在一些實施例中，環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0357】　在一些實施例中，雙環芳基係未經取代。在一些實施例中，環 B 係未經取代之萘基(*例如*萘-1-基、萘-2-基)。在一些實施例中，環 B 係未經取代之萘-2-基。在一些實施例中，雙環芳基經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 係如本文所述。在一些實施例中，雙環芳基經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，雙環芳基經 R^3 之一個實例取代，其中 R^3 選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–Me、=O。

【0358】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

【0359】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、


、 
、 
、 
及 
，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

【0360】　在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。

【0361】　在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 5-6 員單環雜芳基(*例如*含有 1-3 個獨立地選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子之 5 員單環雜芳基、含有 1-3 個 N 雜原子之 6 員單環雜芳基)。

【0362】　在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基係未經取代。在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^3 係如本文所述。在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基經 R^3

之 2 個實例取代。在一些實施例中，5-6 員單環雜芳基經 R^3 之 3 個實例取代。

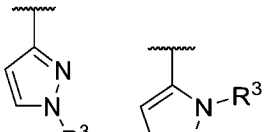
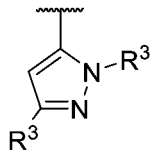
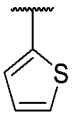
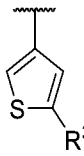
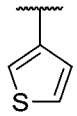
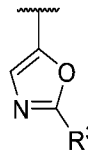
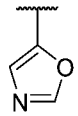
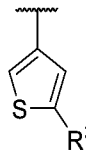
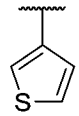
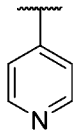
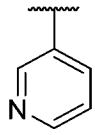
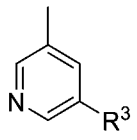
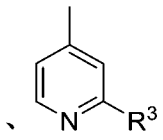
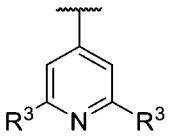
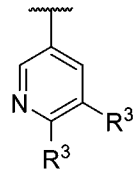
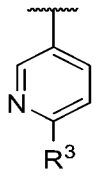
【0363】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基、噁唑基及吡啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

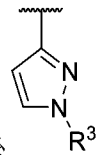
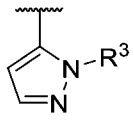
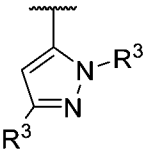
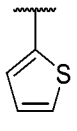
【0364】　在一些實施例中，環 B 係 5 員單環雜芳基(*例如*吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基)。在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基及噁唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

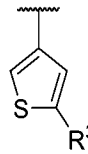
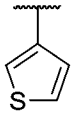
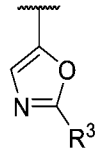
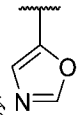
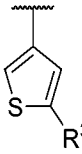
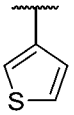
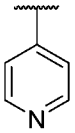
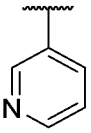
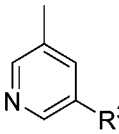
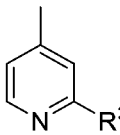
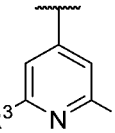
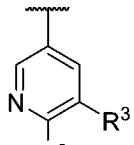
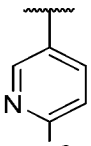
【0365】　在一些實施例中，環 B 係吡唑基(*例如*吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基)。在一些實施例中，環 B 係吡咯基(*例如*吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基)。在一些實施例中，環 B 係噻吩基(*例如*噻吩-2-基、噻吩-3-基)。在一些實施例中，環 B 係呋喃基(*例如*呋喃-2-基、呋喃-3-基)。在一些實施例中，環 B 係噻唑基(*例如*噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基)。在一些實施例中，環 B 係異噻唑基(*例如*異噻唑-3-基、異噻唑-4-基、異噻唑-5-基)。在一些實施例中，環 B 係噁唑基(*例如*噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基)。在一些實施例中，環 B 係異噁唑基 (*例如*異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基)。在一些實施例中，環 B 係咪唑基(*例如*咪唑-2-基、咪唑-4-基)。在一些實施例中，環 B 係三唑基。在一些實施例中，環 B 係噻二唑基。在一些實施例中，環 B 係噁二唑基。在一些實施例中，環 B 係 吡唑-5-基。在一些實施例中，環 B 係 吡唑-3-基。在一些實施例中，環 B 係 噻吩-3-基。在一些實施例中，環 B 係 噁唑-5-基。

【0366】　在某些實施例中，5 員單環雜芳基係未經取代。在一些實施例中，5 員單環雜芳基經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，5 員單環雜芳基經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，5 員單環雜芳基經 R^3 之 3 個實例取代。

【0367】　在一些實施例中，環 B 係 6 員單環雜芳基(*例如*吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡嗪基、噠嗪基)。在一些實施例中，6 員單環雜芳基係未經取代。在一些實施例中，6 員單環雜芳基經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，6 員單環雜芳基經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，6 員單環雜芳基經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，6 員單環雜芳基經 R^3 之 3 個實例取代。在一些實施例中，環 B 係吡啶基(*例如*吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)。在一些實施例中，環 B 係吡啶-2-基。在一些實施例中，環 B 係吡啶-3-基。在一些實施例中，環 B 係吡啶-4-基。在一些實施例中，環 B 係嘧啶基(*例如*嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基)。

【0368】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

【0369】　在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在

一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0370】　在一些實施例中，環 B 係 8-10 員雙環雜芳基，其中雙環雜芳基視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。在某些實施例中，環 B 係 8-10 員雙環雜芳基(*例如* 5,5 雙環雜芳

基(*例如* 1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基)、5,6 雙環雜芳基(*例如*吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基)或 6,6 雙環雜芳基(*例如*喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、異喹啉基)，其中各雙環雜芳基含有 1、2、3 或 4 個獨立地選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子，且其中各雙環雜芳基視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。在一些實施例中，環 B 係 5,6 雙環雜芳基(*例如*吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基)或 6,6 雙環雜芳基(*例如*喹啉基、異喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、異喹啉基)。

【0371】　在一些實施例中，環 B 係 5,6 雙環雜芳基(*例如*吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基)。

【0372】　在一些實施例中，環 B 係 6,6 雙環雜芳基(*例如*喹啉基、異喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、異喹啉基)

【0373】　在一些實施例中，雙環雜芳基(*例如* 5,5 雙環雜芳基、5,6 雙環雜芳基、6,6 雙環雜芳基)含有 1、2 或 3 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。在一些實施例中，雙環雜芳基含有 1 或 2 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。在一

些實施例中，雙環雜芳基含有 1 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。在一些實施例中，雙環雜芳基含有 2 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。在一些實施例中，雙環雜芳基含有 3 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。在一些實施例中，雙環雜芳基含有 4 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。

【0374】　在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

【0375】　在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

【0376】　在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係 1*H* 吲唑基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0377】　在一些實施例中，環 B 係 2H-吲唑基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0378】　在一些實施例中，環 B 係喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取

代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0379】 在一些實施例中，環 B 係異喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0380】 在一些實施例中，環 B 係苯并[*d*]噻唑基，其在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0381】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

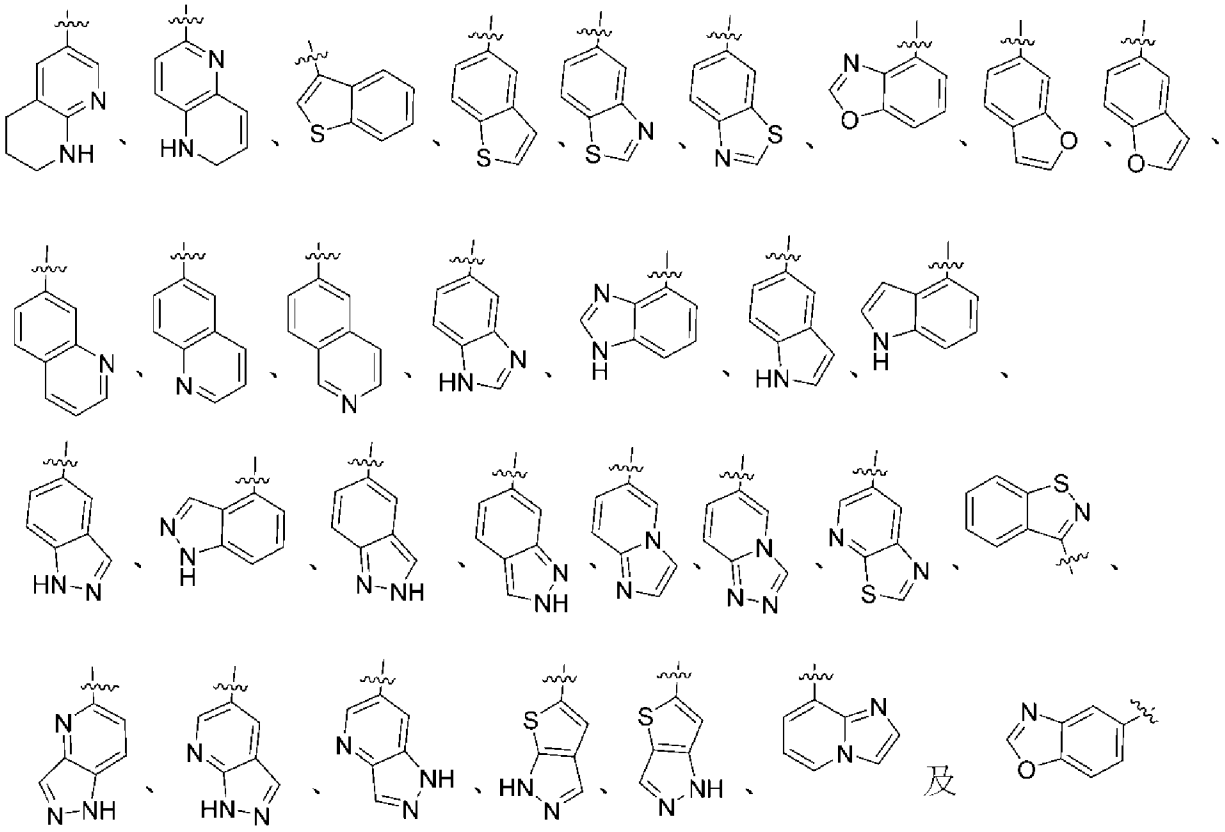
【0382】 在一些實施例中，環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0383】 在一些實施例中，環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、

2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 2H-吲唑-6-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 獨立地選自由以下組成之群：2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 1H-吲唑-5-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 1*H* 吲唑-4-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

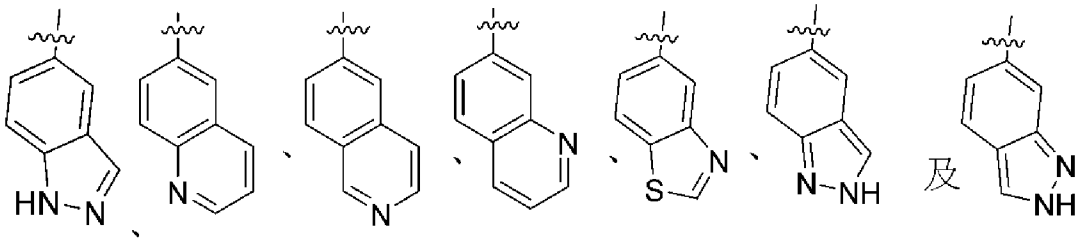
【0384】　在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 2H-吲唑-6-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之 2H-吲唑-5-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之喹啉-6-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之喹啉-7-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之異喹啉-6-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。在一些實施例中，環 B 係視情況經取代之苯并[d]噻唑-5-基(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

【0385】　在一些實施例中，環 B 係選自由以下組成之群的 8-10 員雙環雜芳基：



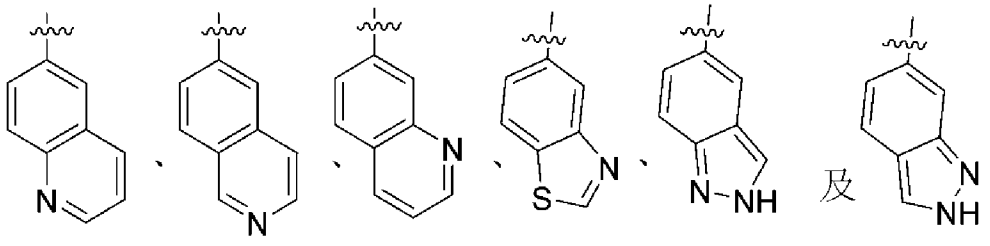
其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

【0386】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：



，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

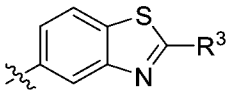
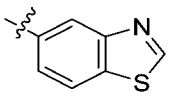
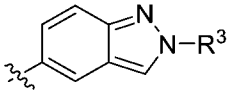
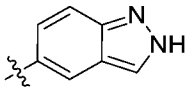
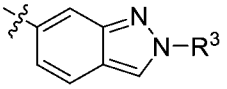
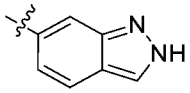
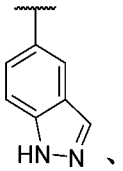
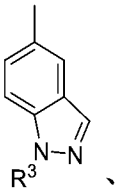
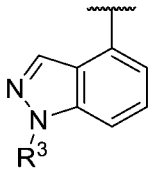
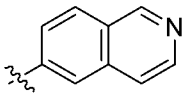
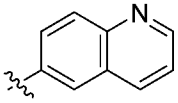
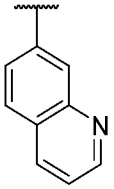
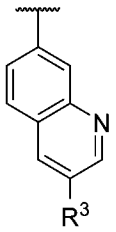
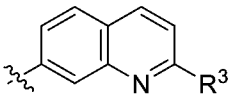
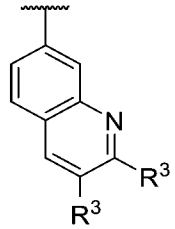
【0387】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：

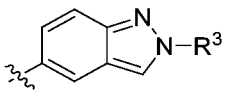
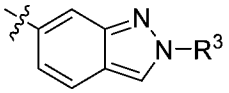
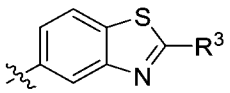
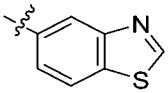
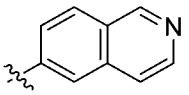
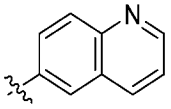
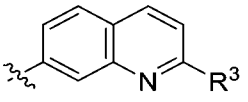


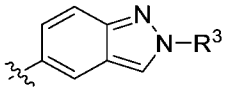
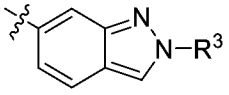
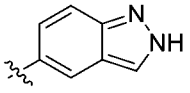
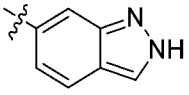
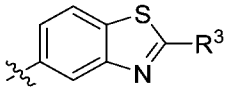
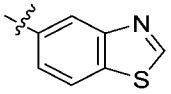
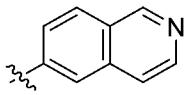
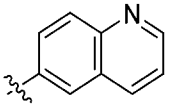
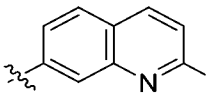
，其各自視情況經取代(*例如*經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代)。

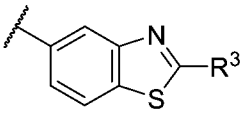
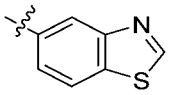
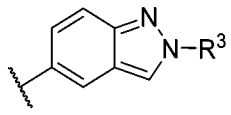
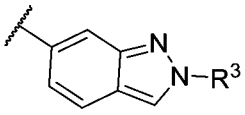
【0388】 在一些實施例中，8-10 員雙環雜芳基係未經取代。在一些實施例中，8-10 員雙環雜芳基經 R^3 之 1 個實例取代。在一些實施例中，8-10 員雙環雜芳基

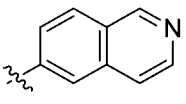
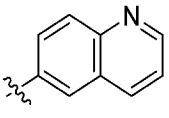
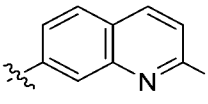
經 R^3 之 2 個實例取代。在一些實施例中，8-10 員雙環雜芳基經 R^3 之 3 個實例取代。

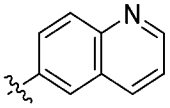
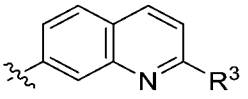
【0389】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及，其中各 R^3 獨立地如本文所述之任何實施例中所定義。

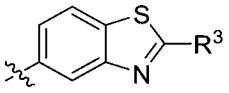
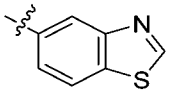
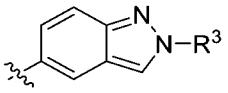
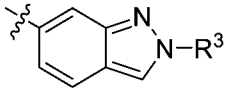
【0390】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

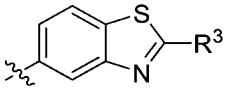
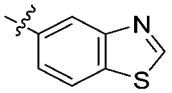
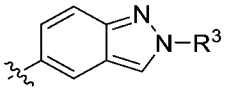
【0391】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

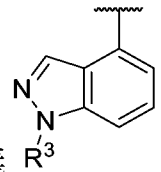
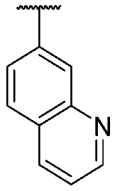
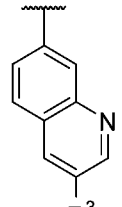
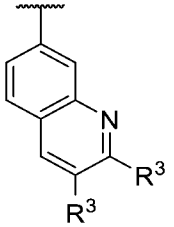
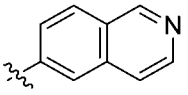
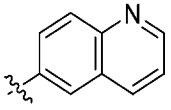
【0392】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：環 B 選自由以下組成之群：  、  、  及  ，其中 R3

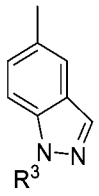
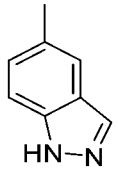
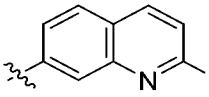
如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

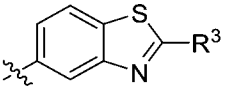
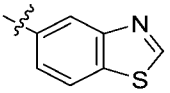
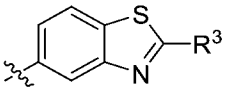
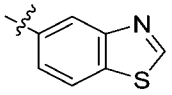
【0393】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

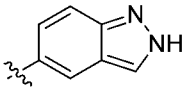
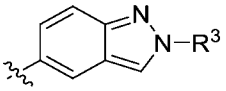
【0394】 在某些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  、  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

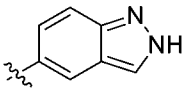
【0395】 在一些實施例中，環 B 選自由以下組成之群：  、  及  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

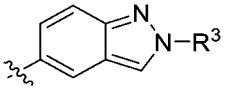
【0396】 在一些實施例中，環 B 係，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義  。在一些實施例中，環 B 係  。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，環 B 係  。在某些實施例中，環 B 係  。在某些實施例中，環 B 係

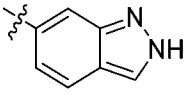
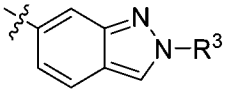

，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在某些實施例中，環 B 係

。在某些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

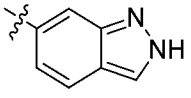
【0397】 在某些實施例中，環 B 係  或  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。在其他實施例中，環 B 係  。

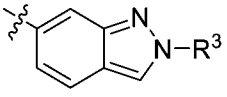
【0398】 在某些實施例中，環 B 係  或  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0399】 在某些實施例中，環 B 係  。

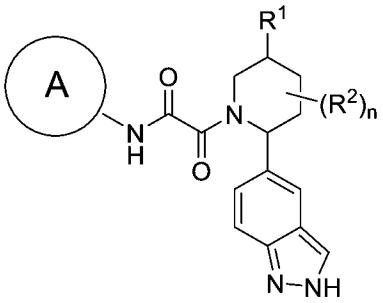
【0400】 在某些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0401】 在某些實施例中，環 B 係  或  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

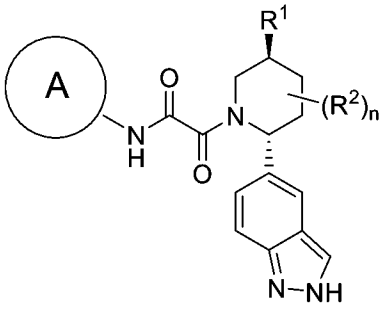
【0402】 在某些實施例中，環 B 係  。

【0403】 在某些實施例中，環 B 係  ，其中 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0404】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(III2)化合物：

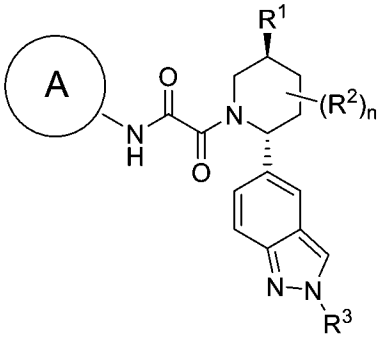


(III2)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且 2H 吲唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III2)a 化合物：



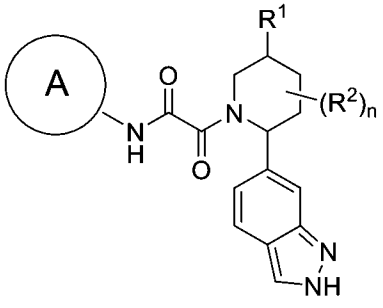
(III2a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且 2H 吲唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，式(I)化合物係式(III2b)化合物，



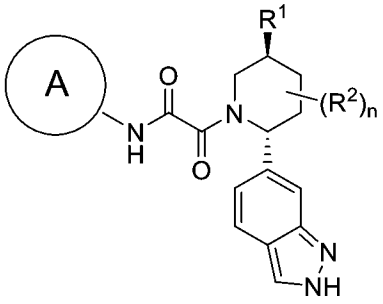
(III2b)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0405】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(III3)化合物：



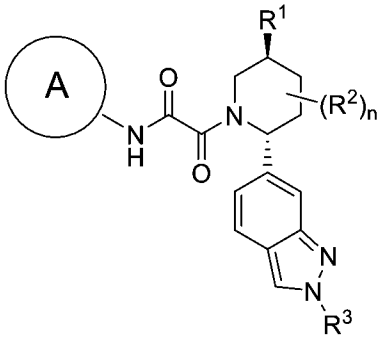
(III3)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例

中所定義且 2H 吲唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III3a)化合物：



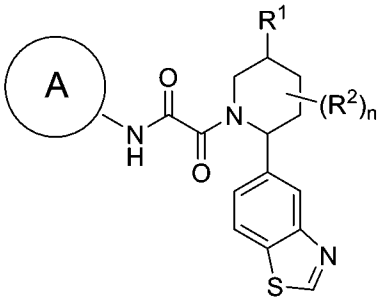
(III3a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且 2H 吲唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，式(I)化合物係式(III3b)化合物，

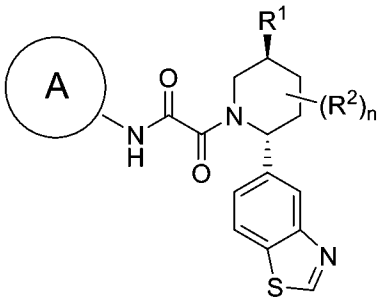


(III3b)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0406】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(III4)化合物：

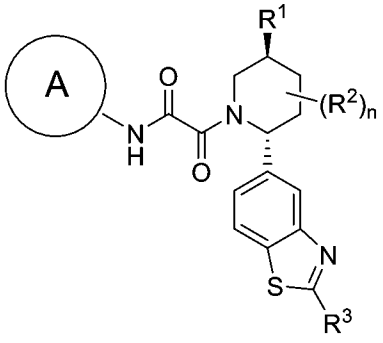


(III4)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且苯并噻唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III4a)化合物：



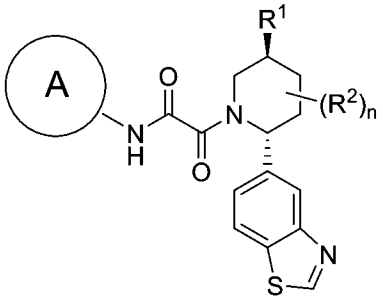
(III4a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且苯并噻唑經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，式(I)化合物係式(III4b)化合物，



(III4b)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

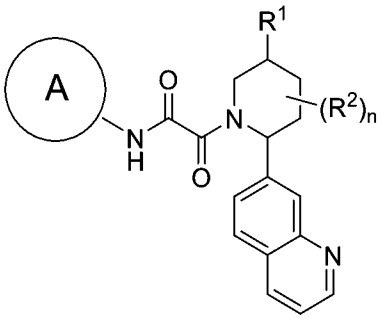
【0407】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(III4c)化合物：



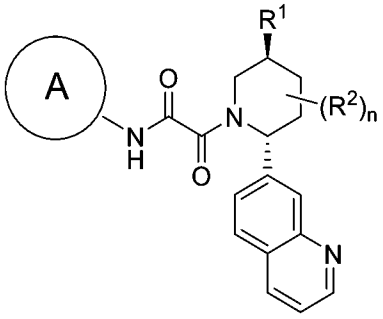
(III4c)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且苯并噻唑係未經取代。

【0408】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(III5)化合物：

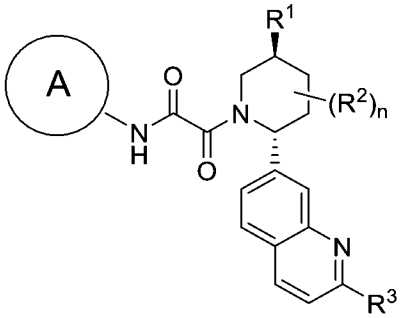


(III5)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III5a)化合物：



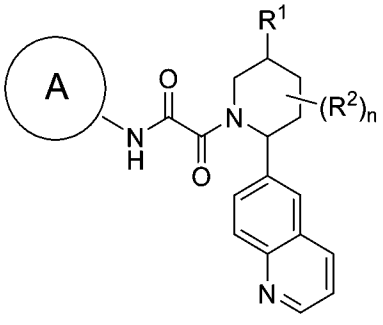
(III5a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，式(I)化合物係式(III5b)化合物，



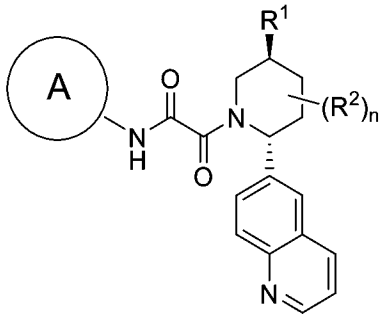
(III5b)，其中環 A、R^1、R^2、R^3 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0409】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(III6)化合物：



(III6)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例

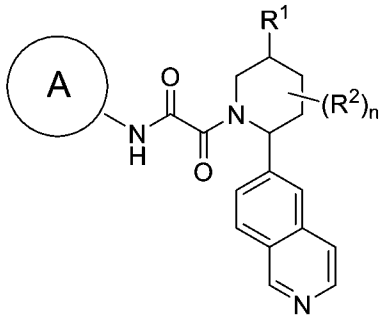
中所定義且喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III6a)化合物：



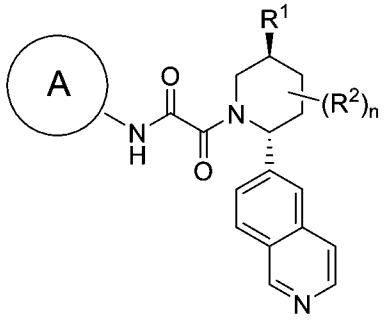
(III6a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，喹啉係未經取代。

【0410】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(III7)化合物：



(III7)，其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且異喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，式(I)化合物係式(III7a)化合物：



(III7a)

其中環 A、R^1、R^2 及 n 如本文所述之任何實施例中所定義且異喹啉經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。又在一些實施例中，

異喹啉係未經取代。

【0411】　如本文通常所定義的，各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$，其中 R^{a1} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0412】　在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基(*例如* –F、–Cl)、–CN、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、5 員雜芳基(*例如*吡唑基)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–CH_2OH)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、–OR^{a1} (*例如*–OH、—OCH_3、–$OCHF_2$)、–$N(R^{a1})_2$ 及–$C(=O)N(R^{a1})_2$ (*例如*–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)NHCH_3$)，其中各 R^{a1} 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，各 R^{a1} 獨立地選自由以下組成之群：H 及–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。

【0413】　在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me 及–Et。

【0414】　在某些實施例中，各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H 及甲基。

【0415】　在一些實施例中，R^1 係 H。在一些實施例中，R^1 係–D。

【0416】　在某些實施例中，R^1 係鹵基(*例如*氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中，R^1 係–Cl。在一些實施例中，R^1 係–F。在一些實施例中，R^1 係–Br。在一些實施例中，R^1 係–I。

【0417】　在一些實施例中，R^1 係–CN。

【0418】　在某些實施例中，R^1 係–C_1–C_6 烷基。在一些實施例中，R^1 選自–Me

及–Et。在一些實施例中，R^1係–Me。在一些實施例中，R^1係–Et。在一些實施例中，R^1係–Pr或–iPr。

【0419】　在一些實施例中，R^1係–C_1–C_6雜烷基。在一些實施例中，R^1係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，R^1係羥基甲基(–CH_2OH)。在一些實施例中，R^1係胺基甲基(*例如*–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2N(CH_3)_2$。

【0420】　在一些實施例中，R^1係–C_1–C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^1係三氟甲基(–CF_3)。在其他實施例中，R^1係二氟甲基(–CHF_2)。

【0421】　在一些實施例中，R^1係C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，R^1係環丙基。在一些實施例中，R^1係環丁基。在一些實施例中，R^1係環戊基。在一些實施例中，R^1係環己基。

【0422】　在一些實施例中，R^1係3-10員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)。在一些實施例中，R^1係氧呾基。在一些實施例中，R^1係四氫哌喃基。在一些實施例中，R^1係四氫呋喃基。在一些實施例中，R^1係吖呾基。在一些實施例中，R^1係吡咯啶基。在一些實施例中，R^1係哌啶基。在一些實施例中，R^1係哌嗪基。在一些實施例中，R^1係嗎啉基。在一些實施例中，R^1係氮雜環庚烷基。

【0423】　在一些實施例中，R^1係5-6員單環雜芳基(*例如*含有1-3個獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子之5員單環雜芳基、含有1-3個N雜原子之6員單環雜芳基)。在一些實施例中，R^1係5員單環雜芳基(*例如*吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基)。在一些實施例中，R^1係噻吩基(*例如*噻吩-2-基、噻吩-3-基)。在一些實施例中，R^1係吡唑基(*例如*吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基)。在一些實施例中，R^1係噻唑基(*例如*噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基)。在一些實施例中，R^1係6員單環雜芳基(*例如*吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡嗪基、噠嗪基)。在

一些實施例中，R^1 係吡啶基(*例如*吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)。在一些實施例中，R^1 係嘧啶基(*例如*嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基)。

【0424】　在一些實施例中，R^1 係環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)。

【0425】　在一些實施例中，R^1 係雜環基烷基(*例如*氧呾基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)。

【0426】　在一些實施例中，R^1 係芳基烷基。在一些實施例中，R^1 係苄基。

【0427】　在一些實施例中，R^1 係雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、吡唑基甲基)。

【0428】　在一些實施例中，R^1 係–OR^{a1}，其中 R^{a1} 係如本文所述(*例如*羥基(–OH)、甲氧基、二氟甲氧基(–$OCHF_2$)、三氟甲氧基(–OCF_3)、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基)。在一些實施例中，R^1 係羥基。在一些實施例中，R^1 係甲氧基。在一些實施例中，R^1 係乙氧基。在一些實施例中，R^1 係丙氧基。在一些實施例中，R^1 係異丙氧基。在一些實施例中，R^1 係二氟甲氧基。(–$OCHF_2$)。在一些實施例中，R^1 係三氟甲氧基(–OCF_3)。

【0429】　在一些實施例中，R^1 係–$N(R^{a1})_2$ (*例如*–NH_2、–NHR^{a1}、–$N(CH_3)R^{a1}$)。在一些實施例中，R^1 係–NH_2。在一些實施例中，R^1 係–NHR^{a1} (*例如*–$NHCH_3$、–$NHCH_2CH_3$、–NHPr、–NH^{i}Pr、–NH 環丙基、–NH 環丁基)。在一些實施例中，R^1 係–$N(CH_3)R^{a1}$ (*例如*–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–N(CH_3)^{i}Pr、–$N(CH_3)$環丙基、–$N(CH_3)$環丁基)。

【0430】　在一些實施例中，R^1 係–$C(=O)R^{a1}$ 或–$C(=O)OR^{a1}$，其中 R^{a1} 係如本文所述。在一些實施例中，R^1 係–$C(=O)R^{a1}$，其中 R^{a1} 係如本文所述。在一些實施例中，R^1 係–C(=O)烷基。在一些實施例中，R^1 係–$C(=O)CH_3$、–C(=O)環丙基、–

C(=O)環丁基、–C(=O)^{t}Bu、–C(=O)^{i}Pr、–C=(O)$CH_2CH_2CH_3$或–C(=O)OCH_3。在一些實施例中，R^1係乙醯基(–C(=O)CH_3)。在一些實施例中，R^1係–C(=O)OR^{a1}。在一些實施例中，R^1係–COOH。在一些實施例中，R^1係$COOCH_3$。

【0431】 在一些實施例中，R^1係–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–NHC(=O)R^{a1} (*例如*–NHC(=O)CH_3、–NHC(=O)CH_2CH_3、–NHC(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–NHC(=O)^{i}Pr、–NHC(=O)Bu、–NHC(=O)^{t}Bu、–NHC(=O)環丙基、–NHC(=O)環丁基)。在一些實施例中，R^1係–$N(CH_3)C(=O)R^{a1}$ (*例如*–$N(CH_3)C(=O)CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)^i$Pr、–$N(CH_3)C(=O)$Bu、–$N(CH_3)C(=O)^t$Bu、–$N(CH_3)C(=O)$環丙基、–$N(CH_3)C(=O)$環丁基)。

【0432】 在一些實施例中，R^1係–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–NHC(=O)OR^{a1} (*例如*–NHC(=O)OCH_3、–NHC(=O)OCH_2CH_3、–NHC(=O)$OCH_2CH_2CH_3$、–NHC(=O)O^{i}Pr、–NHC(=O)OBu、–NHC(=O)O^{t}Bu、–NHC(=O)O 環丙基、–NHC(=O)O 環丁基)。在一些實施例中，R^1係–$N(CH_3)C(=O)OR^{a1}$ (*例如*–$N(CH_3)C(=O)OCH_3$、–$N(CH_3)C(=O)OCH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)OCH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)O^i$Pr、–$N(CH_3)C(=O)$OBu、–$N(CH_3)C(=O)O^t$Bu、–$N(CH_3)C(=O)$O 環丙基、–$N(CH_3)C(=O)$O 環丁基)。

【0433】 在一些實施例中，R^1係–C(=O)$N(R^{a1})_2$ (*例如*–C(=O)NH_2、–C(=O)NHR^{a1}、–C(=O)$N(CH_3)R^{a1}$)。在一些實施例中，R^1係–C(=O)NH_2。在某些實施例中，R^1係–C(=O)NHR^{a1} (*例如*–C(=O)$NHCH_3$、–C(=O)$NHCH_2CH_3$、–C(=O)NHPr、–C(=O)NH^{i}Pr、–C(=O)NHBu、–C(=O)NH^{t}Bu、–C(=O)NH 環丙基、–C(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^1係–C(=O)$N(CH_3)R^{a1}$ (*例如*–C(=O)$N(CH_3)_2$、–C(=O)$N(CH_3)CH_2CH_3$、–C(=O)$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–C(=O)$N(CH_3)^i$Pr、–C(=O)$N(CH_3)$Bu、–C(=O)$N(CH_3)^t$Bu、–C(=O)$N(CH_3)$環丙基、

–C(=O)N(CH_3)環丁基)。

【0434】 在一些實施例中，R^1係–OC(=O)N(R^{a1})$_2$，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–OC(=O)NHR^{a1}(*例如*–OC(=O)NHCH_3、–OC(=O)NHCH_2CH_3、–OC(=O)NHPr、–OC(=O)NH^{i}Pr、–OC(=O)NHBu、–OC(=O)NH^{t}Bu、–OC(=O)NH環丙基、–OC(=O)NH環丁基)。在某些實施例中，R^1係–OC(=O)N(CH_3)R^{a1}(*例如*–OC(=O)N(CH_3)$_2$、–OC(=O)N(CH_3)CH_2CH_3、–OC(=O)N(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr、–OC(=O)N(CH_3)Bu、–OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu、–OC(=O)N(CH_3)環丙基、–OC(=O)N(CH_3)環丁基)。

【0435】 在一些實施例中，R^1係–S(=O)R^{a1}，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–S(=O)烷基(*例如*–S(=O)CH_3、–S(=O)CH_2CH_3、–S(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)^{i}Pr)。在某些實施例中，R^1係–S(=O)環烷基(*例如*–S(=O)環丙基、–S(=O)環丁基、–S(=O)環戊基、–S(=O)環己基)。

【0436】 在一些實施例中，R^1係–S(=O)$_2R^{a1}$，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–S(=O)$_2$烷基(*例如*–S(=O)$_2CH_3$、–S(=O)$_2CH_2CH_3$、–S(=O)$_2$Pr、–S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^1係–S(=O)$_2$環烷基(*例如*–S(=O)$_2$環丙基、–S(=O)$_2$環丁基、–S(=O)$_2$環戊基、–S(=O)$_2$環己基)。在一些實施例中，R^1係S(=O)$_2$芳基(*例如*–S(=O)$_2$苯基)。

【0437】 在一些實施例中，R^1係–SR^{a1}，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–S烷基(*例如*–SCH_3、–SCH_2CH_3、–SPr、–S^{i}Pr)。在某些實施例中，R^1係–S環烷基(*例如*–S環丙基、–S環丁基、–S環戊基、–S環己基)。在某些實施例中，R^1係–S芳基(*例如*–S苯基)。

【0438】 在一些實施例中，R^1係–S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–S(=O)(=NH)R^{a1}(*例如*–S(=O)(=NH)CH_3、–S(=O)(=NH)CH_2CH_3、–S(=O)(=NH)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NH)^{i}Pr、–

S(=O)(=NH)Bu、–S(=O)(=NH)^{t}Bu、–S(=O)(=NH)環丙基、–S(=O)(=NH)環丁基)。在一些實施例中，R^1係–S(=O)(=NCH_3)R^{a1} (*例如*–S(=O)(=NCH_3)CH_3、–S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_3、–S(=O)(=NCH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr、–S(=O)(=NCH_3)Bu、–S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu、–S(=O)(=NCH_3)環丙基、–S(=O)(=NCH_3)環丁基)。

【0439】 在一些實施例中，R^1係–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$，其中R^{a1}係如本文所述。在某些實施例中，R^1係–$NHS(=O)_2$烷基(*例如*–$NHS(=O)_2CH_3$、–$NHS(=O)_2CH_2CH_3$、–$NHS(=O)_2$Pr、–$NHS(=O)_2{}^i$Pr)。在某些實施例中，R^1係–$NHS(=O)_2$環烷基(*例如*–$NHS(=O)_2$環丙基、–$NHS(=O)_2$環丁基、–$NHS(=O)_2$環戊基、–$NHS(=O)_2$環己基)。在某些實施例中，R^1係–$N(CH_3)S(=O)_2$烷基(*例如*–$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$、–$N(CH_3)S(=O)_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)S(=O)_2$Pr、–$N(CH_3)S(=O)_2{}^i$Pr)。在某些實施例中，R^1係–$N(CH_3)S(=O)_2$環烷基(*例如*–$N(CH_3)S(=O)_2$環丙基、–$N(CH_3)S(=O)_2$環丁基、–$N(CH_3)S(=O)_2$環戊基、–$N(CH_3)S(=O)_2$環己基)。

【0440】 在一些實施例中，R^1係–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$，其中R^{a1}係如本文所述。(*例如*–$S(=O)_2NH_2$、–$S(=O)_2NHR^{a1}$、–$S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$)。在一些實施例中，R^1係–$S(=O)_2NH_2$。在一些實施例中，R^1係–$S(=O)_2NHR^{a1}$ (*例如*–$S(=O)_2NHCH_3$、–$S(=O)_2NHCH_2CH_3$、–$S(=O)_2$NHPr、–$S(=O)_2NH{}^i$Pr、–$S(=O)_2$NH環丙基、–$S(=O)_2$NH環丁基)。在一些實施例中，R^1係–$S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$ (*例如*–$S(=O)_2N(CH_3)_2$、–$S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_3$、–$S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–$S(=O)_2N(CH_3)^i$Pr、–$S(=O)_2N(CH_3)$環丙基、–$S(=O)_2N(CH_3)$環丁基)。

【0441】 如本文通常所定義的，各R^2獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$

–C(=O)N(R^{a2})$_2$、–OC(=O)N(R^{a2})$_2$、–CH_2C(=O)N(R^{a2})$_2$、–S(=O)R^{a2}、–S(=O)$_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}、–NR^{a2}S(=O)$_2R^{a2}$及–S(=O)$_2$N(R^{a2})$_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)，其中 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0442】　在 式 A 或式(I)之一些實施例中，兩個 R^2 基團連同它們所連接之原子一起形成 3-10 員螺環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基)或螺雜環基環(*例如*氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、四氫硫代哌喃基、硫代嗎啉基)。

【0443】　在式(A)或式(I)之一些實施例中，兩個 R^2 基團連同它們所連接之相鄰原子一起形成 3-10 員稠合環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基)或稠合雜環基環(*例如*氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、四氫硫代哌喃基、硫代嗎啉基)。

【0444】　在一些實施例中，兩個 R^2 基團連同它們所連接之原子一起形成橋接含哌啶碳環基或雜環基環(*例如* 2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)。

【0445】　在其他實施例中，R^2 基團並未一起形成環烷基或雜環基環(*亦即*，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–N(R^{a2})$_2$、–C(=O)R^{a2}、–C(=O)OR^{a2}、–NR^{a2}C(=O)R^{a2}、–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}、–CH_2C(=O)N(R^{a2})$_2$ –C(=O)N(R^{a2})$_2$、–OC(=O)N(R^{a2})$_2$、–CH_2C(=O)N(R^{a2})$_2$、–S(=O)R^{a2}、–S(=O)$_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}、–NR^{a2}S(=O)$_2R^{a2}$及–S(=O)$_2$N(R^{a2})$_2$，其中 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0446】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)、3-6 員雜環基(*例如*氧咀基、四氫呋喃基)、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$，其中各 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基)、3-6 員雜環基(*例如*氧咀基、四氫呋喃基)、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$及–$C(=O)N(R^{a2})_2$，其中各 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，各 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–CF_3及–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。

【0447】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)及—OCH_3。

【0448】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)、–C_1–C_6 鹵烷氧基(*例如*–OCF_3、–$OCHF_2$)、—OCH_3、–C(=O)H、–C(=O)NHOH 及–$C(=O)NH_2$

【0449】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)及—OCH_3。

【0450】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)及—OCH_3。

【0451】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–F、–Me、 –CF_3 及—OCH_3。

【0452】　在一些實施例中，各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–^{t}Bu、–CF_3、環丁基及—OCH_3。

【0453】　在一些實施例中，R^2 係–D。

【0454】　在某些實施例中，R^2 係=O。

【0455】　在某些實施例中，R^2 係鹵基(*例如*氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中，R^2 係–Cl。在一些實施例中，R^2 係–F。在一些實施例中，R^2 係–Br。在一些實施例中，R^2 係–I。

【0456】　在一些實施例中，R^2 係–CN。

【0457】　在某些實施例中，R^2 係–C_1–C_6 烷基。在一些實施例中，R^2 係–Me。在一些實施例中，R^2 係–Et。在一些實施例中，R^2 係–Pr 或–iPr。

【0458】　在一些實施例中，R^2 係–C_1–C_6 雜烷基。在一些實施例中，R^2 係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，R^2 係羥基甲基(-CH_2OH)。在一些實施例中，R^2 係胺基甲基(*例如*–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2N(CH_3)_2$。

【0459】　在一些實施例中，R^2 係–C_1–C_6 鹵烷基。在一些實施例中，R^2 係三氟甲基(–CF_3)。

【0460】　在一些實施例中，R^2 係 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，R^2 係環丙基。在一些實施例中，R^2 係環丁基。在一些實施例中，R^2 係環戊基。在一些實施例中，R^2 係環己基。

【0461】　在一些實施例中，R^2 係 3-10 員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)。在一些實施例中，R^2 係 3-6 員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基)。在一些實施例中，R^2 係氧呾基。在一些實施例中，R^2 係四氫哌喃基。在一些實施例中，R^2 係四氫呋喃基。在一些實施例中，R^2 係吖呾基。在一些實施例中，R^2 係吡咯啶基。在一些實施例中，

R^2 係哌啶基。在一些實施例中，R^2 係哌嗪基。在一些實施例中，R^2 係嗎啉基。在一些實施例中，R^2 係氮雜環庚烷基。

【0462】　在一些實施例中，R^2 係環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)。在一些實施例中，R^2 係雜環基烷基(*例如*氧呾基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)。在一些實施例中，R^2 係芳基烷基(*例如*苄基)。在一些實施例中，R^2 係雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、吡唑基甲基)。

【0463】　在一些實施例中，R^2 係–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ (*例如*–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$)。

【0464】　在一些實施例中，R^2 係–OR^{a2}，其中 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義(*例如*–OH、甲氧基、異丙氧基、二氟甲氧基(–$OCHF_2$)、三氟甲氧基(–OCF_3)、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基)。在一些實施例中，R^2 係–OH。在一些實施例中，R^2 係甲氧基。在一些實施例中，R^2 係乙氧基。在一些實施例中，R^2 係丙氧基。在一些實施例中，R^2 係異丙氧基。在一些實施例中，R^2 係–C_1–C_6 鹵烷氧基(*例如*–OCF_3、–$OCHF_2$)。在一些實施例中，R^2 係二氟甲氧基。(–$OCHF_2$)。在一些實施例中，R^2 係三氟甲氧基(–OCF_3)。

【0465】　在一些實施例中，R^2 係–$N(R^{a2})_2$，其中 R^{a2} 如本文所述之任何實施例中所定義(*例如*–NH_2、–NHR^{a2}、–$N(CH_3)R^{a2}$)。在一些實施例中，R^2 係–NH_2。在一些實施例中，R^2 係–NHR^{a2} (*例如*–$NHCH_3$、–$NHCH_2CH_3$、–NHPr、–NH^iPr、–NH 環丙基、–NH 環丁基)。在一些實施例中，R^2 係–$N(CH_3)R^{a2}$ (*例如*–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)^iPr$、–$N(CH_3)$環丙基、–$N(CH_3)$環丁基)。

【0466】　在一些實施例中，R^2 係–$C(=O)R^{a2}$，其中 R^{a2} 係如本文所述。在一些實施例中，R^2 係–$C(=O)R^{a2}$，其中 R^{a2} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_9 環烷基或 3-10 員雜環

基(*例如*–C(=O)CH_3、–C(=O)CH_2CH_3、–C(=O)^{t}Bu、–C(=O)^{i}Pr、–C(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–C(=O)環丙基、–C(=O)環丁基、–C(=O)氧呾基、–C(=O)四氫哌喃基)。在一些實施例中，R^2係–C(=O)CH_3、–C(=O)CH_2CH_3、–C(=O)^{t}Bu、–C(=O)^{i}Pr或–C(=O)$CH_2CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^2係–C(=O)^{i}Pr。

【0467】 在一些實施例中，R^2係–C(=O)OR^{a2}，其中R^{a2}係如本文所述。在一些實施例中，R^2係–C(=O)OR^{a2}，其中R^{a2}係C_1-C_6烷基或C_3-C_9環烷基(*例如*–C(=O)OCH_3、–C(=O)OCH_2CH_3、–C(=O)O^{t}Bu、–C(=O)O^{i}Pr、–C(=O)$OCH_2CH_2CH_3$、–C(=O)O環丙基、–C(=O)O環丁基)。在一些實施例中，R^2係–C(=O)OCH_3、–C(=O)OCH_2CH_3、–C(=O)O^{t}Bu、–C(=O)^{i}Pr或–C(=O)$OCH_2CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^2係–C(=O)O^{i}Pr。

【0468】 在一些實施例中，R^2係–NR^{a2}C(=O)R^{a2}，其中R^{a2}係如本文所述。在某些實施例中，R^2係–NHC(=O)R^{a2} (*例如*–NHC(=O)CH_3、–NHC(=O)CH_2CH_3、–NHC(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–NHC(=O)^{i}Pr、–NHC(=O)Bu、–NHC(=O)^{t}Bu、–NHC(=O)環丙基、–NHC(=O)環丁基)。在某些實施例中，R^2係NHC(=O)CH_3。在一些實施例中，R^2係–N(CH_3)C(=O)R^{a2} (*例如*–N(CH_3)C(=O)CH_3、–N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3、–N(CH_3)C(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–N(CH_3)C(=O)^{i}Pr、–N(CH_3)C(=O)Bu、–N(CH_3)C(=O)^{t}Bu、–N(CH_3)C(=O)環丙基、–N(CH_3)C(=O)環丁基)。

【0469】 在一些實施例中，R^2係–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}，其中R^{a2}係如本文所述。在某些實施例中，R^2係–NHC(=O)OR^{a2} (*例如*–NHC(=O)OCH_3、–NHC(=O)OCH_2CH_3、–NHC(=O)$OCH_2CH_2CH_3$、–NHC(=O)O^{i}Pr、–NHC(=O)OBu、–NHC(=O)O^{t}Bu、–NHC(=O)O環丙基、–NHC(=O)O環丁基)。在一些實施例中，R^2係–N(CH_3)C(=O)OR^{a2} (*例如*–N(CH_3)C(=O)OCH_3、–N(CH_3)C(=O)OCH_2CH_3、–N(CH_3)C(=O)$OCH_2CH_2CH_3$、–N(CH_3)C(=O)O^{i}Pr、–N(CH_3)C(=O)OBu、–N(CH_3)C(=O)O^{t}Bu、–N(CH_3)C(=O)O環丙基、–N(CH_3)C(=O)O環丁基)。

【0470】 在一些實施例中，R^2 係–C(=O)N(R^{a2})$_2$，其中 R^{a2} 係如本文所述(*例如*–C(=O)NH$_2$、–C(=O)NHR^{a2}、–C(=O)N(CH$_3$)R^{a2})。在一些實施例中，R^2 係–C(=O)NH$_2$。在某些實施例中，R^2 係–C(=O)NHR^{a2} (*例如*–C(=O)NHCH$_3$、–C(=O)NHCH$_2$CH$_3$、–C(=O)NHPr、–C(=O)NH^{i}Pr、–C(=O)NHBu、–C(=O)NH^{t}Bu、–C(=O)NH 環丙基、–C(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^2 係–C(=O)N(CH$_3$)R^{a2} (*例如*–C(=O)N(CH$_3$)$_2$、–C(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–C(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–C(=O)N(CH$_3$)^{i}Pr、–C(=O)N(CH$_3$)Bu、–C(=O)N(CH$_3$)^{t}Bu、–C(=O)N(CH$_3$)環丙基、–C(=O)N(CH$_3$)環丁基)。

【0471】 在一些實施例中，R^2 係–OC(=O)N(R^{a2})$_2$，其中 R^{a2} 係如本文所述。在某些實施例中，R^2 係–OC(=O)NHR^{a2} (*例如*–OC(=O)NHCH$_3$、–OC(=O)NHCH$_2$CH$_3$、–OC(=O)NHPr、–OC(=O)NH^{i}Pr、–OC(=O)NHBu、–OC(=O)NH^{t}Bu、–OC(=O)NH 環丙基、–OC(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^2 係–OC(=O)N(CH$_3$)R^{a2} (*例如*–OC(=O)N(CH$_3$)$_2$、–OC(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)N(CH$_3$)^{i}Pr、–OC(=O)N(CH$_3$)Bu、–OC(=O)N(CH$_3$)^{t}Bu、–OC(=O)N(CH$_3$)環丙基、–OC(=O)N(CH$_3$)環丁基)。

【0472】 在一些實施例中，R^2 係–S(=O)R^{a2}，其中 R^{a2} 係如本文所述。在某些實施例中，R^2 係–S(=O)烷基(*例如*–S(=O)CH$_3$、–S(=O)CH$_2$CH$_3$、–S(=O)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–S(=O)^{i}Pr)。在某些實施例中，R^2 係–S(=O)環烷基(*例如*–S(=O)環丙基、–S(=O)環丁基、–S(=O)環戊基、–S(=O)環己基)。

【0473】 在一些實施例中，R^2 係–S(=O)$_2$R^{a2}。在某些實施例中，R^2 係–S(=O)$_2$烷基(*例如*–S(=O)$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$CH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$Pr、–S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^2 係–S(=O)$_2$環烷基(*例如*–S(=O)$_2$環丙基、–S(=O)$_2$環丁基、–S(=O)$_2$環戊基、–S(=O)$_2$環己基)。在一些實施例中，R^2 係 S(=O)$_2$芳基(*例如*–S(=O)$_2$苯基)。

【0474】 在一些實施例中，R^2 係–SR^{a2}，其中 R^{a2} 係如本文所述。在某些實施

例中，R^2 係–S 烷基(*例如*–SCH_3、–SCH_2CH_3、–SPr、–S^{i}Pr)。在某些實施例中，R^2 係–S 環烷基(*例如*–S 環丙基、–S 環丁基、–S 環戊基、–S 環己基)。在某些實施例中，R^2 係–S 芳基(*例如*–S 苯基)。

【0475】 在一些實施例中，R^2 係–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}，其中 R^{a2} 係如本文所述。在某些實施例中，R^2 係–S(=O)(=NH)R^{a2} (*例如*–S(=O)(=NH)CH_3、–S(=O)(=NH)CH_2CH_3、–S(=O)(=NH)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NH)^{i}Pr、–S(=O)(=NH)Bu、–S(=O)(=NH)^{t}Bu、–S(=O)(=NH)環丙基、–S(=O)(=NH)環丁基)。在一些實施例中，R^2 係–S(=O)(=NCH_3)R^{a2} (*例如*–S(=O)(=NCH_3)CH_3、–S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_3、–S(=O)(=NCH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr、–S(=O)(=NCH_3)Bu、–S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu、–S(=O)(=NCH_3)環丙基、–S(=O)(=NCH_3)環丁基)。

【0476】 在一些實施例中，R^2 係–NR^{a2}S(=O)$_2$$R^{a2}$，其中 R^{a2} 係如本文所述。在某些實施例中，R^2 係–NHS(=O)$_2$ 烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$$CH_3$、–NHS(=O)$_2$$CH_2CH_3$、–NHS(=O)$_2$Pr、–NHS(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，$R^2$ 係–NHS(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$ 環丙基、–NHS(=O)$_2$ 環丁基、–NHS(=O)$_2$ 環戊基、–NHS(=O)$_2$ 環己基)。在某些實施例中，R^2 係–N(CH_3)S(=O)$_2$ 烷基(*例如*–N(CH_3)S(=O)$_2$$CH_3$、–N($CH_3$)S(=O)$_2$$CH_2CH_3$、–N($CH_3$)S(=O)$_2$Pr、–N($CH_3$)S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，$R^2$ 係–N(CH_3)S(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–N(CH_3)S(=O)$_2$ 環丙基、–N(CH_3)S(=O)$_2$ 環丁基、–N(CH_3)S(=O)$_2$ 環戊基、–N(CH_3)S(=O)$_2$ 環己基)。

【0477】 在一些實施例中，R^2 係–S(=O)$_2$N(R^{a2})$_2$，其中 R^{a2} 係如本文所述。(*例如*–S(=O)$_2$$NH_2$、–S(=O)$_2NHR^{a2}$、–S(=O)$_2$N($CH_3$)$R^{a2}$)。在一些實施例中，$R^2$ 係–S(=O)$_2$$NH_2$。在一些實施例中，$R^2$ 係–S(=O)$_2$NHR^{a2} (*例如*–S(=O)$_2$NHCH_3、–S(=O)$_2$NHCH_2CH_3、–S(=O)$_2$NHPr、–S(=O)$_2$NH^{i}Pr、–S(=O)$_2$NH 環丙基、–S(=O)$_2$NH 環丁基)。在一些實施例中，R^2 係–S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a2} (*例如*–S(=O)$_2$N(CH_3)$_2$、–

$S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)^iPr$、$-S(=O)_2N(CH_3)$環丙基、$-S(=O)_2N(CH_3)$環丁基)。

【0478】 如本文通常所定義的，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–CN、鹵基、$-C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$雜烷基、$-C_1-C_6$鹵烷基、$-C_3-C_9$環烷基、3-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基、5-10員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、$-OR^{a3}$、$-N(R^{a3})_2$、$-C(=O)R^{a3}$、$-C(=O)OR^{a3}$、$-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、$-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、$-C(=O)N(R^{a3})_2$、$-OC(=O)R^{a3}$、$-OC(=O)N(R^{a3})_2$、$-S(=O)R^{a3}$、$-S(=O)_2R^{a3}$、$-SR^{a3}$、$-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、$-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$及$-S(=O)_2N(R^{a3})_2$，其中 R^{a3} 係如本文所述，且其中 R^3 之各烷基、環烷基、雜烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 係如本文所述。

【0479】 在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基係未經取代。在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基獨立地經 R^6 之 1 個實例取代。在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基獨立地經 R^6 之 2 個實例取代。在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基獨立地經 R^6 之 3 個實例取代。在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基獨立地經 R^6 之 4 個實例取代。在一些實施例中，R^3 之各烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基獨立地經 R^6 之 5 個實例取代。

【0480】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–CN、$-C_1-C_6$烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、$-^iPr$、*–sec*–Bu、–

^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i$Pr))、–C_1–C_6雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–CH_2OH、–$CH(OH)(CH_3)$、–$C(OH)(CH_3)_2$、–CH_2NH_2)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CHF_2、–CH_2CF_3、–CF_3)、–C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶-2-酮基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如*–CH_2-環丙基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–CH_2-嗎啉基、–$(CH_2)_2$-嗎啉基)、 –OR^{a3}(*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–O-四氫呋喃基、–O-四氫哌喃-4-基、–OCF_3、–$OCHF_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–O 哌啶基、–O-$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–O-CH_2-哌啶基、–O-CH_2-氧呾基、–O-CH_2-四氫呋喃基、–O-CH_2-四氫哌喃基)、–$N(R^{a3})_2$ (*例如*–NH_2、–NHR^{a3}、–$NHCH_3$、–$N(CH_3)_2$、–$NHCH_2CF_3$、–NH-氧呾-3-基 、–NH-(N-Me-2-側氧基-吡咯啶-3-基)及–$C(=O)N(R^{a3})_2$ (*例如*–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)NHCH_3$、–$C(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，且其中各 R^{a3} 係如本文所述。

【0481】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–

$CH_2(CH_3)(^iPr)$)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3)、–C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如*–CH_2-環丙基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OR^{a3} (*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCF_3、–$OCHF_2$、–O-哌啶基、–OCH_2-吡咯啶基)、–$NR^{a3})_2$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$)、–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、經=O 之 0 或 1 個實例取代之 –C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$))、C_3-C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)) 及 3-10 員雜環基(*例如*哌啶基，*例如* N-甲基哌啶-4-基)，其中各 R^6 如

本文所述之任何實施例中所定義。

【0482】　在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如*–CH_2-環丙基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OR^{a3} (*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCF_3、–$OCHF_2$、–O-哌啶基、–OCH_2-吡咯啶基)、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$)、–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中 R^6 係如本文所述)。

【0483】　在一些實施例中，R^3 獨立地選自由以下組成之群：–Me、–CN、–F、–Cl、–Br、–CF_3、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–

$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$–CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$–CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$–CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基、$–CH_2$-環丙基、$–CH_2$-嗎啉基、$–CH_2$-哌啶基、$–CH_2$-吡咯啶基、$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、$–(CH_2)_2$-吡咯啶基、$–(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OH、$–OCH_3$、$–OCH_2CH_3$、$–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$–OCF_3$、$–OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、 $–OCH_2$(吡咯啶基)、–O 哌啶基、$–OCHF_2$、$–C(=O)CH_3$)及$–C(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其各自視情況經取代(*例如經* R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中 R^6 係如本文所述)。

【0484】　在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、–Me、–Et、$–^iPr$、–F、–Cl、$–CF_3$、$–N(CH_3)_2$、$–N(CH_2CH_3)_2$、$–N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–O-環丙基、$–CH_2N(CH_3)_2$、$–CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、$–CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$–CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$–CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$–CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、$–CH_2$-哌啶基、$–CH_2$-吡咯啶基、$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、$–(CH_2)_2$-吡咯啶基、$–(CH_2)_3$-吡咯啶基、$–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$–OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、 $–OCH_2$(吡咯啶基)、–O 哌啶基 及$–NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、環己基、

四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0485】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【0486】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例*

如 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【0487】　在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、4-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ –OCH_2(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 及–$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、4-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、

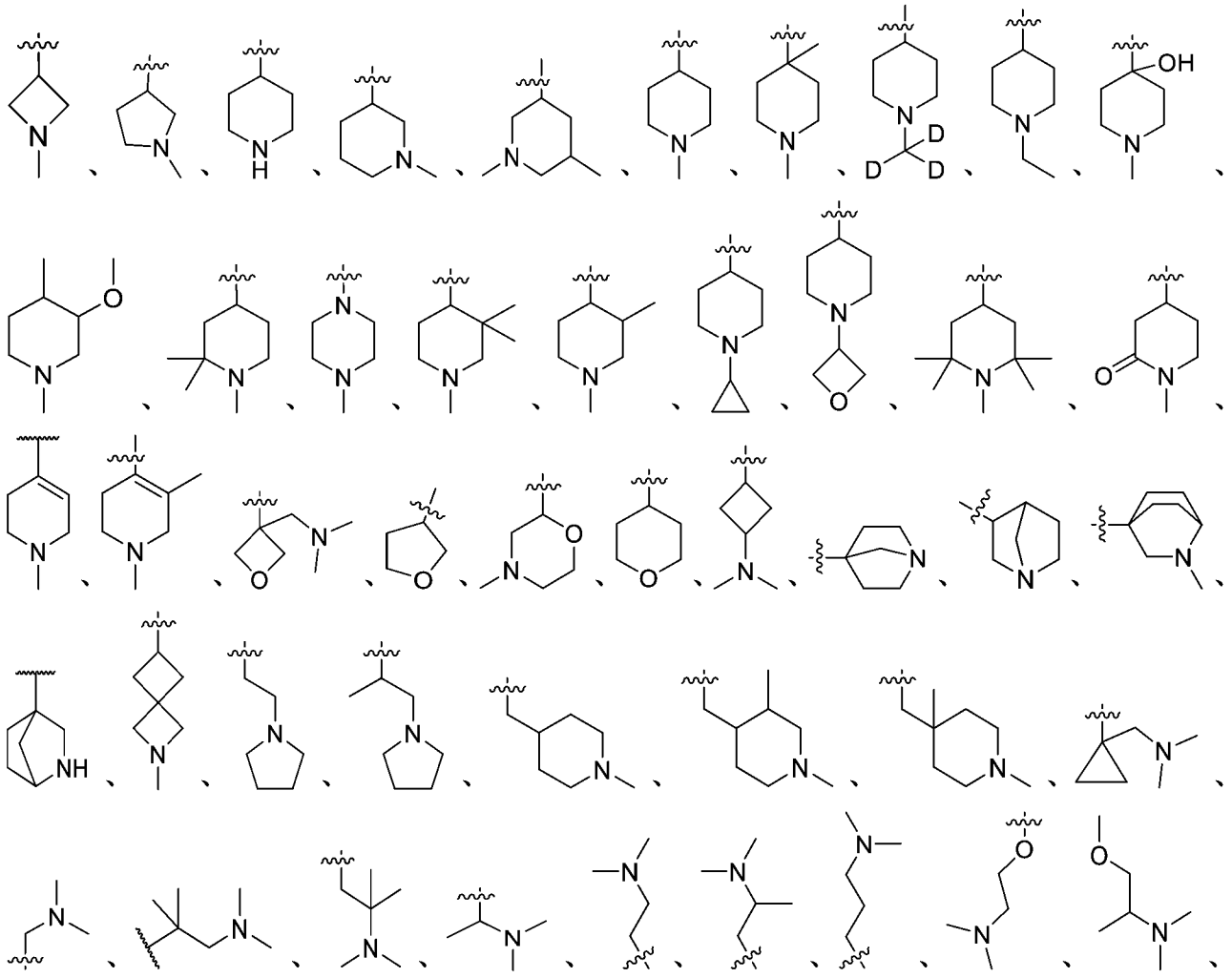
–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 如本文所述之任何實施例中所定義。

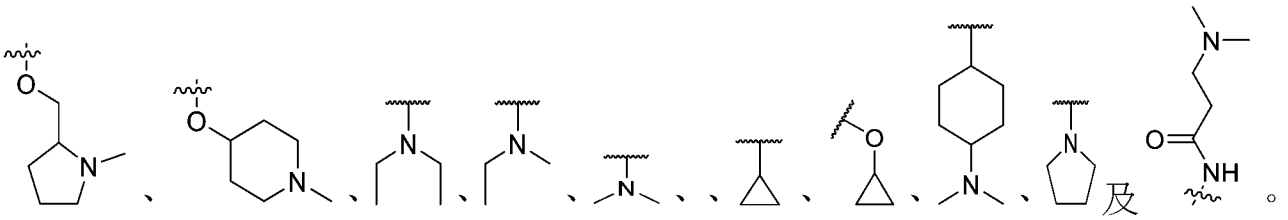
【0488】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ –OCH_2(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 及–$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、哌嗪-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【0489】 在一些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–

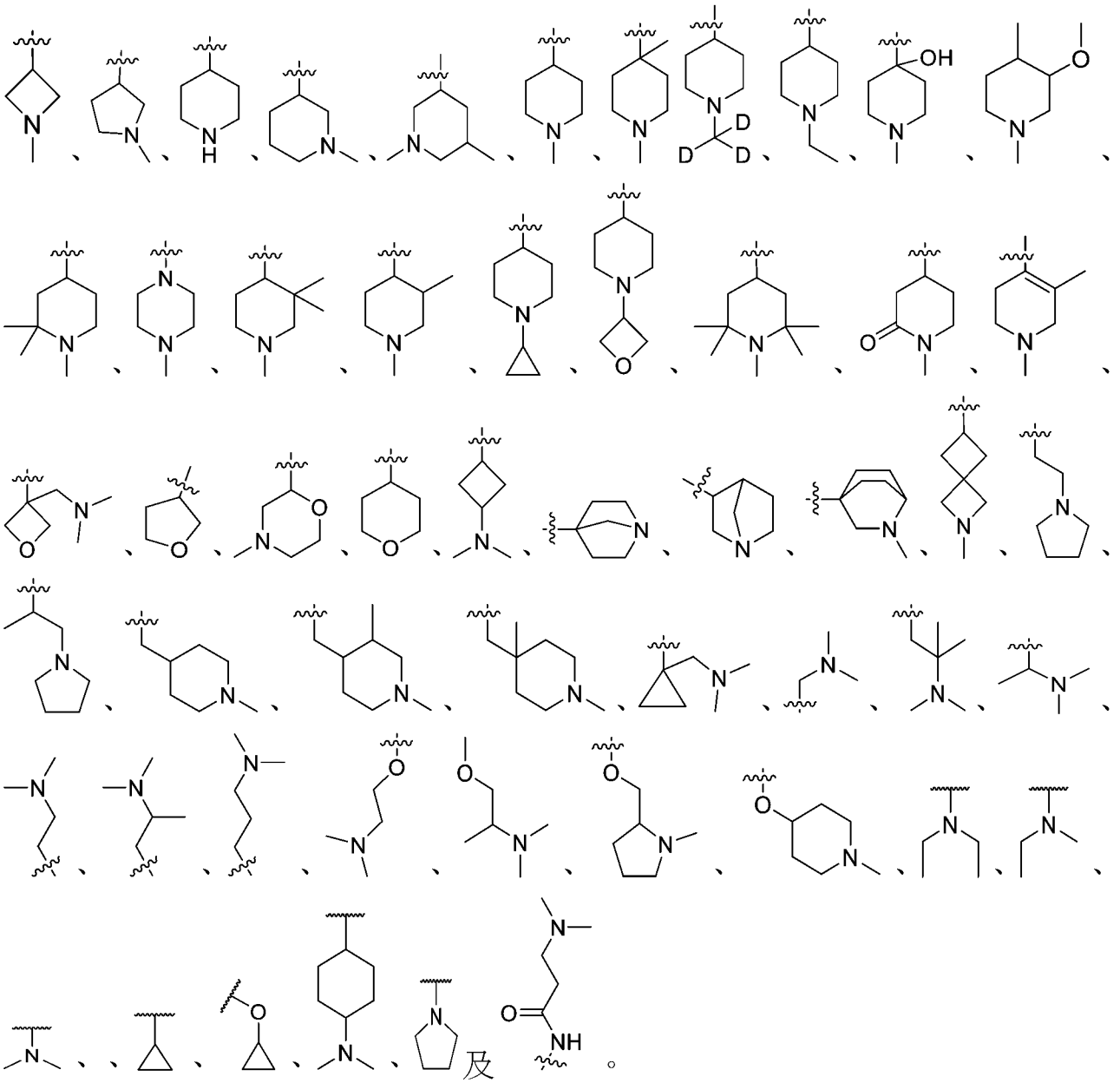
$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、$–O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ $–OCH_2$(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、$–OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 及$–NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、哌嗪-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、$–CH_2$-哌啶-4-基、$–CH_2$-吡咯啶-1-基、$–(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【0490】 在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–Et、$–^iPr$、–OMe、–OEt、 –F、–Cl、$–CF_3$、

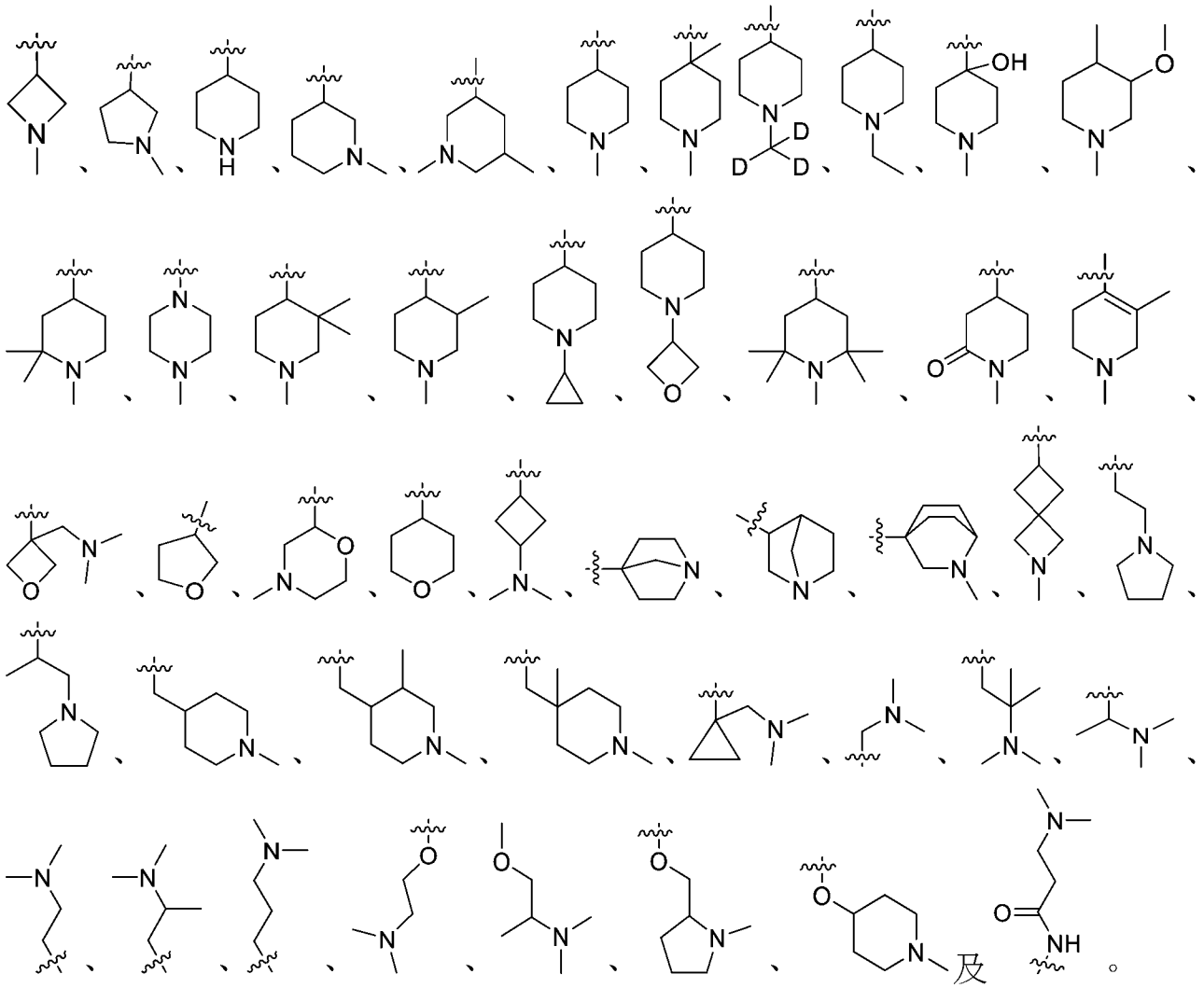




【0491】 在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–OMe、–OEt、 –F、–Cl、–CF_3、



【0492】 在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、



【0493】　在一些實施例中，R^3係–D。

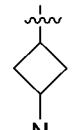
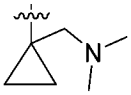
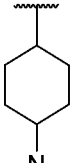
【0494】　在某些實施例中，R^3係–C_1–C_6烷基。在一些實施例中，R^3係–Me。在一些實施例中，R^3係–Et。在一些實施例中，R^3係–Pr或–^{i}Pr。在一些實施例中，R^3係–^{t}Bu或–*sec*-Bu。在一些實施例中，R^3係–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$。

【0495】　在某些實施例中，R^3係鹵基(*例如*氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中，R^3係–Cl。在一些實施例中，R^3係–F。在一些實施例中，R^3係–Br。在一些實施例中，R^3係–I。

【0496】　在一些實施例中，R^3係–CN。

【0497】　在一些實施例中，R^3係–C_1–C_6雜烷基。在一些實施例中，R^3係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，R^3係羥基甲基(–CH_2OH)。在一些實施例中，R^3係–$CH(OH)CH_3$、–$C(OH)(CH3)_2$。在一些實施例中，R^3係胺基甲基(*例如*

–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2NHCH_2CH_3$ –$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$、–$CH(CH_3)CH_2(N(CH_3)_2)$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(Me)$(氧　　咀-3-基)、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$。在一些實施例中，雜烷基係進一步經=O 取代(*例如*–$CH_2NHC(=O)CH_3$)。在一些實施例中，R^3係–C_1–C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^3係三氟甲基(–CF_3)。在其他實施例中，R^3係二氟甲基(–CHF_2)。在一些實施例中，R^3係三氟乙基(–CH_2CF_3)

【0498】　在一些實施例中，R^3係C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，R^3係環丙基。在一些實施例中，環丙基經R^6之 1 個實例取代。在一些實施例中，R^3係在 1 位置處經R^6取代之環丙-1-基。在一些實施例中，R^3係環丁基。在一些實施例中，R^3係環戊基。在一些實施例中，R^3係環己基。在一些實施例中，環烷基經–OH 取代(*例如*羥基環丁基)。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。

【0499】　在一些實施例中，R^3係 3-10 員雜環基(*例如*氧咀基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖咀基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、哌啶-2-酮基、哌嗪-2-酮基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)，其各自經R^6之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

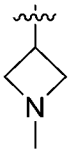
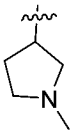
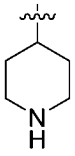
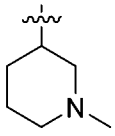
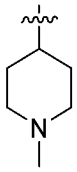
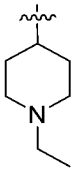
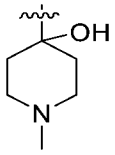
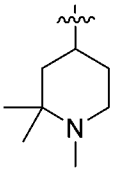
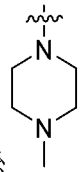
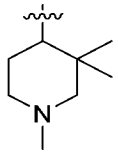
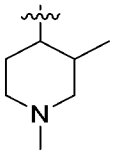
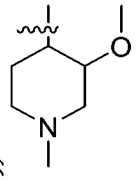
【0500】　在一些實施例中，R^3 係 3-8 員單環雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、哌啶-2-酮基、哌嗪-2-酮基)或 5-10 員雙環雜環基(十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)，其各自經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

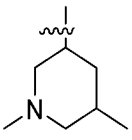
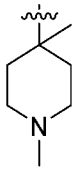
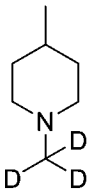
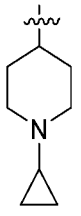
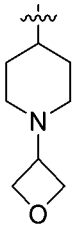
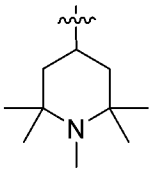
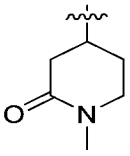
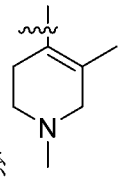
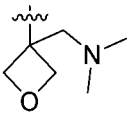
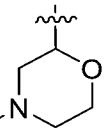
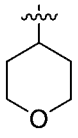
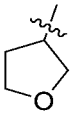
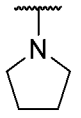
【0501】　在一些實施例中，R^3 係 3-8 員單環雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、哌啶-2-酮基、哌嗪-2-酮基)，其各自經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、哌啶-2-酮基及哌嗪-2-酮基，其各自經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。在一些實施例中，R^3 係氧呾基。在一些實施例中，R^3 係四氫哌喃基。在一些實施例中，R^3 係四氫呋喃基。在一些實施例中，R^3 係吖呾基。在一些實施例中，R^3 係吡咯啶基。在一些實施例中，R^3 係哌啶基。在一些實施例中，R^3 係四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)。在一些實施例中，R^3 係哌嗪基。在一些實施例中，R^3 係嗎啉基。在一些實施例中，R^3 係氮雜環庚烷基。在一些實施例中，R^3 係哌啶-2-酮基。在一些實施例中，R^3 係哌嗪-2-酮基。

【0502】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：吖呾-3-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-

基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、哌嗪-4-基及哌嗪-2-酮-5-基。在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：吖呾-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基及哌嗪-4-基。

【0503】 在一些實施例中，R^3 係四氫呋喃-3-基。在一些實施例中，R^3 係四氫哌喃-4-基。在一些實施例中，R^3 係氧呾-3-基。在一些實施例中，R^3 係嗎啉-2-基。在一些實施例中，R^3 係吡咯啶-1-基。在一些實施例中，R^3 係吡咯啶-3-基。在一些實施例中，R^3 係哌啶-4-基。在一些實施例中，R^3 係哌啶-3-基。在一些實施例中，R^3 係 1,2,3,6 四氫吡啶-4-基。在一些實施例中，R^3 係哌啶-2-酮-4-基。在一些實施例中，R^3 係哌嗪-4-基。在一些實施例中，R^3 係哌嗪-2-酮-5-基。在一些實施例中，R^3 係吖呾-3-基。

【0504】 在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。

中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。在一些實施例中，R^3係  。

【0505】　在一些實施例中，R^3係 5-10 員雙環雜環基(*例如*十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)，其各自經 R^6之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

【0506】　在一些實施例中，R^3係 5-10 員雙環雜環基(*例如*十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并

[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)，其各自經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

【0507】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基及十氫-2,7-萘啶基，其各自經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

【0508】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基 及 2-氮雜雙環[2.2.1]庚基，其各自經 R^6 之 0 或 1 個實例取代。

【0509】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基及 1-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

【0510】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：十氫-1,6-萘啶-6-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、5-氧雜-2,8-雙氮雜螺[3.5]壬-8-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚-1-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基、2-氮雜雙環[2.1.1]己-4-基、雙環[1.1.1]戊-2-基、八氫環戊并[c]吡咯-5-基、十氫-1,6-萘啶-6-基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基及十氫-2,7-萘啶-2-基。

【0511】　在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：十氫-1,6-萘啶-6-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚-1-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基、

2-氮雜雙環[2.1.1]己-4-基、雙環[1.1.1]戊-2-基、八氫環戊并[c]吡咯-5-基、十氫-1,6-萘啶-6-基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基及十氫-2,7-萘啶-2-基。

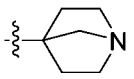
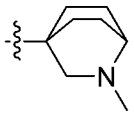
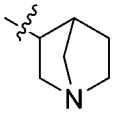
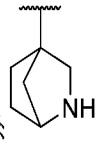
【0512】 在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基及 1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基。

【0513】 在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基及 1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基。

【0514】 在一些實施例中，R^3 係十氫-1,6-萘啶基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜螺[3.3]庚基。在一些實施例中，R^3 係 5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基。在一些實施例中，R^3 係 8-氮雜雙環[3.2.1]辛基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.2.2]辛基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.2.0]庚基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.1.1]庚基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.1.0]己基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.1.1]己基。在一些實施例中，R^3 係 1-氮雜雙環[2.2.1]庚基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.2.1]庚基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.2.0]庚基。在一些實施例中，R^3 係雙環[1.1.1]戊基。在一些實施例中，R^3 係八氫環戊并[c]吡咯基。在一些實施例中，R^3 係十氫-1,6-萘啶基。在一些實施例中，R^3 係八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基。在一些實施例中，R^3 係十氫-2,7-萘啶基。

【0515】 在一些實施例中，R^3 係十氫-1,6-萘啶-6-基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜螺[3.3]庚-6-基。在一些實施例中，R^3 係 5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基。在一些實施例中，R^3 係 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.1.1]庚-1-基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基。在一些實施例中，R^3 係 1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基。在一些實施例中，R^3 係 3-氮雜雙環[3.2.0]庚

-6-基。在一些實施例中，R^3 係 2-氮雜雙環[2.1.1]己-4-基。在一些實施例中，R^3 係雙環[1.1.1]戊-2-基。在一些實施例中，R^3 係八氫環戊并[c]吡咯-5-基。在一些實施例中，R^3 係十氫-1,6-萘啶-6-基。在一些實施例中，R^3 係八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基。在一些實施例中，R^3 係十氫-2,7-萘啶-2-基。

【0516】 在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係 。在一些實施例中，R^3 係  。在一些實施例中，R^3 係  。

【0517】 在一些實施例中，雜環基經–D、=O、–Me、$–CD_3$、–Et、$–C(=O)CH_3$ 環丙基、氧呾-3-基、–OH、$–N(CH_3)_2$、$–CH_2N(CH_3)_2$ 或$–C(=O)NHCH_3$ 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。在一些實施例中，雜環基經–Me、$–CD_3$、–Et、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、$–N(CH_3)_2$ 及$–CH_2N(CH_3)_2$ 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

【0518】 在一些實施例中，R^3 係單環雜環基烷基(*例如*氧呾基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、吡咯啶基乙基、吡咯啶基丙基、$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)。在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：$–CH_2$-氧呾-3-基、$–CH_2$-哌啶-4-基、$–CH_2$-吡咯啶-1-基、$–(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基。在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：$–CH_2$-哌啶-4-基、$–CH_2$-吡咯啶-1-基、$–(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、$–CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基。在一些實施例中，R^3 選自由以下組成之群：$–CH_2$-哌啶-4-基、$–CH_2$-吡咯啶-1-基、$–(CH_2)_2$-吡咯

啶-1-基、–CH(CH_3)CH_2-吡咯啶-1-基。

【0519】　在一些實施例中，R^3 係–CH_2-嗎啉-4-基。在一些實施例中，R^3 係–(CH_2)$_2$-嗎啉-4-基。在一些實施例中，R^3 係–CH_2-氧呾-3-基。在一些實施例中，R^3 係–CH_2-哌啶-4-基。在一些實施例中，R^3 係–CH_2-吡咯啶-1-基。在一些實施例中，R^3 係–(CH_2)$_2$-吡咯啶-1-基。在一些實施例中，R^3 係–CH(CH_3)CH_2-吡咯啶-1-基。在一些實施例中，單環雜環基烷基係未經取代。在一些實施例中，單環雜環基烷基，*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中 R^6 係如本文所述。在一些實施例中，單環雜環基烷基經–Me 之 0、1 或 2 個實例取代。在一些實施例中，R^3 係環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)。在一些實施例中，R^3 係環丙基甲基。

【0520】　在一些實施例中，R^3 係 5-10 員雜芳基(*例如*含有 1-3 個選自由 N、O 及 S 組成之群的雜原子之 5-6 員單環雜芳基或 8-10 員雙環雜芳基)。在一些實施例中，R^3 係 5-6 員單環雜芳基(*例如*含有 1-3 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子之 5 員單環雜芳基、含有 1-3 個 N 雜原子之 6 員單環雜芳基)。在一些實施例中，R^3 係 5 員單環雜芳基(*例如*吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基)。在一些實施例中，R^3 係噻吩基(*例如*噻吩-2-基、噻吩-3-基)。在一些實施例中，R^3 係吡唑基(*例如*吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基)。在一些實施例中，R^3 係噻唑基(*例如*噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基)。在一些實施例中，R^3 係 6 員單環雜芳基(*例如*吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡嗪基、噠嗪基)。在一些實施例中，R^3 係吡啶基(*例如*吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)。在一些實施例中，R^3 係嘧啶基(*例如*嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基)。在一些實施例中，雜芳基經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代。

【0521】　在一些實施例中，R^3 係 6-10 員單環或雙環芳基。在一些實施例中，

R^3係苯基。在一些實施例中，苯基經如本文所述之任何實施例中所定義的R^6之0、1、2、3、4或5個實例取代。

【0522】　在一些實施例中，R^3係芳基烷基。在一些實施例中，R^3係苄基。

【0523】　在一些實施例中，R^3係雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、吡唑基甲基)。

【0524】　在一些實施例中，R^3係–OR^{a3}(*例如*羥基(–OH)、甲氧基、二氟甲氧基(–$OCHF_2$)、三氟甲氧基(–OCF_3)、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、–O-四氫呋喃-3-基、–O-四氫哌喃-4-基、–O(N-甲基哌啶-4-基)、–O-(N-Me-2-側氧基-吡咯啶-3-基)、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)、–O(N-甲基哌啶-4-基)、–O-$(CH_2)_2$-吡咯啶-2-基、–O-CH_2-哌啶-4-基、–O-CH_2-氧呾-3-基)。在一些實施例中，R^3係羥基。在一些實施例中，R^3係甲氧基。在一些實施例中，R^3係二氟甲氧基(–$OCHF_2$)。在一些實施例中，R^3係三氟甲氧基(–OCF_3)。在一些實施例中，R^3係乙氧基。在一些實施例中，R^3係丙氧基。在一些實施例中，R^3係異丙氧基。在一些實施例中，R^3係環丙氧基。在一些實施例中，R^3係環丁氧基。在一些實施例中，R^3係–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^3係–O-四氫呋喃-3-基。在一些實施例中，R^3係–O-四氫哌喃-4-基。在一些實施例中，R^3係–O(N-甲基哌啶-4-基)。在一些實施例中，R^3係–OCH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)。在一些實施例中，R^3係–O-(N-Me-2-側氧基-吡咯啶-3-基)。在一些實施例中，R^3係–O-$(CH_2)_2$-吡咯啶-2-基。在一些實施例中，R^3係–O-CH_2-哌啶-4-基。在一些實施例中，R^3係–O-CH_2-氧呾-3-基。

【0525】　在一些實施例中，R^3係羥基。在一些實施例中，R^3係甲氧基。在一些實施例中，R^3係乙氧基。在一些實施例中，R^3係丙氧基。在一些實施例中，R^3係異丙氧基。在一些實施例中，R^3係二氟甲氧基。(–$OCHF_2$)。在一些實施例中，R^3係三氟甲氧基(–OCF_3)。在一些實施例中，R^3係–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$。

【0526】 在一些實施例中，R^3 係–$N(R^{a3})_2$，其中 R^{a3} 係如本文所述(*例如*–NH_2、–NHR^{a3}、–$N(CH_3)R^{a3}$)。在一些實施例中，R^3 係–NH_2。在一些實施例中，R^3 係–NHR^{a3} (*例如*–$NHCH_3$、–$NHCH_2CH_3$、–NHPr、–$NHCH_2CF_3$、–NH^iPr、–NH 環丙基、–NH 環丁基)。在一些實施例中，R^3 係 $NHCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^3 係–$N(CH_3)R^{a3}$ (*例如*–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(CH_2CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)^iPr$、–$N(CH_3)$環丙基、–$N(CH_3)$環丁基)。

【0527】 在一些實施例中，R^3 係–$C(=O)R^{a3}$ 或–$C(=O)OR^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在一些實施例中，R^3 係–$C(=O)R^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在一些實施例中，R^3 係–C(=O)烷基。在一些實施例中，R^3 係–$C(=O)CH_3$、–C(=O)環丙基、–C(=O)環丁基、–$C(=O)^tBu$、–$C(=O)^iPr$、–$C(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$C(=O)OCH_3$ 或–$C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^3 係乙醯基(–$C(=O)CH_3$)。在一些實施例中，R^3 係–$C(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^3 係–$C(=O)OR^{a3}$。在一些實施例中，R^3 係–COOH。在一些實施例中，R^3 係 $COOCH_3$。

【0528】 在一些實施例中，R^3 係–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係—$NHC(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$、–$NHC(=O)CH_2CH_3$、–$NHC(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$NHC(=O)^iPr$、–NHC(=O)Bu、–$NHC(=O)^tBu$、–NHC(=O)環丙基、–NHC(=O)環丁基、–$C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)。在一些實施例中，R^3 係–$NHC(=O)CH_3$。在一些實施例中，R^3 係–$C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【0529】 在一些實施例中，R^3 係–$N(CH_3)C(=O)R^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述(*例如*–$N(CH_3)C(=O)CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$、–$N(CH_3)C(=O)^iPr$、–$N(CH_3)C(=O)Bu$、–$N(CH_3)C(=O)^tBu$、–$N(CH_3)C(=O)$環丙基、–$N(CH_3)C(=O)$環丁基)。

【0530】 在一些實施例中，R^3 係–$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–$NHC(=O)OR^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)OCH_3$、–$NHC(=O)OCH_2CH_3$、

–NHC(=O)OCH$_2$CH$_2$CH$_3$、–NHC(=O)O^{i}Pr、–NHC(=O)OBu、–NHC(=O)O^{t}Bu、–NHC(=O)O 環丙基、–NHC(=O)O 環丁基)。在一些實施例中，R^3 係–N(CH$_3$)C(=O)OR^{a3} (*例如*–N(CH$_3$)C(=O)OCH$_3$、–N(CH$_3$)C(=O)OCH$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)C(=O)OCH$_2$CH$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)C(=O)O^{i}Pr、–N(CH$_3$)C(=O)OBu、–N(CH$_3$)C(=O)O^{t}Bu、–N(CH$_3$)C(=O)O 環丙基、–N(CH$_3$)C(=O)O 環丁基)。

【0531】 在一些實施例中，R^3 係–C(=O)N(R^{a3})$_2$，其中 R^{a3} 係如本文所述(*例如*–C(=O)NH$_2$、–C(=O)NHR^{a3}、–C(=O)N(CH$_3$)R^{a3})。在一些實施例中，R^3 係–C(=O)NH$_2$。在某些實施例中，R^3 係–C(=O)NHR^{a3} (*例如*–C(=O)NHCH$_3$、–C(=O)NHCH$_2$CH$_3$、–C(=O)NHPr、–C(=O)NH^{i}Pr、–C(=O)NHBu、–C(=O)NH^{t}Bu、–C(=O)NH 環丙基、–C(=O)NH 環丁基)。在一些實施例中，R^3 係–C(=O)NHCH$_3$。在某些實施例中，R^3 係–C(=O)N(CH$_3$)R^{a3} (*例如*–C(=O)N(CH$_3$)$_2$、–C(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–C(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–C(=O)N(CH$_3$)^{i}Pr、–C(=O)N(CH$_3$)Bu、–C(=O)N(CH$_3$)^{t}Bu、–C(=O)N(CH$_3$)環丙基、–C(=O)N(CH$_3$)環丁基)。

【0532】 在一些實施例中，R^3 係–OC(=O)N(R^{a3})$_2$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–OC(=O)NHR^{a3} (*例如*–OC(=O)NHCH$_3$、–OC(=O)NHCH$_2$CH$_3$、–OC(=O)NHPr、–OC(=O)NH^{i}Pr、–OC(=O)NHBu、–OC(=O)NH^{t}Bu、–OC(=O)NH 環丙基、–OC(=O)NH 環丁基)。在某些實施例中，R^3 係–OC(=O)N(CH$_3$)R^{a3} (*例如*–OC(=O)N(CH$_3$)$_2$、–OC(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)N(CH$_3$)^{i}Pr、–OC(=O)N(CH$_3$)Bu、–OC(=O)N(CH$_3$)^{t}Bu、–OC(=O)N(CH$_3$)環丙基、–OC(=O)N(CH$_3$)環丁基)。

【0533】 在一些實施例中，R^3 係–OC(=O)R^{a3}，其中 R^{a3} 係如本文所述。(*例如*–OC(=O)CH$_3$、–OC(=O)CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–OC(=O)Bu、–OC(=O)Bu、–OC(=O)環丙基、–OC(=O)環丁基)。在一些實施例中，

R^3 係–OC(=O)CH_3。

【0534】 在一些實施例中，R^3 係–S(=O)R^{a3}，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–S(=O)烷基(*例如*–S(=O)CH_3、–S(=O)CH_2CH_3、–S(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)^{i}Pr)。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)CH_3。在某些實施例中，R^3 係–S(=O)環烷基(*例如*–S(=O)環丙基、–S(=O)環丁基、–S(=O)環戊基、–S(=O)環己基)。

【0535】 在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2R^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$ 烷基(*例如*–S(=O)$_2CH_3$、–S(=O)$_2CH_2CH_3$、–S(=O)$_2$Pr、–S(=O)$_2$^{i}Pr)。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2CH_3$。在某些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–S(=O)$_2$ 環丙基、–S(=O)$_2$ 環丁基、–S(=O)$_2$ 環戊基、–S(=O)$_2$ 環己基)。在一些實施例中，R^3 係 S(=O)$_2$ 芳基(*例如*–S(=O)$_2$ 苯基)。

【0536】 在一些實施例中，R^3 係–SR^{a3}，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–S 烷基(*例如*–SCH_3、–SCH_2CH_3、–SPr、–S^{i}Pr)。在某些實施例中，R^3 係–S 環烷基(*例如*–S 環丙基、–S 環丁基、–S 環戊基、–S 環己基)。在某些實施例中，R^3 係–S 芳基(*例如*–S 苯基)。

【0537】 在一些實施例中，R^3 係–S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}，其中 R^{a3} 係如本文所述。在某些實施例中，R^3 係–S(=O)(=NH)R^{a3} (*例如*–S(=O)(=NH)CH_3、–S(=O)(=NH)CH_2CH_3、–S(=O)(=NH)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NH)^{i}Pr、–S(=O)(=NH)Bu、–S(=O)(=NH)^{t}Bu、–S(=O)(=NH)環丙基、–S(=O)(=NH)環丁基)。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)(=NCH_3)R^{a3} (*例如*–S(=O)(=NCH_3)CH_3、–S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_3、–S(=O)(=NCH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr、–S(=O)(=NCH_3)Bu、–S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu、–S(=O)(=NCH_3)環丙基、–S(=O)(=NCH_3)環丁基)。

【0538】 在一些實施例中，R^3 係–NR^{a3}S(=O)$_2R^{a3}$，其中 R^{a3} 係如本文所述。在

某些實施例中，R^3 係–NHS(=O)$_2$ 烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$CH$_3$、–NHS(=O)$_2$CH$_2$CH$_3$、–NHS(=O)$_2$Pr、–NHS(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^3 係–NHS(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–NHS(=O)$_2$ 環丙基、–NHS(=O)$_2$ 環丁基、–NHS(=O)$_2$ 環戊基、–NHS(=O)$_2$ 環己基)。在某些實施例中，R^3 係–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 烷基(*例如*–N(CH$_3$)S(=O)$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$CH$_2$CH$_3$、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$Pr、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$^{i}Pr)。在某些實施例中，R^3 係–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 環烷基(*例如*–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 環丙基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 環丁基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 環戊基、–N(CH$_3$)S(=O)$_2$ 環己基)。

【0539】　在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$N(R^{a3})$_2$，其中 R^{a3} 係如本文所述。(*例如*–S(=O)$_2$NH$_2$、–S(=O)$_2$NHR^{a3}、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)R^{a3})。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$NH$_2$。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$NHR^{a3} (*例如*–S(=O)$_2$NHCH$_3$、–S(=O)$_2$NHCH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$NHPr、–S(=O)$_2$NH^{i}Pr、–S(=O)$_2$NH 環丙基、–S(=O)$_2$NH 環丁基)。在一些實施例中，R^3 係–S(=O)$_2$N(CH$_3$)R^{a3} (*例如*–S(=O)$_2$N(CH$_3$)$_2$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)^{i}Pr、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)環丙基、–S(=O)$_2$N(CH$_3$)環丁基)。

【0540】　如本文通常所定義的，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C$_1$–C$_6$ 烷基、–C$_1$–C$_6$ 雜烷基、–C$_1$–C$_6$ 鹵烷基、C$_3$–C$_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C$_6$-C$_{10}$ 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義)。

【0541】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係未經取代。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地經 R^5 之 1 個實例取代。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地經 R^5 之 2 個實例取代。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地經 R^5 之 3 個實例取代。

【0542】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基、C_3–C_9 環烷基及經=O、–Me 或其組合之 0 或 1 個實例取代之 3-10 員雜環基。

【0543】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)及經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$)。

【0544】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群　：H、–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu、–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3　及–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【0545】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)及–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CHF_2、–CF_3)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H 及–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。

【0546】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 H。

【0547】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–Me。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–Et。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–Pr 或–^{i}Pr。

【0548】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–C_1–C_6 雜烷基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係羥基甲基(–CH_2OH)。在一些實

施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係胺基甲基(*例如*–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$)。

【0549】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係–C_1–C_6 鹵烷基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係三氟甲基(–CF_3)。在其他實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係二氟甲基(–CHF_2)。

【0550】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係環丙基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係環丁基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係環戊基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係環己基。在一些實施例中，環烷基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0551】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 3-10 員雜環基(*例如*氧咀基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖咀基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係氧咀基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係四氫哌喃基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係四氫呋喃基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係吖咀基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係吡咯啶基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係哌啶基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係哌嗪基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係嗎啉基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係氮雜環庚烷基。在一些實施例中，各雜環基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0552】　在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 5-10 員雜芳基(*例如*

含有 1-3 個獨立地選自由 N、O 及 S 組成之群的雜原子之 5-6 員單環雜芳基或 8-10 員雙環雜芳基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 5-6 員單環雜芳基(*例如*含有 1-3 個獨立地選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子之 5 員單環雜芳基、含有 1-3 個 N 雜原子之 6 員單環雜芳基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 5 員單環雜芳基(*例如*吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係噻吩基(*例如*噻吩-2-基、噻吩-3-基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係吡唑基(*例如*吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係噻唑基(*例如*噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 6 員單環雜芳基(*例如*吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡嗪基、噠嗪基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係吡啶基(*例如*吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係嘧啶基(*例如*嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基)。在一些實施例中，雜芳基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0553】　在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 C_6-C_{10} 芳基。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係 6-10 員單環或雙環芳基。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係苯基。在一些實施例中，苯基經如本文所述之任何實施例中所定義的 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代。在一些實施例中，芳基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0554】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)。在一些實施例中，環烷基烷基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之

任何實施例中所定義。

【0555】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係雜環基烷基(*例如*氧咀基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)。在一些實施例中，雜環基烷基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0556】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係芳基烷基。在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係苄基。在一些實施例中，芳基烷基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0557】　在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 及 R^{a4} 獨立地係雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、吡唑基甲基)。在一些實施例中，雜芳基烷基經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 如本文所述之任何實施例中所定義。

【0558】　如本文通常所定義的，各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【0559】　在一些實施例中，各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF3、–CHF2)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊

基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)、C_6–C_{10}芳基(*例如*苯基)、5-10 員雜芳基(*例如*吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基)、環烷基烷基(*例如*環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基)、雜環基烷基(*例如*氧呾基甲基、氮丙啶基甲基、四氫呋喃基甲基、吡咯啶基甲基、四氫哌喃基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、氮雜環庚烷基甲基)、芳基烷基(*例如*苄基)、雜芳基烷基(*例如*吡啶基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、吡唑基甲基)、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b如本文所述之任何實施例中所定義。在一些實施例中，各 R^b係 H 或–Me。在一些實施例中，R^5係–Me。

【0560】　如本文通常所定義的，各 R^6獨立地選自由以下組成之群：–C_1–C_6烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、–OH、=O、鹵基、–OC_1-C_6烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C(=O)C_1-C_6烷基、–N(C_1-C_6烷基)$_2$、–C_1–C_6雜烷基及–NHC(=O)C_1-C_6烷基，其中該–C_1–C_6烷基之一或多個氫可以經氘置換。

【0561】　在一些實施例中，各 R^6獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–^{i}Pr、–CD_3、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、–F、–OCH_3、–CH_2CH_2F、–CH_2CHF_2、–$CH_2CH_2CF_3$、–$C(=O)CH_3$、–$N(CH_3)_2$、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(^iPr)(CH_2CH_3)$、–$N(^iPr)(CH_3)$、–$N(CH_2CH_3)_2$、–$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、–$NHC(=O)CH_3$。

【0562】　在一些實施例中，各 R^6獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–CD_3、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、–$N(CH_3)_2$及–$CH_2N(CH_3)_2$。

【0563】　在一些實施例中，R^6係=O。

【0564】　在某些實施例中，R^6係鹵基(*例如*氟、氯、溴、碘)。在一些實施例中，

R^6係–Cl。在一些實施例中，R^6係–F。在一些實施例中，R^6係–Br。在一些實施例中，R^6係–I。

【0565】　在某些實施例中，R^6係–C_1–C_6烷基。在一些實施例中，該–C_1–C_6烷基之一或多個氫可以經氘置換。在一些實施例中，R^6係–Me。在一些實施例中，R^6係–CD_3。在一些實施例中，R^6係–Et。在一些實施例中，R^6係–Pr或–iPr。

【0566】　在一些實施例中，R^6係C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。在一些實施例中，R^6係環丙基。在一些實施例中，R^6係環丁基。在一些實施例中，R^6係環戊基。在一些實施例中，R^6係環己基。

【0567】　在一些實施例中，R^6係3-10員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環庚烷基)。在一些實施例中，R^6係3-6員雜環基(*例如*氧呾基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基)。在一些實施例中，R^6係氧呾基(*例如*氧呾-3-基)。在一些實施例中，R^6係四氫哌喃基。在一些實施例中，R^6係四氫呋喃基。在一些實施例中，R^6係吖呾基。在一些實施例中，R^6係吡咯啶基。在一些實施例中，R^6係哌啶基。在一些實施例中，R^6係哌嗪基。在一些實施例中，R^6係嗎啉基。在一些實施例中，R^6係氮雜環庚烷基。

【0568】　在一些實施例中，R^6係OH。

【0569】　在一些實施例中，R^6係–OC_1-C_6烷基(*例如*甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基)。在一些實施例中，R^6係甲氧基。在一些實施例中，R^6係乙氧基。在一些實施例中，R^6係丙氧基。在一些實施例中，R^6係異丙氧基。

【0570】　在一些實施例中，R^6係–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2F、–CH_2CF_3)。在一些實施例中，R^6係三氟甲基(–CF_3)。在其他實施例中，R^6係二氟甲基(–CHF_2)。

【0571】　在一些實施例中，R^6係–C(=O)C_1-C_6烷基(*例如*–C(=O)CH_3、–

C(=O)^{i}Pr、–C(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–C(O)^{i}Bu))。

【0572】 在一些實施例中，R^6 係–N(C_1-C_6 烷基)$_2$ (*例如*–N(CH_3)$_2$、–N(CH_3)CH_2CH_3、–N(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$、–N(CH_3)^{i}Pr)。在一些實施例中，R^6 係–N(CH_3)$_2$。

【0573】 在一些實施例中，R^6 係–C_1–C_6 雜烷基。在一些實施例中，R^6 係甲氧基甲基(–CH_2OCH_3)。在一些實施例中，R^6 係羥基甲基(–CH_2OH)。在一些實施例中，R^6 係胺基甲基(*例如*–CH_2NH_2、–CH_2NHCH_3、–$CH_2N(CH_3)_2$。

【0574】 在一些實施例中，R^6 係–NHC(=O)C_1-C_6 烷基(*例如*–NHC(=O)CH_3、–NHC(=O)CH_2CH_3、–NHC(=O)$CH_2CH_2CH_3$、–NHC(=O)^{i}Pr、–NHC(=O)Bu、–NHC(=O)^{t}Bu)。

【0575】 在一個實施例中，提供了一種選自表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0576】 本文所述之化合物(*例如*式(A)及式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可用作 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑)。

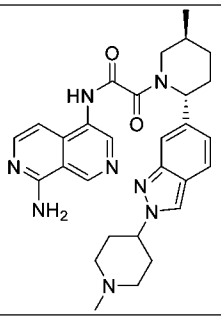
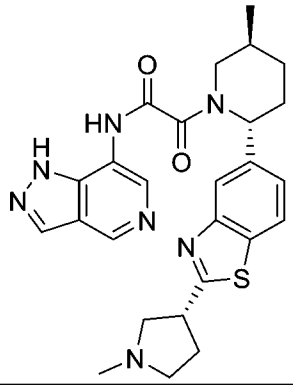
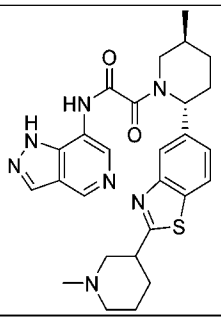
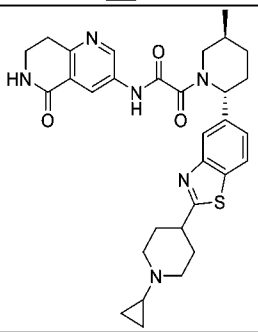
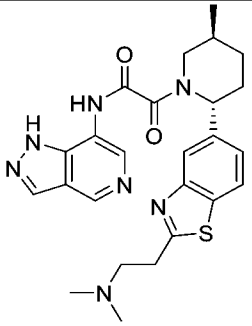
【0577】 表 1 指示在 SDMA 細胞內西方檢定(實施例 246 中所述)中示範性化合物在 MTAP-同基因型細胞株對中之 IC_{50} 及 IC_{90} 值(第 4-6 列)。HAP1 MTAP-完整係其中表現內源性水準之 MTAP 的細胞株，且 HAP1 MTAP-缺失係 MTAP-無效細胞株。對於表 1，在 HAP1 MTAP-完整(第 4 列)及 HAP1 MTAP-缺失(第 5 列)檢定中分別地，「a」及「aa」指示< 5 nM 之 IC_{50}，「b」及「bb」指示等於或大於 5 nM 但小於 50 nM 之 IC_{50}，且「c」及「cc」指示大於或等於 50 nM 之 IC_{50}。類似地，在 HAP1 MTAP-缺失(第 6 列)檢定中，「aaa」指示< 75 nM 之 IC_{90}，「bbb」指示等於或大於 75 nM 但小於 125 nM 之 IC_{90}，且「ccc」指示大於或等於 125 nM 之 IC_{90}。

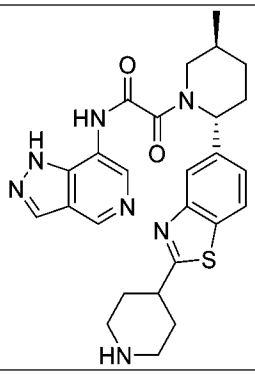
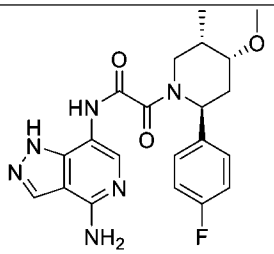
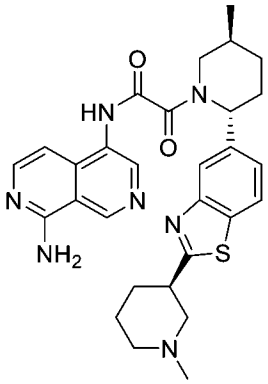
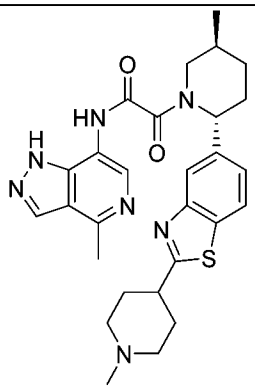
【0578】　在第 7 列，「A」指示 HAP1 MTAP-完整細胞株及 HAP1 MTAP-缺失細胞株中的 IC_{50} 之間大於或等於 30 倍之 IC_{50} 比率；「B」指示 HAP1 MTAP-完整細胞株及 HAP1 MTAP-缺失細胞株中的 IC_{50} 之間大於或等於 15 倍但低於 30 倍之 IC_{50} 比率；「C」指示 HAP1 MTAP-完整細胞株及 HAP1 MTAP-缺失細胞株中的 IC_{50} 之間小於 15 倍之 IC_{50} 比率。SDMA 細胞內西方檢定中比率等於或大於 3 倍之化合物被認為具有 MTAP 選擇性。

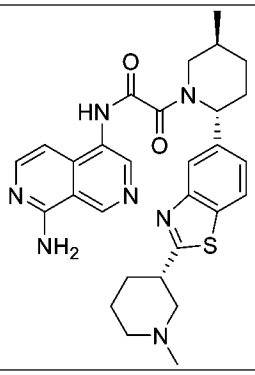
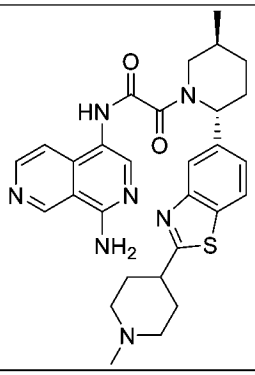
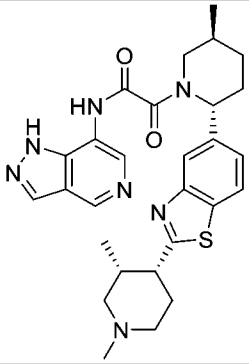
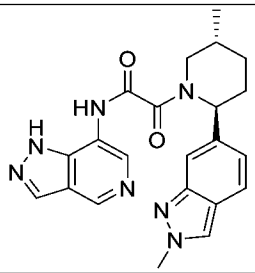
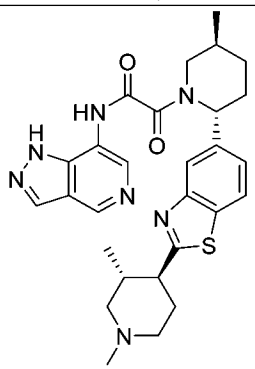
【0579】　表 1 另外指示 MTAP 缺失細胞株的活力檢定中之 IC_{50} 值(實例 247 中所述) (第 8 列)，表明了用化合物治療對細胞存活之影響。在第 8 列中，A^*之值指示小於 100 nM 之 IC_{50}，B^*之值指示等於或大於 100 nM 但小於 1 μM 之 IC_{50}，且 C^*之值指示大於或等於 1 μM 之 IC_{50}。

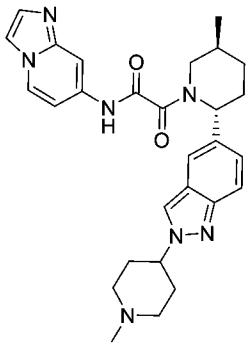
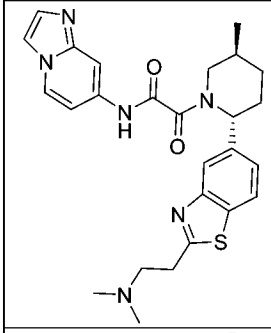
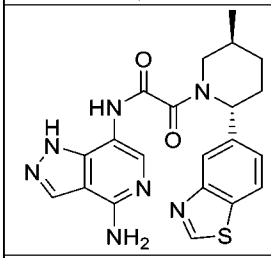
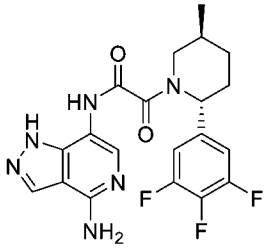
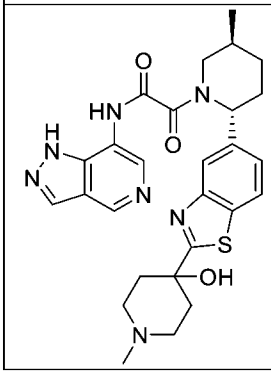
【0580】　除非另外指示，所有掌性原子之絕對立體化學係如所描繪。用(*或*)或(*rel*)標記之化合物係單一鏡像異構物，其中絕對立體化學係隨意分配的(*例如*基於如實例部分中所述之掌性 SFC 溶析)。用(*及*)或(*rac*)標記之化合物係鏡像異構物之混合物，其中相對立體化學係如所示。用(*abs*)標記之化合物係單一鏡像異構物，其中絕對立體化學係如所指示。在一些情況下，選自(*abs*)、(*或*)及(*及*)之不同指示適用於分子之不同部分。例如，化合物 2 經描述為「(*abs*)核心哌啶、(*或*) R^3 吡咯啶」。「(*abs*)核心哌啶」命名表示連接至式(I)之草醯胺的哌啶之絕對立體化學係如所描繪。「(*或*) R^3 吡咯啶」命名指示對應於式(I)之 R^3 的吡咯啶上之立體化學係 R 或 S (*亦即*並非 R 及 S 之混合物)，但該絕對組態已經隨意分配。

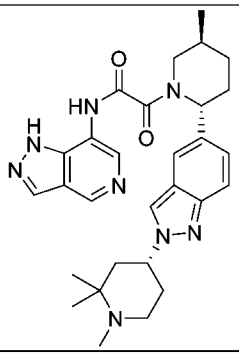
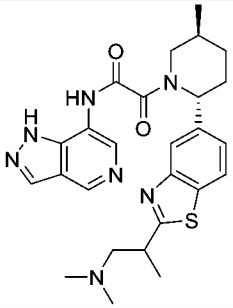
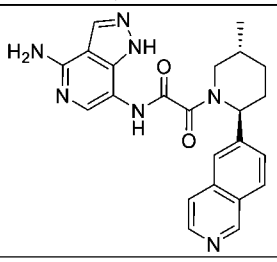
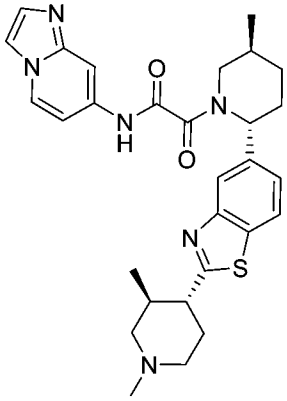
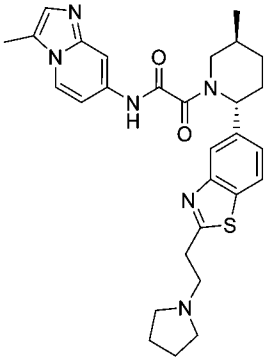
表 1. 示範性化合物及生物資料

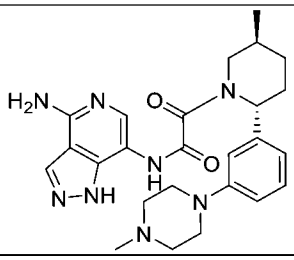
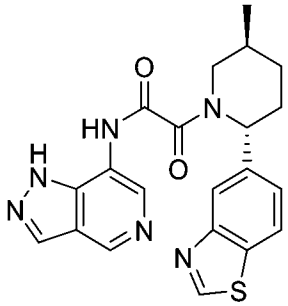
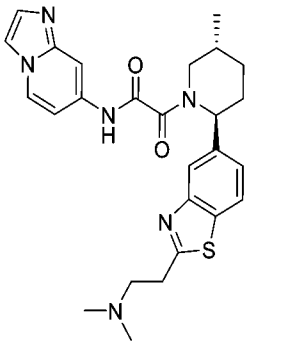
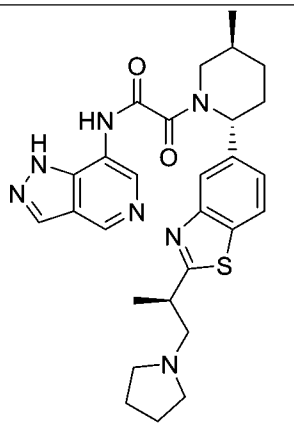
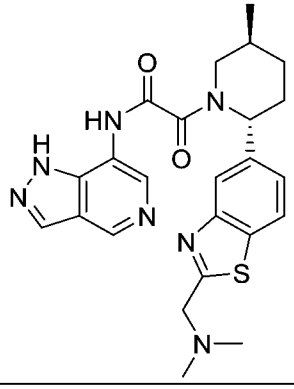
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	1	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	2	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 吡咯啶	b	aa	aaa	C	A*
	3	(*abs*)核心哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	4	(*abs*)	c	bb	bbb	C	B*
	5	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

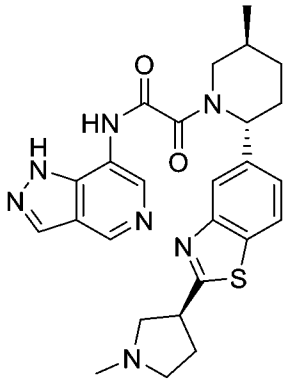
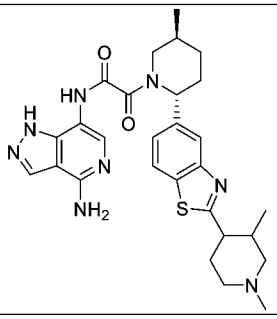
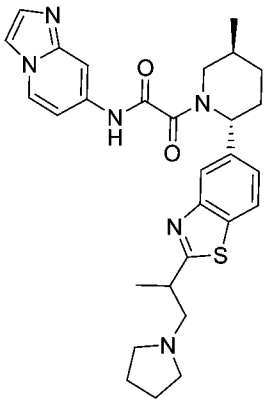
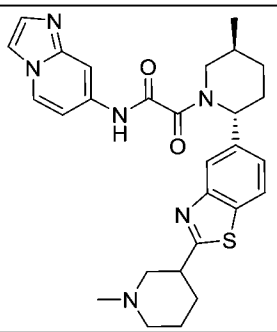
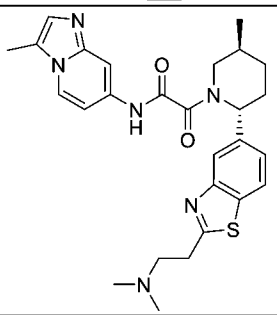
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	6	(*abs*)	b	bb	aaa	C	A*
	7	(*或*)	b	aa	aaa	B	A*
	8	(*及*)核心 哌啶、或 R^3 哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	9	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*

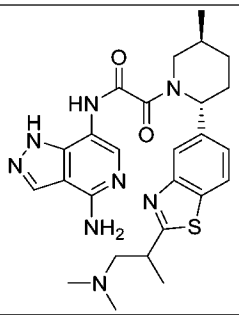
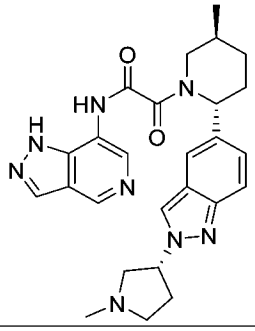
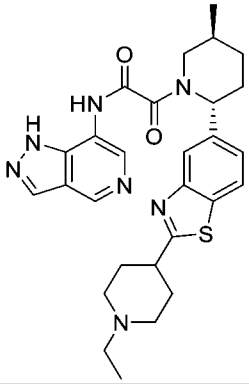
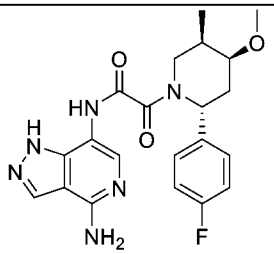
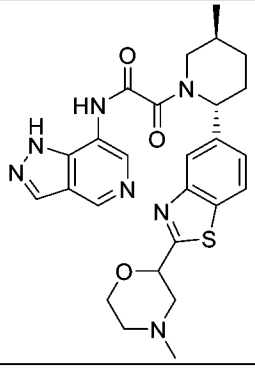
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	10	(*及*)核心哌啶、(*或*)R^3哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	11	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	12	(*abs*)核心哌啶、(*及*)R^3哌啶	c	aa	aaa	B	A*
	13	(*或*)	c	bb	bbb	B	B*
	14	(*abs*)核心哌啶、(*或*)R^3哌啶	b	aa	aaa	B	A*

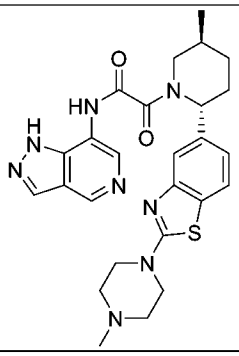
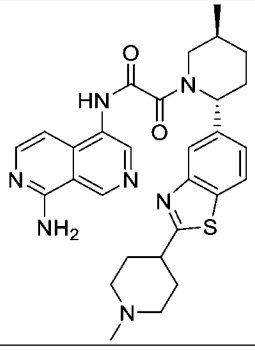
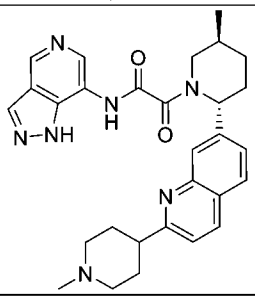
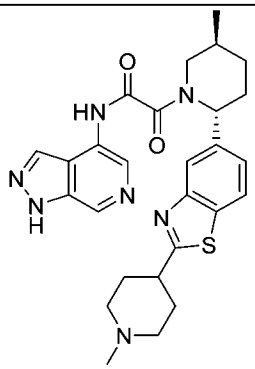
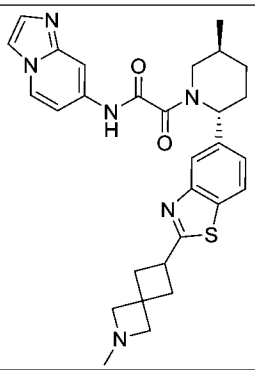
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	15	(*abs*)	c	aa	bbb	A	A*
	16	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	17	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	18	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	19	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*

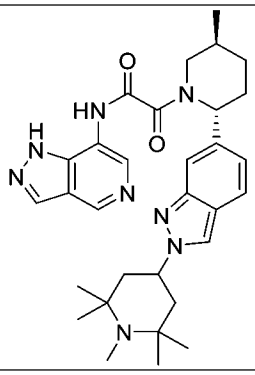
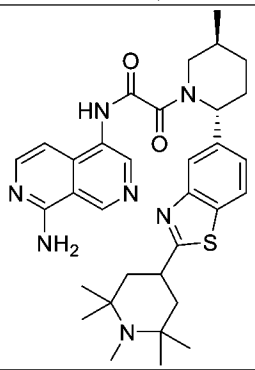
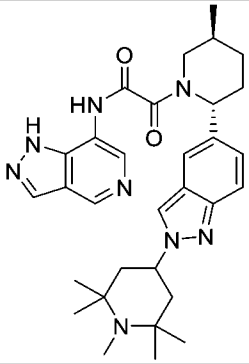
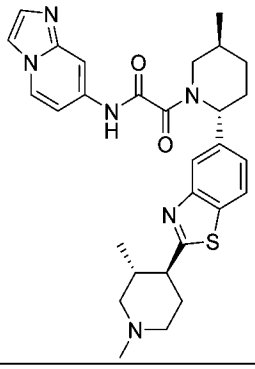
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	20	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	21	(*abs*)哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	22	(*及*)	b	aa	aaa	C	A*
	23	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	24	(*abs*)	c	bb	bbb	A	B*

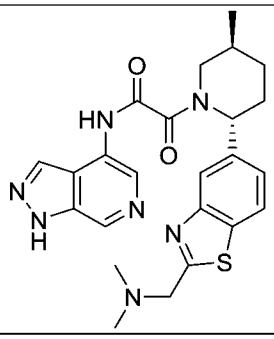
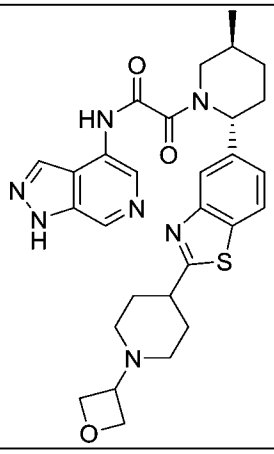
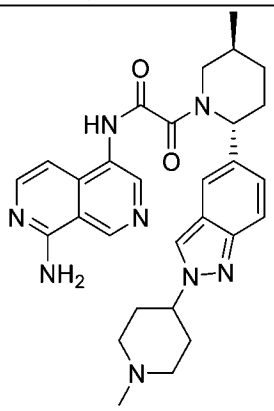
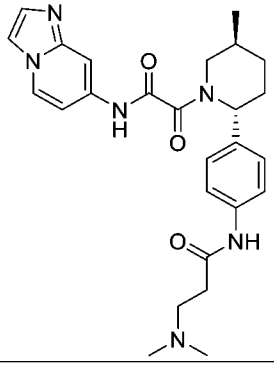
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	25	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	26	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	27	(*abs*)	c	cc	ccc	C	C*
	28	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 側鏈	b	aa	aaa	C	A*
	29	(*abs*)	c	bb	bbb	B	B*

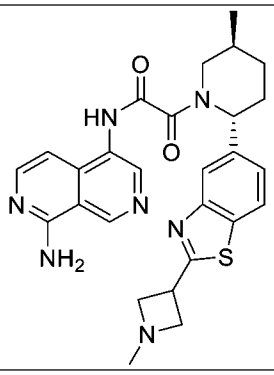
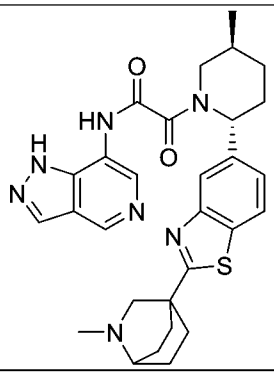
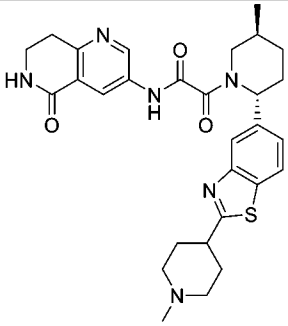
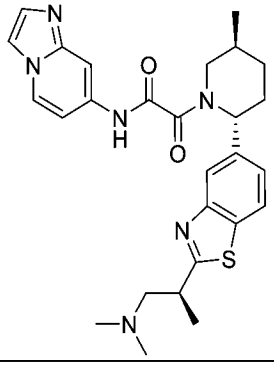
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	30	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 吡咯啶	b	aa	aaa	B	A*
	31	(*abs*)核心哌啶	a	aa	aaa	C	A*
	32	(*abs*)哌啶	c	aa	bbb	A	A*
	33	(*abs*)核心哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	34	(*abs*)	c	bb	bbb	A	A*

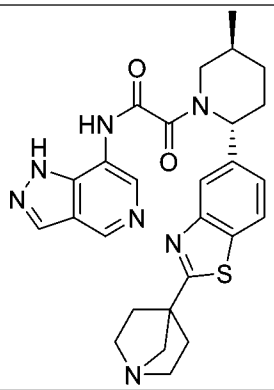
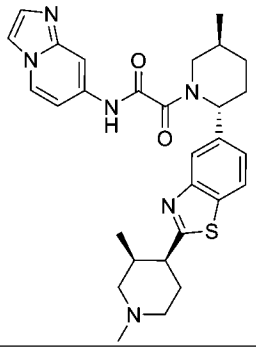
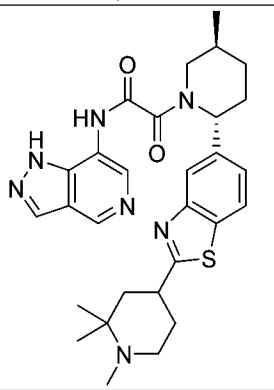
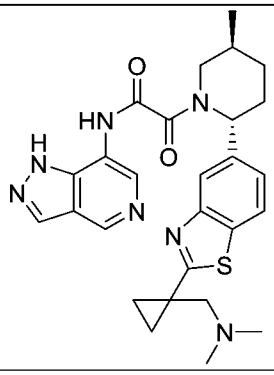
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	35	(*abs*)哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	36	(*abs*)	c	aa	bbb	A	B*
	37	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	38	(*或*)	c	cc	ccc	C	B*
	39	(*abs*)哌啶	c	bb	ccc	B	A*

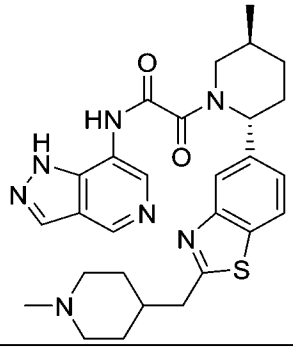
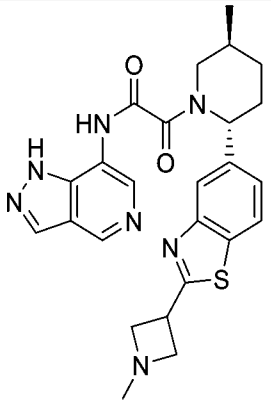
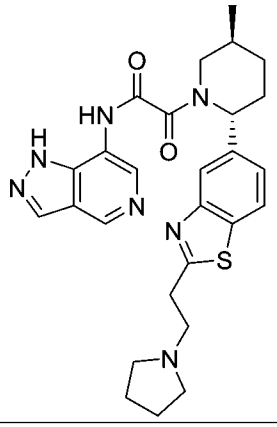
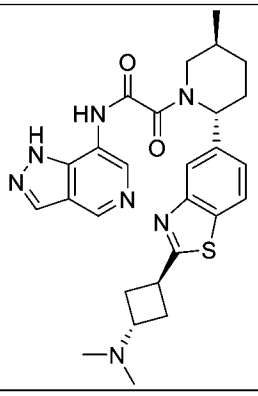
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	40	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	41	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	42	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	43	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	44	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*

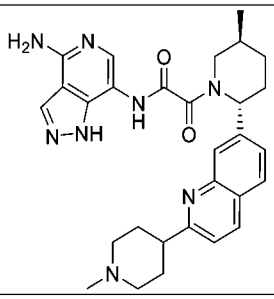
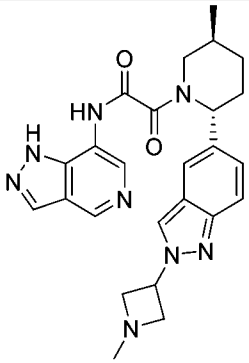
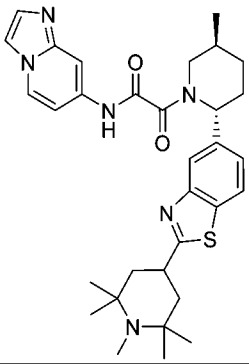
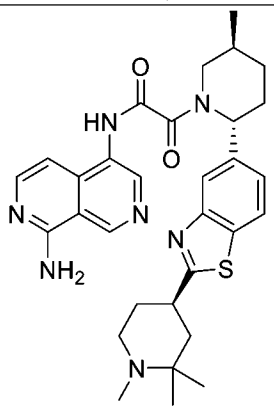
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	45	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	46	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	47	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	48	(*abs*)核心哌啶、(及) R^3 哌啶	c	aa	aaa	A	A*

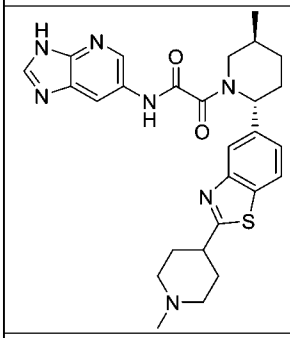
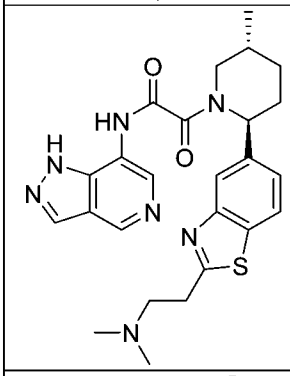
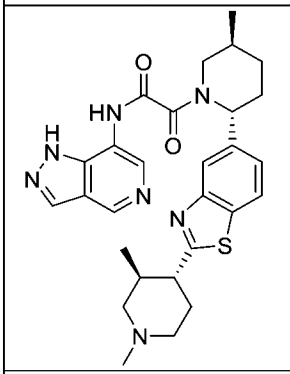
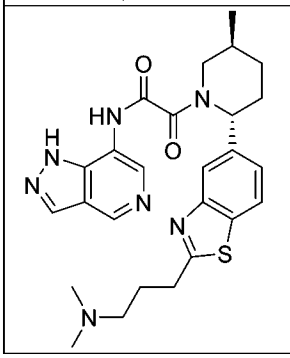
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	49	(*abs*)	c	bb	bbb	B	B*
	50	(*abs*)	c	bb	ccc	B	B*
	51	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	52	(*abs*)	c	bb	ccc	B	B*

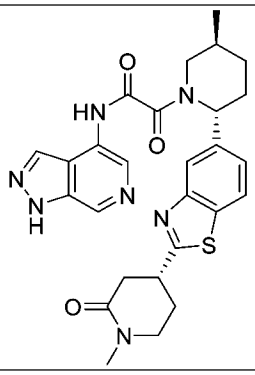
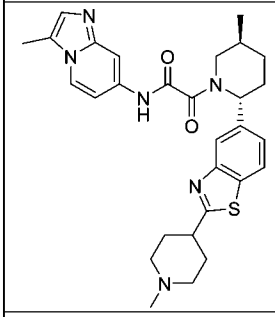
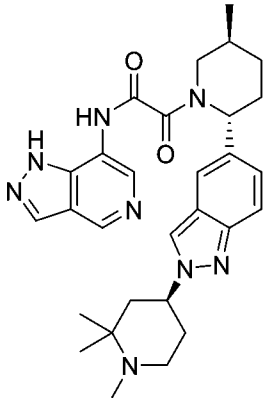
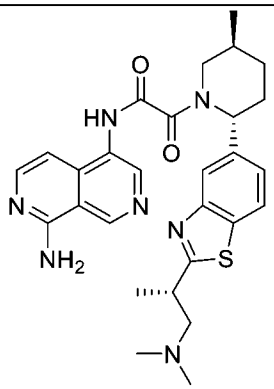
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	53	(*abs*)	c	bb	ccc	A	A*
	54	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	55	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	56	(*abs*)核心哌啶、(*或*) R^3	c	aa	bbb	B	A*

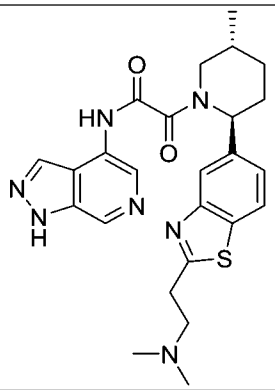
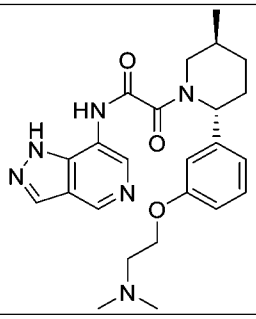
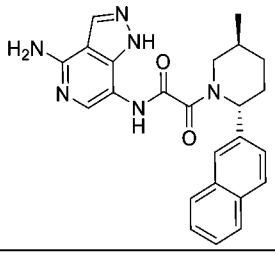
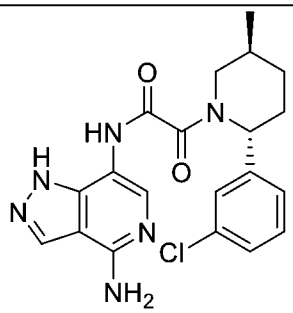
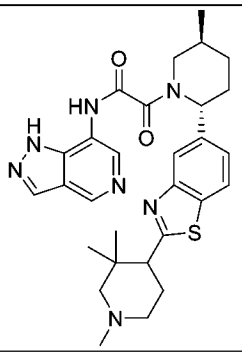
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	57	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	58	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	59	(*abs*)核心哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	60	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*

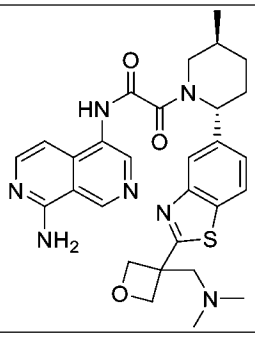
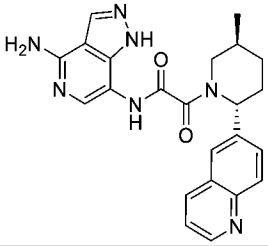
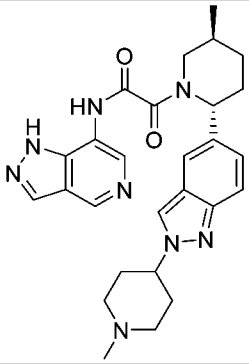
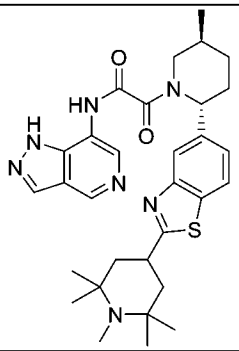
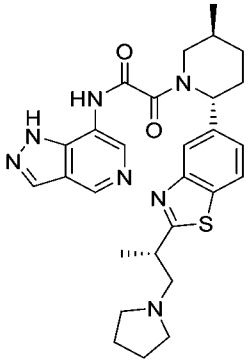
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	61	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	62	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	63	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	64	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

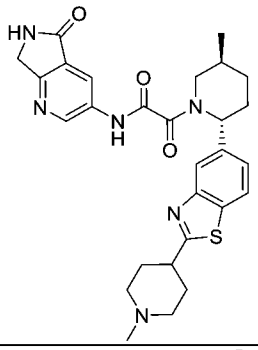
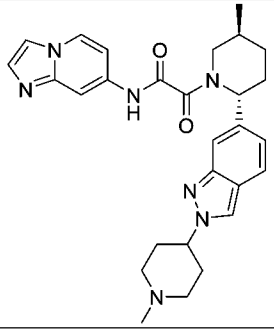
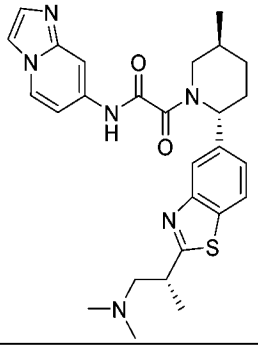
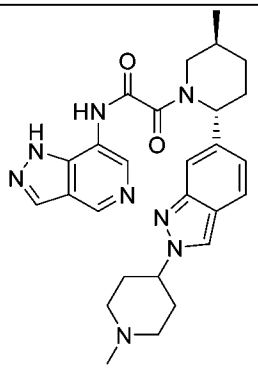
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	65	(*abs*)	b	bb	aaa	C	A*
	66	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	67	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	68	(*abs*)核心吡啶、(*或*) R^3吡啶	c	aa	aaa	A	A*

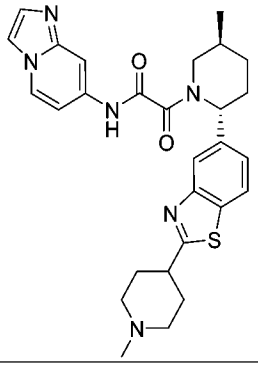
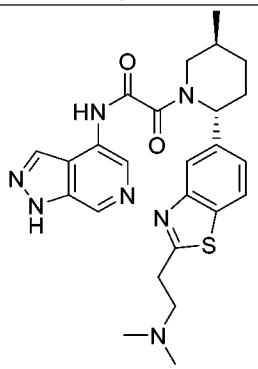
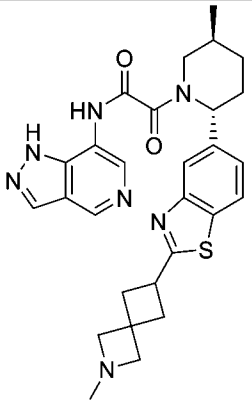
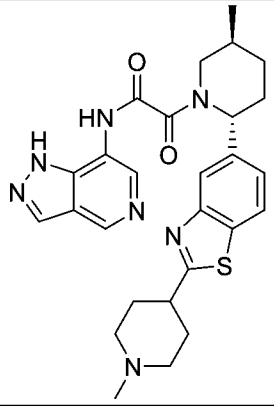
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	69	(*abs*)	c	bb	bbb	A	A*
	70	(*abs*)	c	cc	ccc	C	C*
	71	(*abs*)核心哌啶、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	72	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*

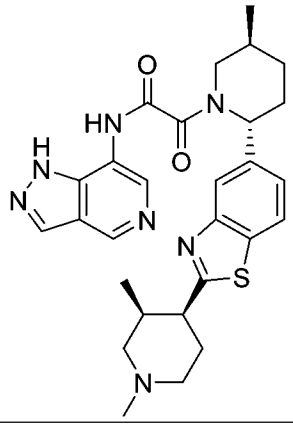
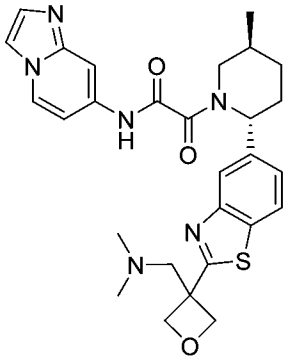
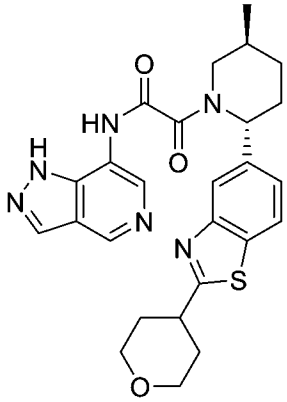
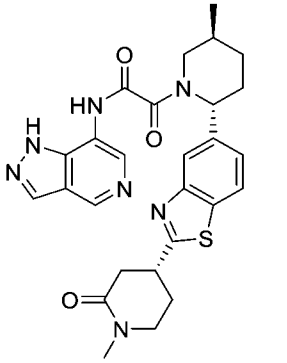
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	73	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 哌啶酮	c	bb	ccc	A	B*
	74	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	75	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	C	A*
	76	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 側鏈	c	bb	aaa	A	A*

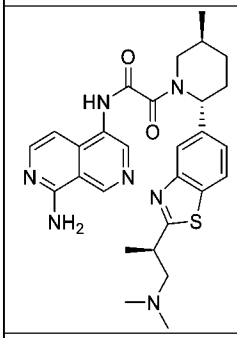
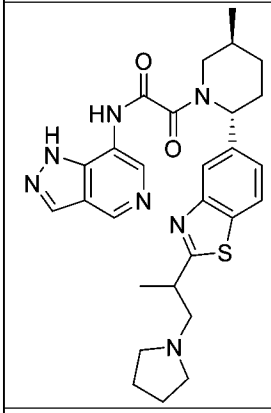
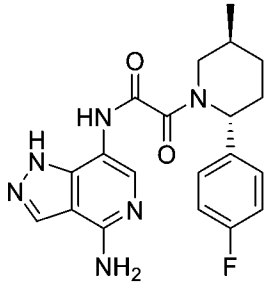
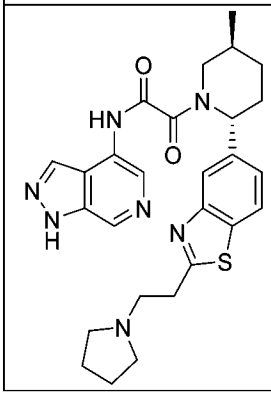
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	77	(*abs*)	c	cc	ccc	C	C*
	78	(*abs*)	c	aa	aaa	B	B*
	79	(*abs*)	b	aa	aaa	A	A*
	80	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	81	(*abs*)核心哌啶	b	aa	aaa	B	A*

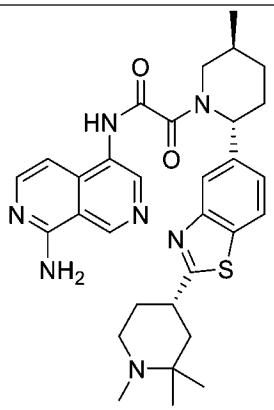
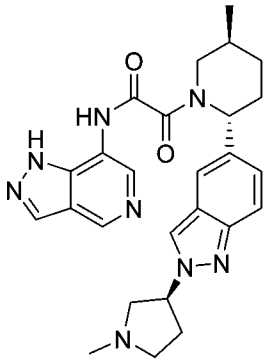
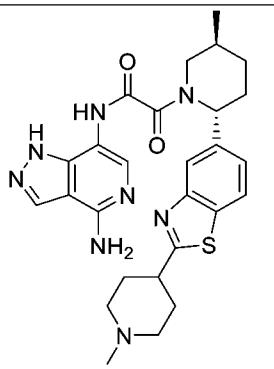
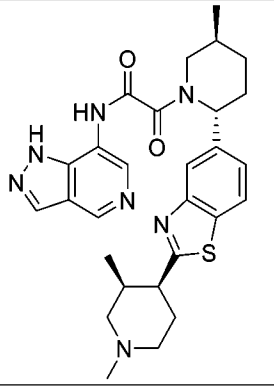
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	82	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	83	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	84	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*
	85	(*abs*)	b		aaa		A*
	86	(*abs*)核心吡啶、(*或*) R^3 側鏈	c	aa	aaa	B	A*

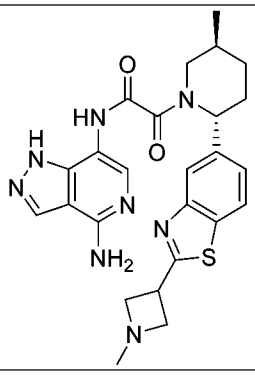
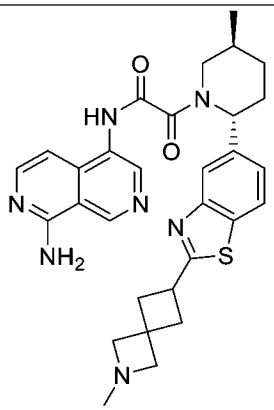
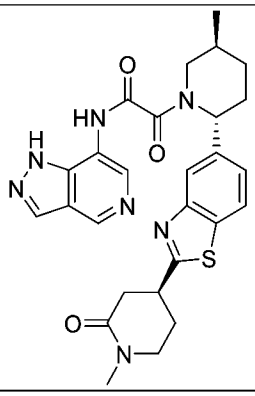
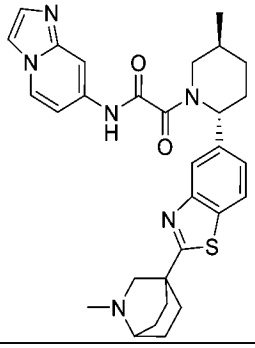
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	87	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	88	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	89	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 側鏈	c	aa	aaa	B	A*
	90	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

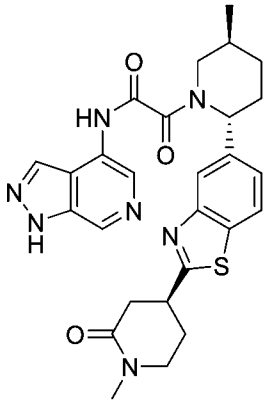
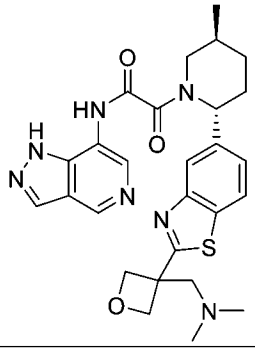
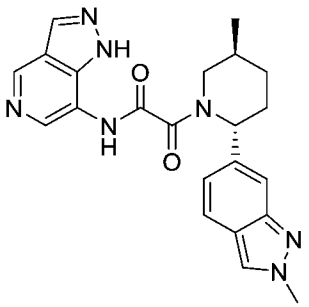
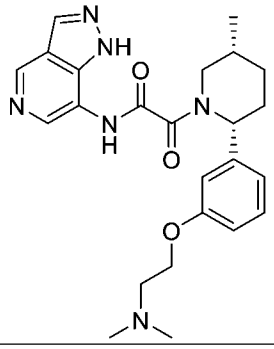
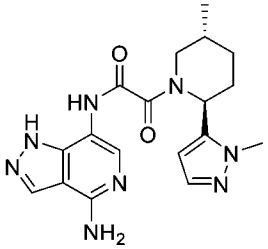
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	91	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	92	(*abs*)	c	aa	ccc	B	A*
	93	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	94	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

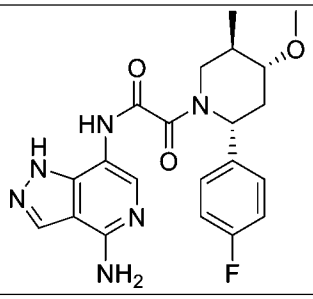
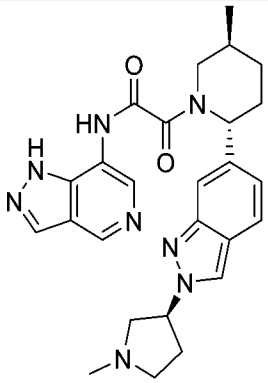
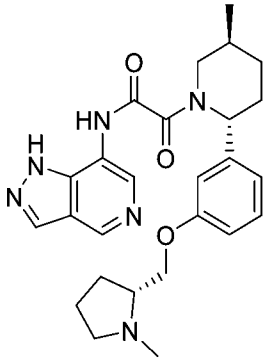
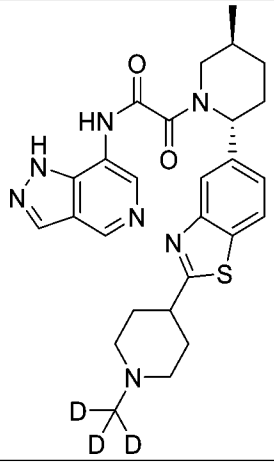
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	95	(*abs*)核心哌啶(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	B	A*
	96	(*abs*)	c	bb	bbb	A	B*
	97	(*abs*)	c	aa	bbb	A	A*
	98	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 哌啶酮	c	bb	bbb	B	B*

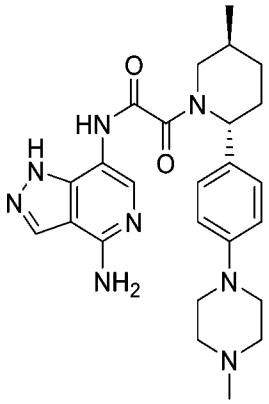
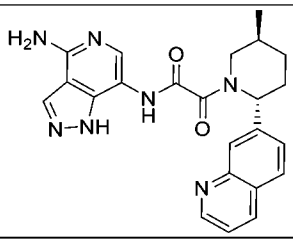
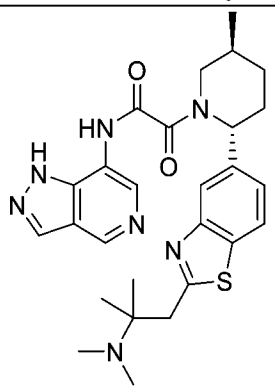
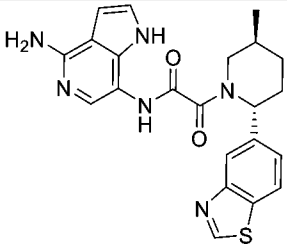
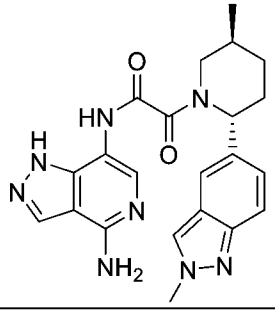
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	99	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 側鏈	c	aa	aaa	A	A*
	100	(*abs*)核心哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	101	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	102	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*

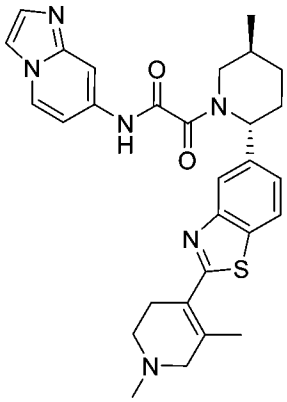
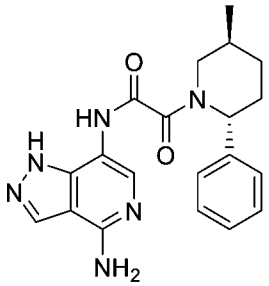
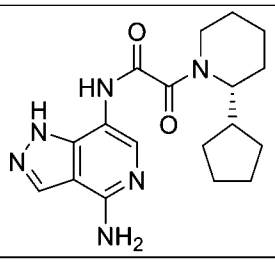
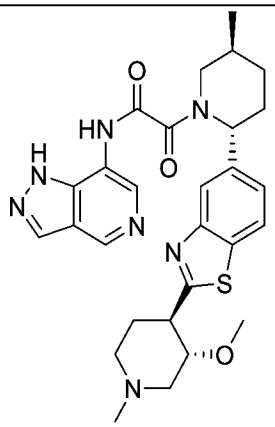
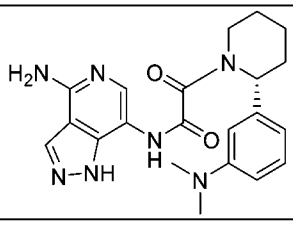
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	103	(*abs*)核心哌啶、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	B	A*
	104	(*abs*)	c	bb	bbb	A	B*
	105	(*abs*)	a	aa	aaa	C	A*
	106	(*abs*)核心哌啶、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	C	A*

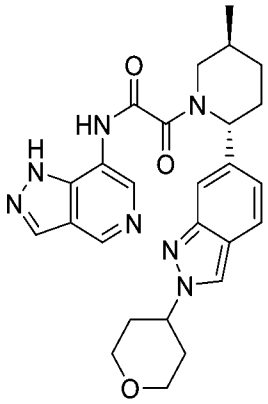
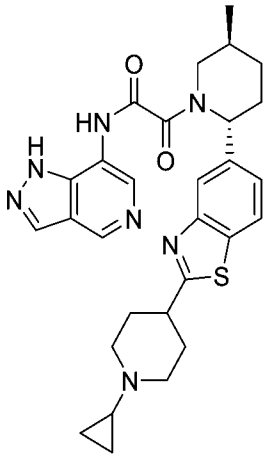
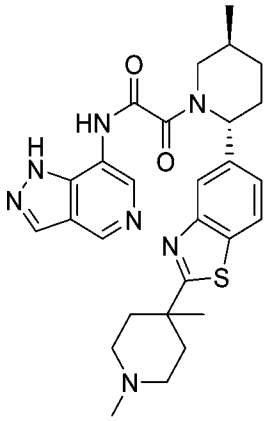
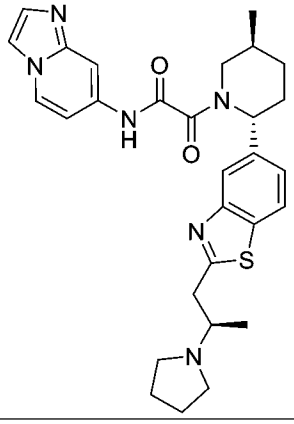
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	107	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	108	(*abs*)	c	aa	bbb	B	A*
	109	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 哌啶酮	c	bb	ccc	B	B*
	110	(*abs*)	b	aa	aaa	A	A*

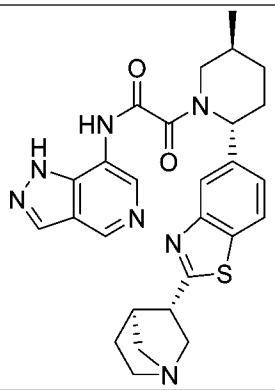
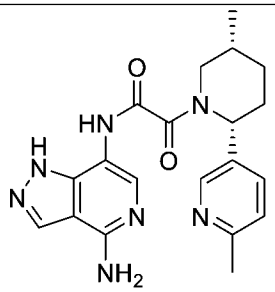
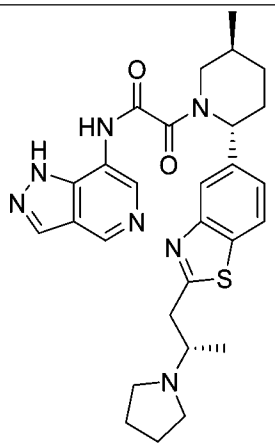
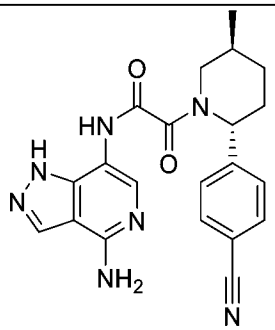
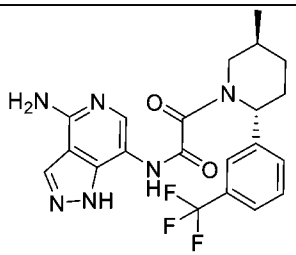
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	111	(*abs*)哌啶、(*或*) R^3 哌啶酮	c	bb	ccc	A	B*
	112	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*
	113						
	114						
	115	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*

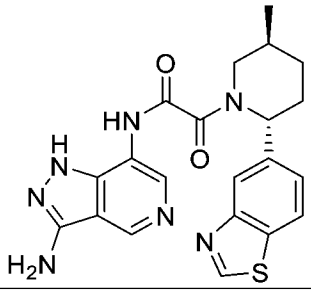
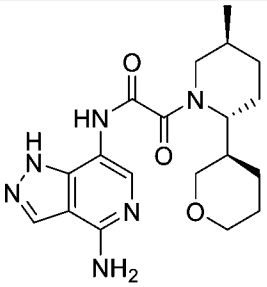
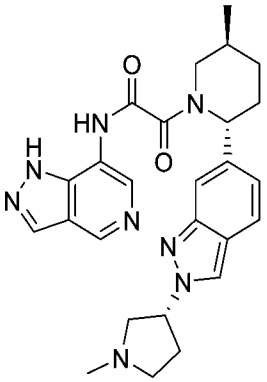
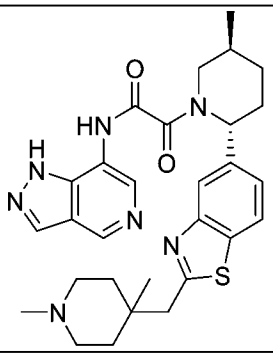
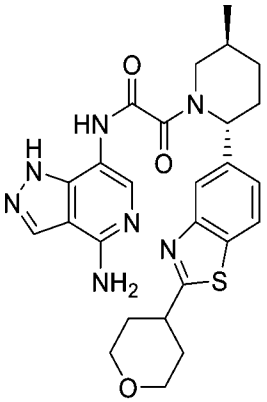
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	116	(*或*)	c	aa	aaa	A	A*
	117	(*abs*)	b	aa	aaa	A	A*
	118	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	119	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

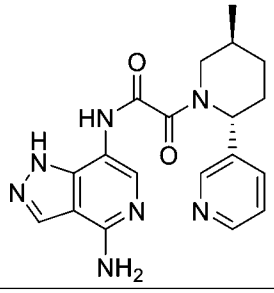
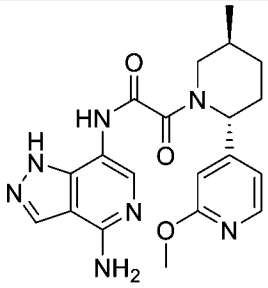
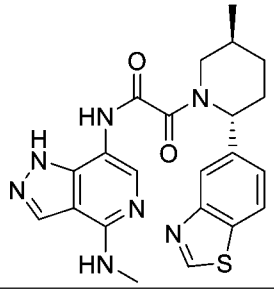
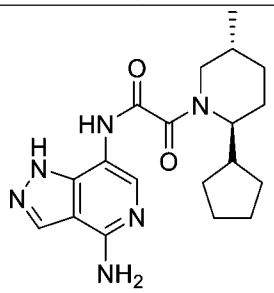
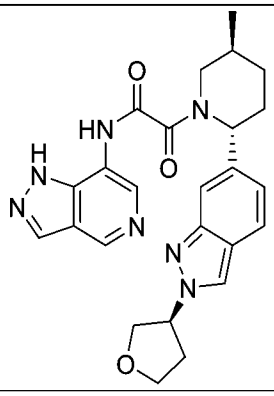
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	120	(*abs*)	c	bb	bbb	B	
	121	(*abs*)	b	aa	aaa	A	A*
	122	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	123	(*abs*)	c	aa	aaa	C	B*
	124	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*

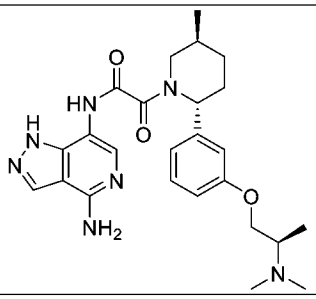
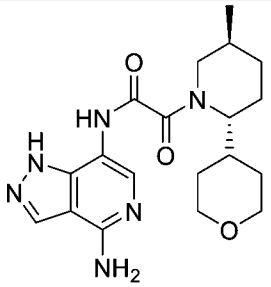
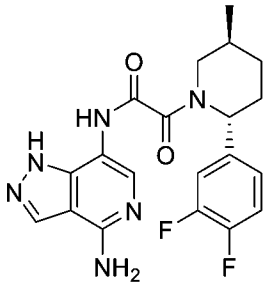
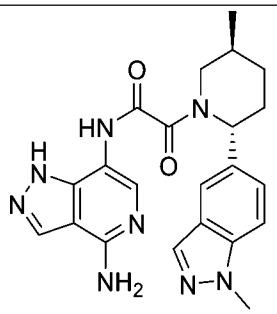
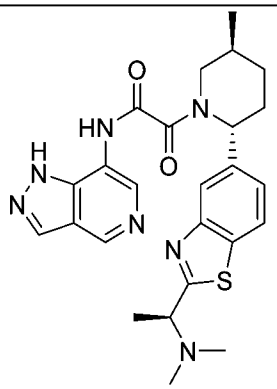
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	125	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	126	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	127	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	128	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	bbb	A	A*
	129	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*

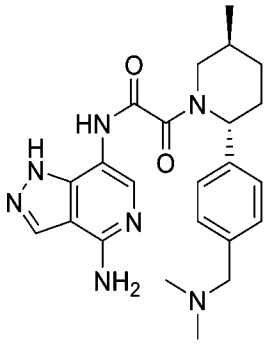
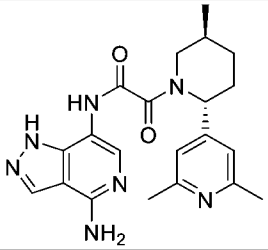
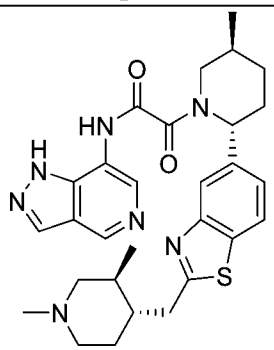
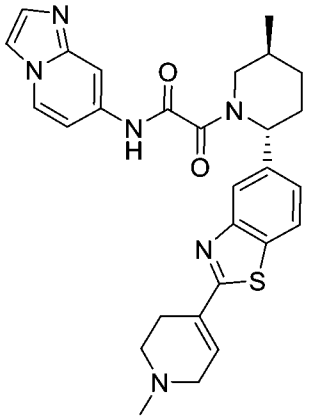
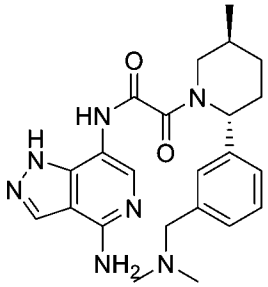
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	130	(*abs*)	c	aa	bbb	A	A*
	131	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	132	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	133	(*abs*)核心吡啶、(及)R^3鏈	c	aa	bbb	A	A*

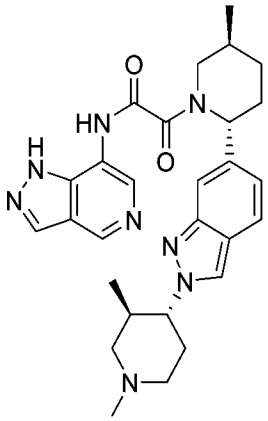
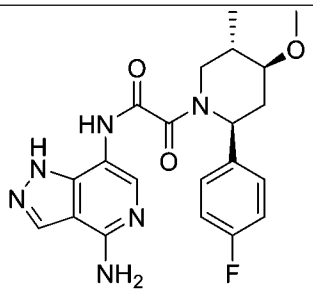
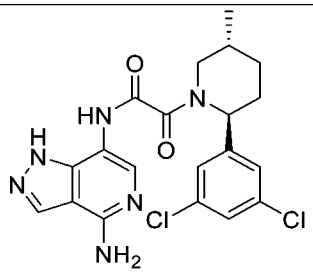
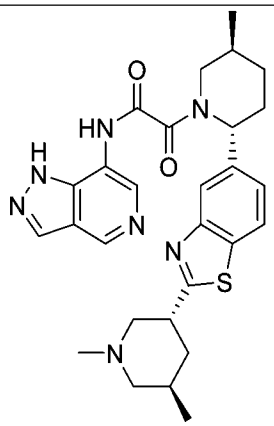
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	134	(*abs*)哌啶、(rel)雙環	b	aa	aaa	C	A*
	135	(*abs*)	c	cc	ccc	C	C*
	136	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	137	(*abs*)	b	aa	aaa	A	
	138	(*abs*)	c	bb	aaa	A	A*

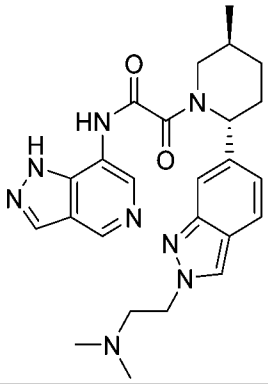
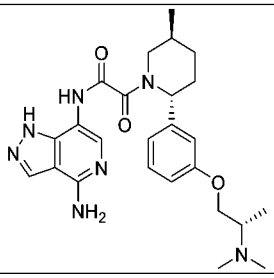
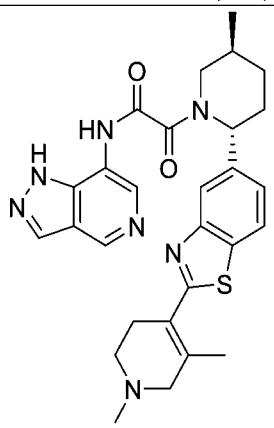
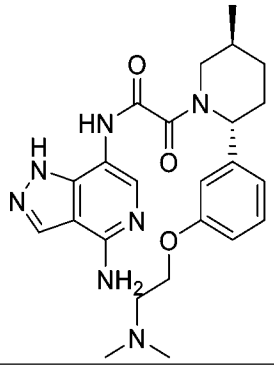
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	139	(*abs*)	c	bb	ccc	A	B*
	140	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 四氫哌喃	c	bb	ccc	A	B*
	141	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	142	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	143	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*

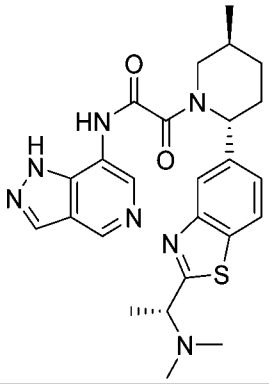
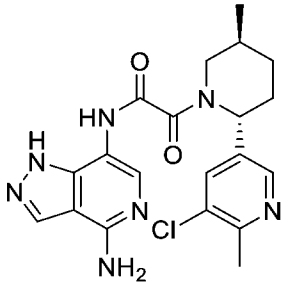
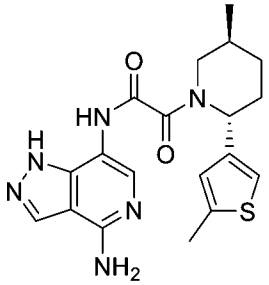
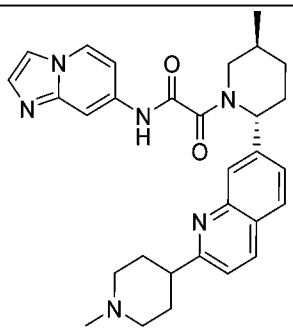
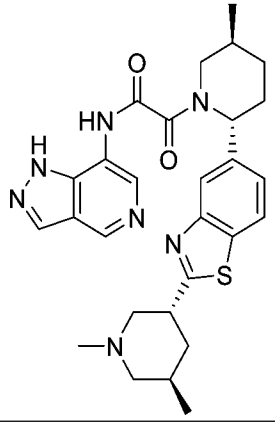
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	144	(*abs*)	c	aa	aaa	A	
	145	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	146	(*abs*)	c	bb	bbb	A	B*
	147	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	148	(*abs*)核心 哌啶、(及) R^3 THF	c	bb	bbb	B	B*

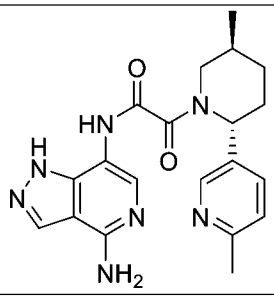
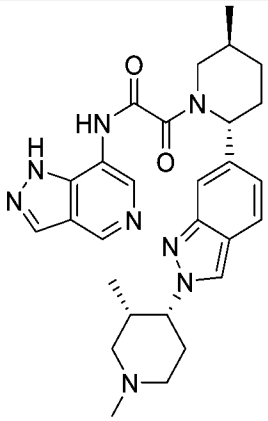
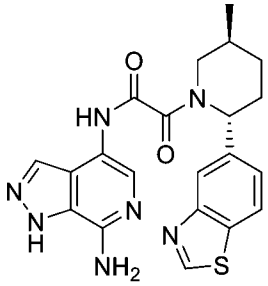
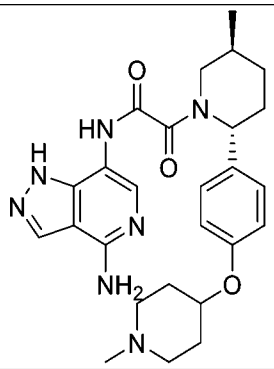
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	149	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	150	(*abs*)	c	bb	ccc	A	
	151	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	152	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	153	(*abs*)核心吡啶、(*或*) R^3 鏈	c	aa	aaa	B	A*

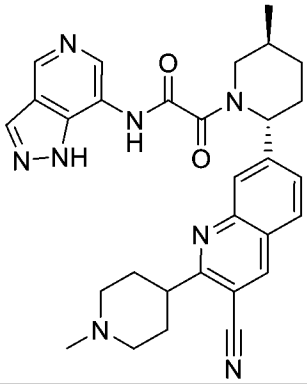
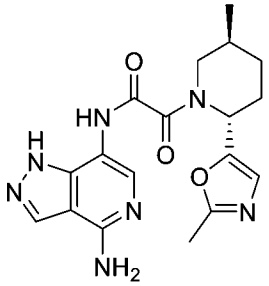
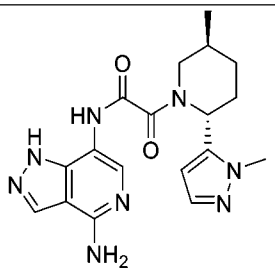
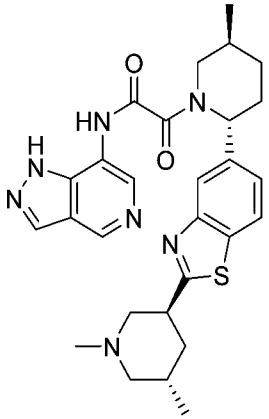
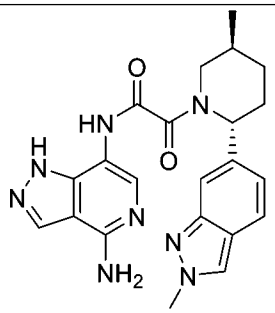
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	154	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*
	155	(*abs*)	c	bb	bbb	C	A*
	156	(*abs*)哌啶核心、(*或*) R^3 哌啶	b	aa	aaa	B	A*
	157	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	158	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*

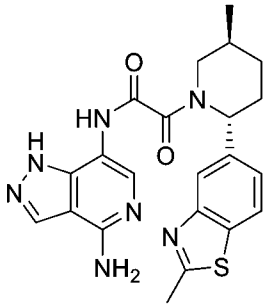
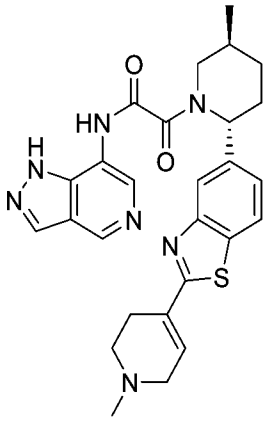
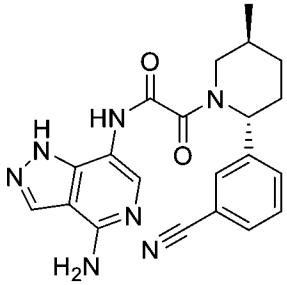
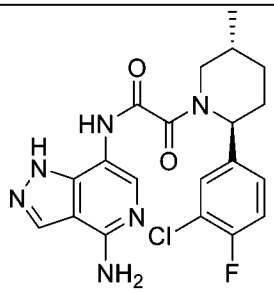
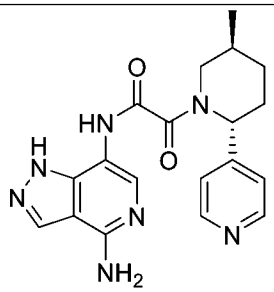
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	159	(*abs*)哌啶核心、(*或*)R^3哌啶	c	aa	aaa	B	A*
	160	(*或*)	c	cc	ccc	C	B*
	161	(*及*)	c	aa	aaa	A	A*
	162	(*abs*)核心哌啶、(*或*)R^3哌啶	b	aa	aaa	B	A*

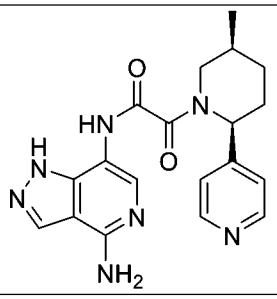
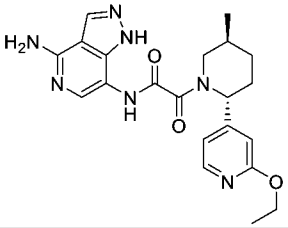
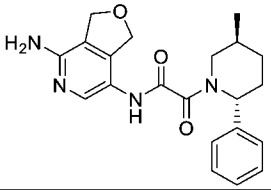
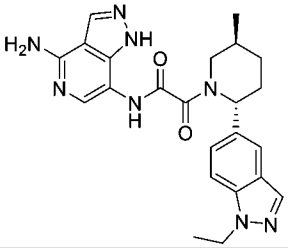
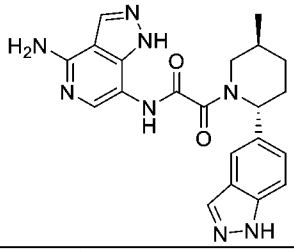
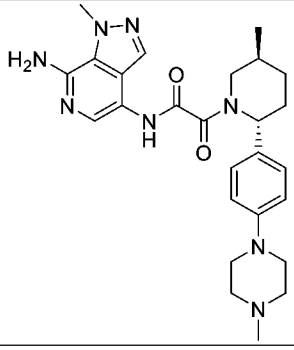
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	163	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	164	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	165	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	166	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*

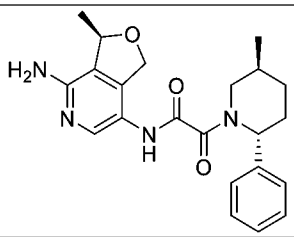
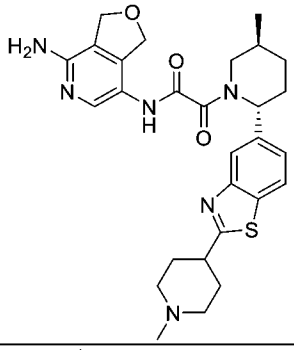
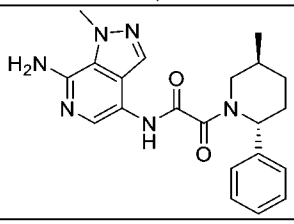
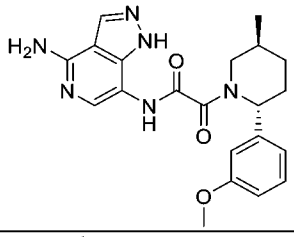
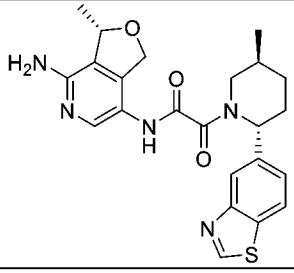
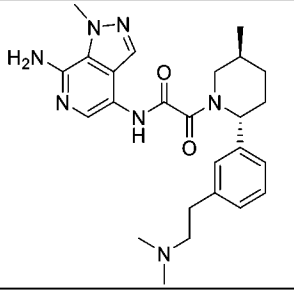
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	167	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 鏈	c	bb	aaa	A	A*
	168	(*abs*)	c	aa	aaa	C	A*
	169	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*
	170	(*abs*)	c	bb	ccc	A	A*
	171	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	aaa	B	A*

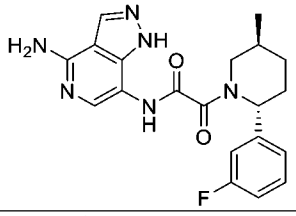
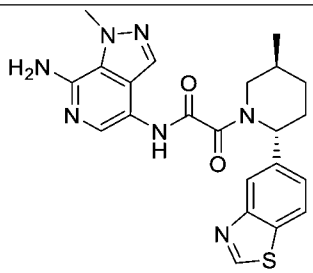
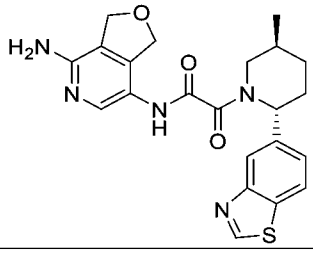
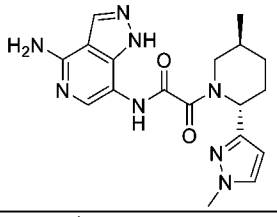
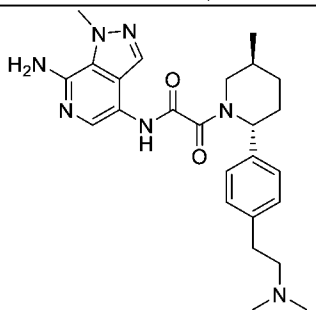
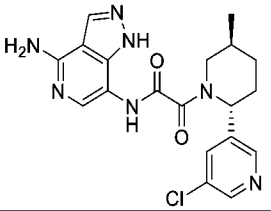
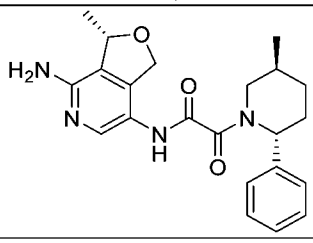
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	172	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	173	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	aaa	A	A*
	174	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	175	(*abs*)哌啶 核心、(*及*) R^3 哌啶	c	bb	aaa	B	A*

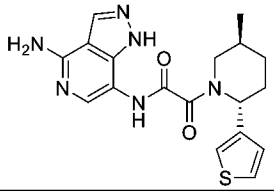
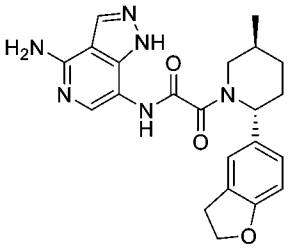
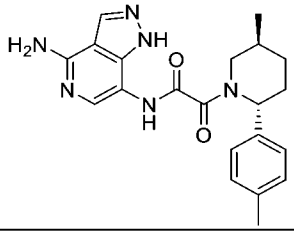
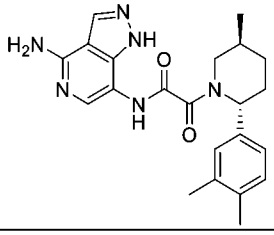
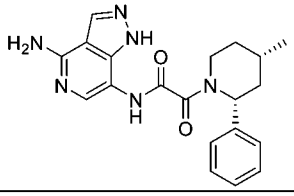
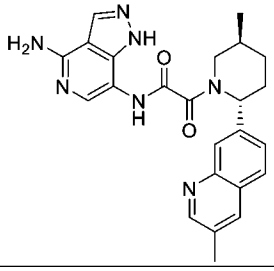
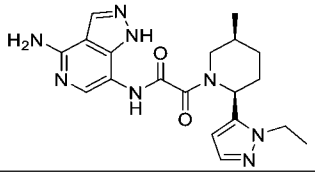
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	176	(*abs*)	c	aa	aaa	B	A*
	177	(*abs*)	c	bb	ccc	C	B*
	178	(*abs*)	c	bb	ccc	C	B*
	179	(*abs*)核心 哌啶、(*或*) R^3 哌啶	c	aa	aaa	B	A*
	180	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*

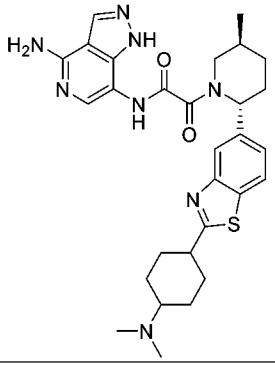
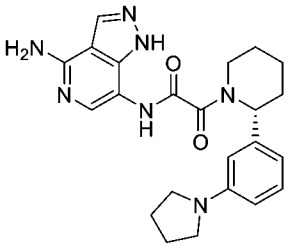
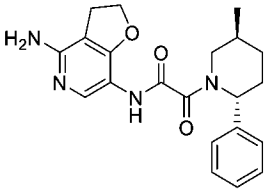
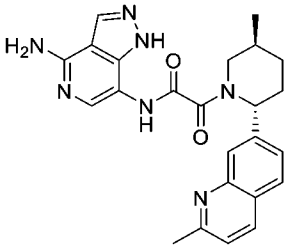
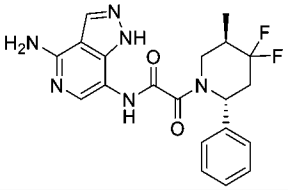
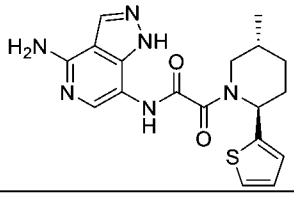
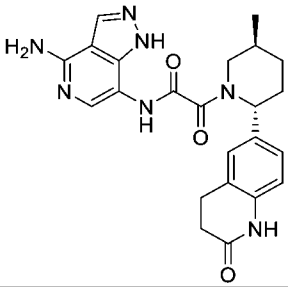
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	181	(*abs*)	b	aa	aaa	C	A*
	182	(*abs*)	c	aa	aaa	A	A*
	183	(*abs*)	b	aa	aaa	B	A*
	184	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	185	(*abs*)	c	aa	aaa	B	

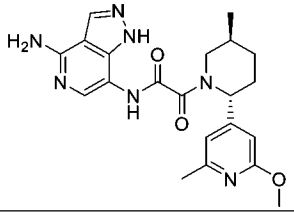
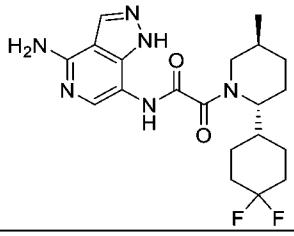
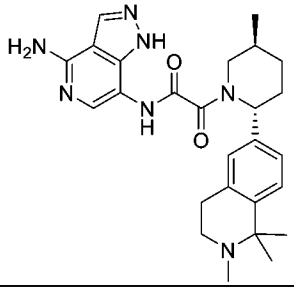
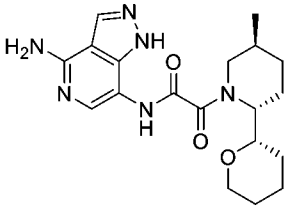
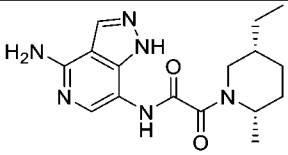
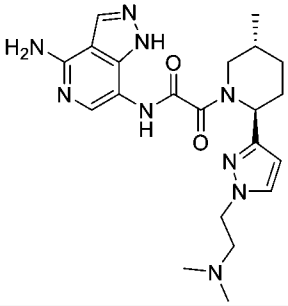
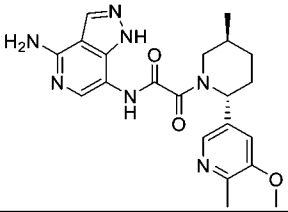
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	186	(abs)					
	187	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	188	(abs)	c	bb	bbb	A	B*
	189	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	190	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	191	(abs)	c	aa	aaa	B	A*

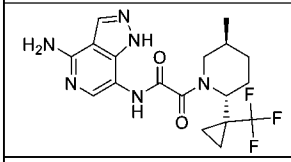
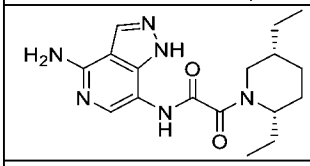
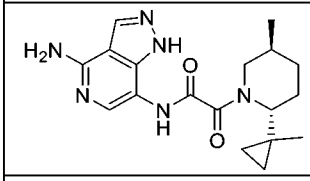
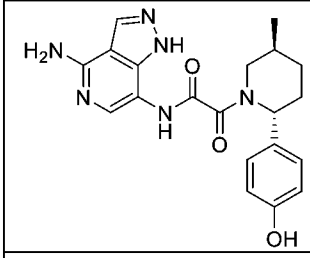
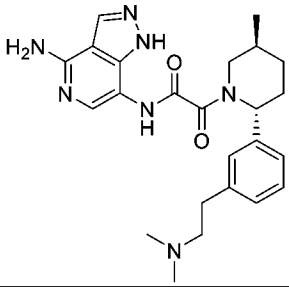
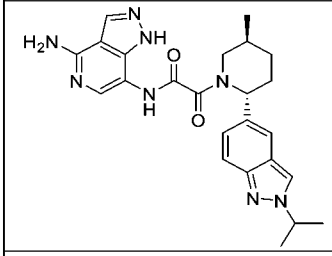
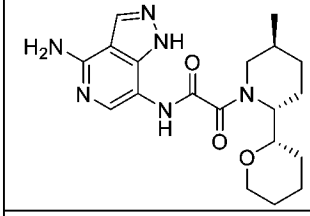
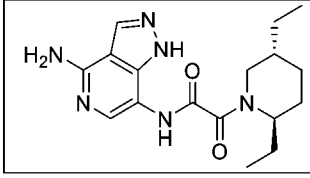
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	192	(abs)在哌啶上(或)在二氫呋喃上	c	bb	aaa	A	A*
	193	(abs)	a	aa	aaa	C	A*
	194	(abs)	c	aa	aaa	B	A*
	195	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	196	(abs)在哌啶上(及)在二氫呋喃上	c	bb	aaa	C	A*
	197	(abs)	b	aa	aaa	C	A*

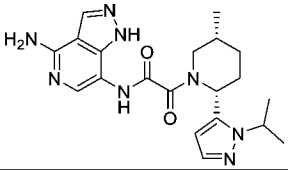
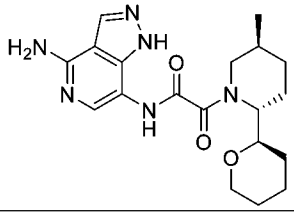
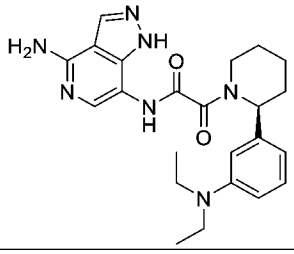
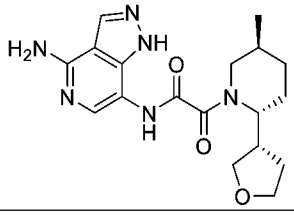
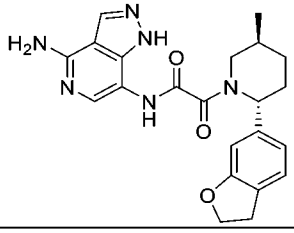
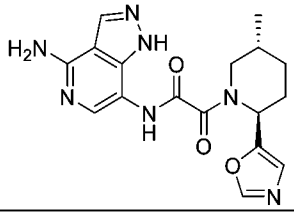
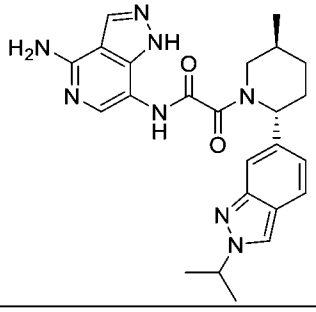
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	198	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	199	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	200	(abs)	c	aa	aaa	B	A*
	201	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	202	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	203	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	204	(abs)在哌啶上 (或)在二氫呋喃上	c	cc	ccc	C	C*

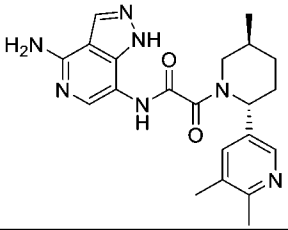
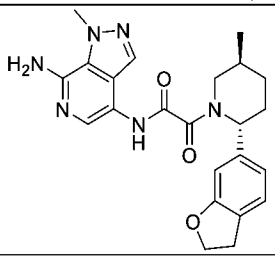
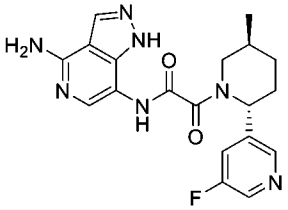
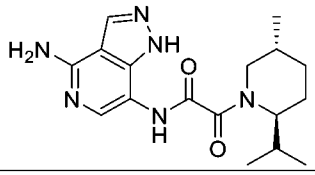
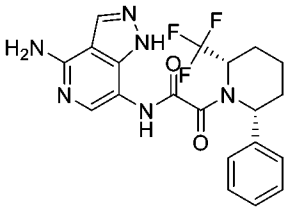
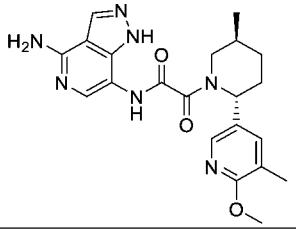
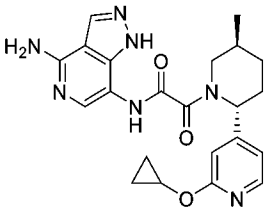
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	205	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	206	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	207	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	208	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	209	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	210	(abs)	a	aa	aaa	C	A*
	211	(或)	c	aa	aaa	A	A*

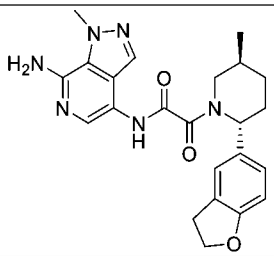
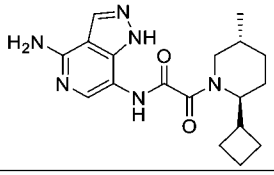
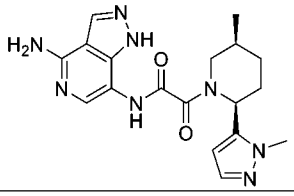
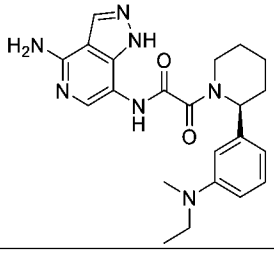
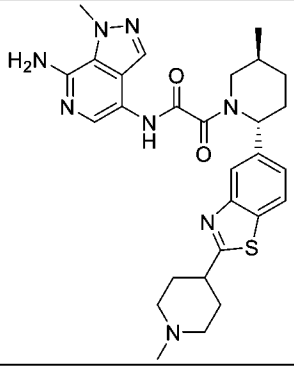
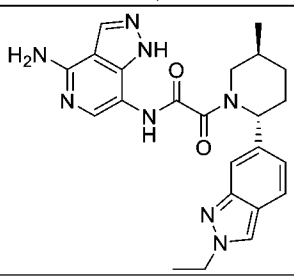
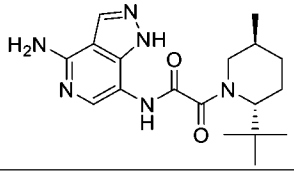
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	212	(abs)在唏 啶上、(及)在環己基上	b	aa	aaa	C	A*
	213	(或)	c	bb	ccc	A	B*
	214	(abs)	c	bb	ccc	B	B*
	215	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	216	(及)	b	aa	aaa	C	A*
	217	(及)	b	aa	aaa	B	A*
	218	(abs)	c	bb	bbb	C	A*

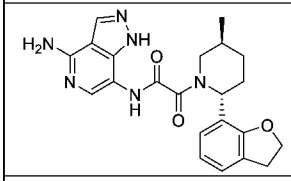
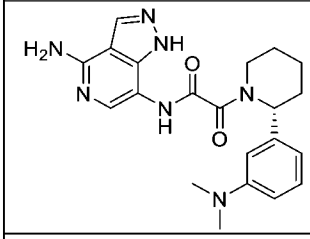
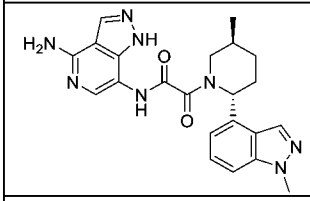
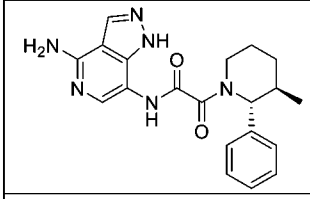
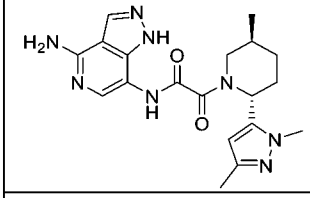
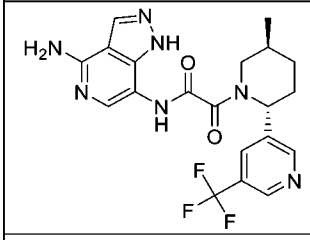
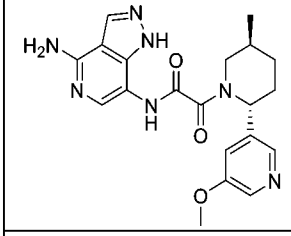
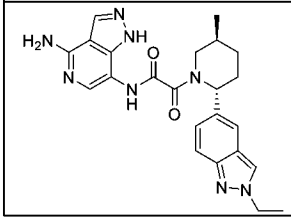
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	219	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	220	(abs)	c	bb	bbb	B	A*
	221	(abs)	c	bb	aaa	B	A*
	222	(abs)在哌啶上(及)在四氫哌喃上	c	aa	aaa	A	A*
	223	(及)	c	aa	bbb	A	B*
	224	(及)	c	bb	ccc	C	A*
	225	(abs)	c	aa	aaa	B	A*

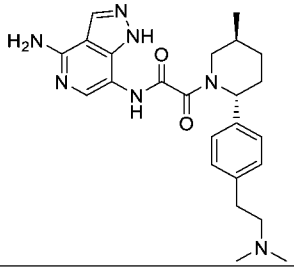
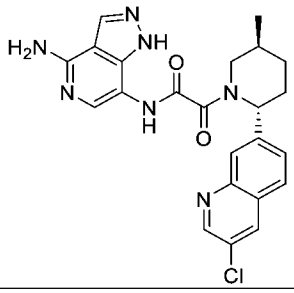
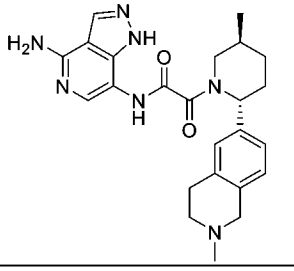
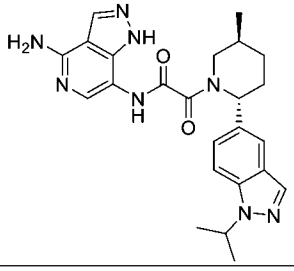
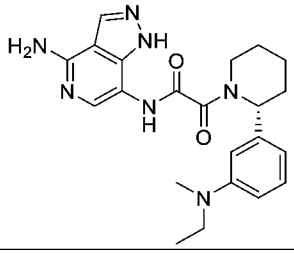
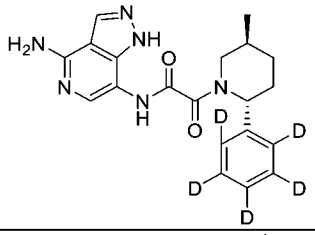
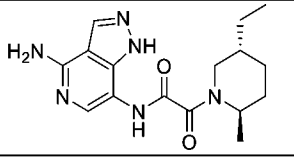
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	226	(abs)	c	bb	ccc	B	B*
	227	(及)	b	aa	aaa	B	A*
	228	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	229	(abs)					A*
	230	(abs)	c	bb	aaa	C	A*
	231	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	232	(abs)在哌啶上(或)在四氫哌喃上	c	aa	aaa	A	A*
	233	(及)	c	aa	aaa	B	A*

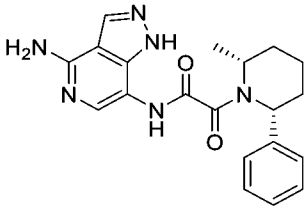
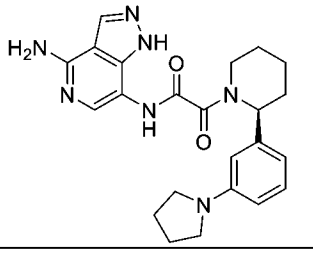
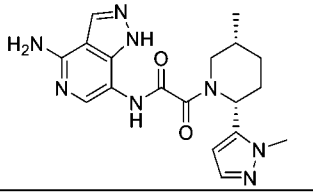
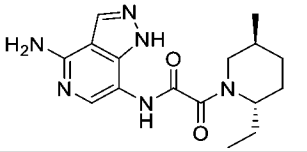
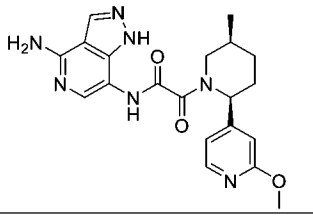
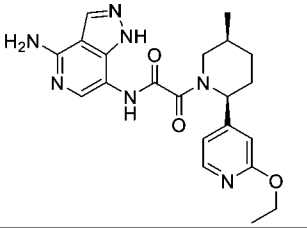
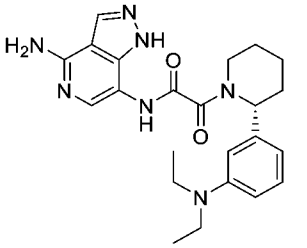
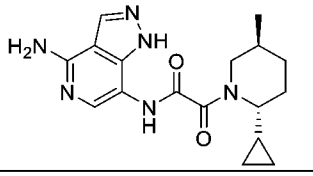
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	234	(或)	c	cc	ccc	B	B*
	235	(abs)在哌啶上(或)在四氫哌喃上	c	aa	aaa	A	A*
	236	(或)	c	aa	aaa	A	A*
	237	(abs)在哌啶上(或)在四氫呋喃上	c	aa	ccc	A	B*
	238	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	239	(及)	c	bb	aaa	C	A*
	240	(abs)	a	aa	aaa	C	A*

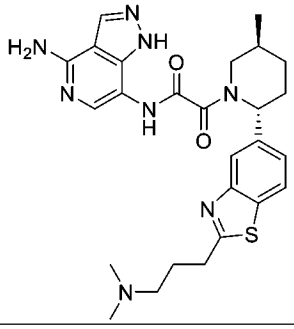
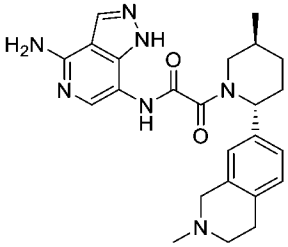
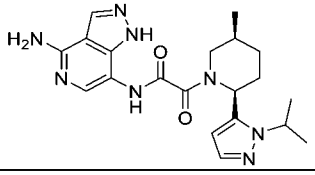
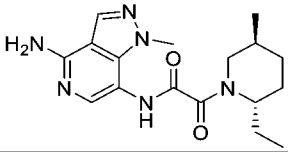
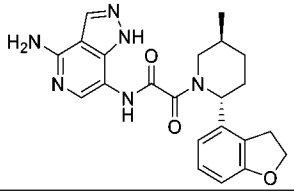
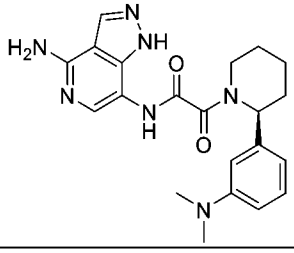
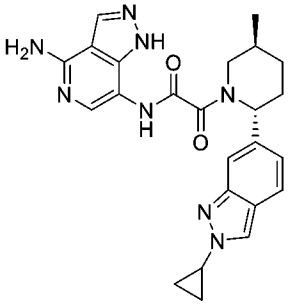
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	241	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	242	(abs)					A*
	243	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	244	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	245	(rac)	c	aa	aaa	A	A*
	246	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	247	(abs)	b	aa	aaa	B	A*

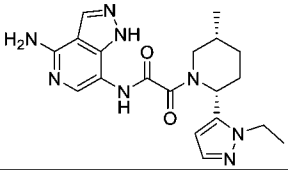
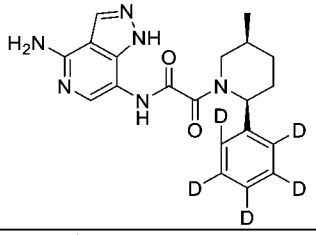
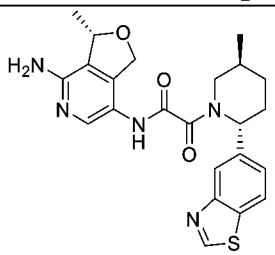
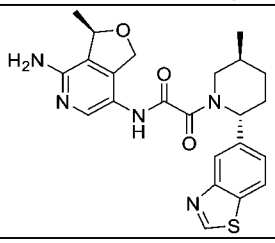
結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	248	(abs)					A*
	249	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	250	(或)	b	aa	aaa	B	A*
	251	(或)	b	aa	aaa	B	A*
	252	(abs)					A*
	253	(abs)	a	aa	aaa	C	A*
	254	(abs)	c	bb	ccc	B	B*

結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	255	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	256	(或)	c	bb	ccc	A	B*
	257	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	258	(及)	c	bb	bbb	A	B*
	259	(abs)	c	aa	bbb	A	B*
	260	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	261	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	262	(abs)	b	aa	aaa	C	A*

結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	263	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	264	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	265	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	266	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	267	(或)	c	aa	aaa	A	A*
	268	(abs)	b	aa	aaa	B	A*
	269	(及)	c	bb	ccc	A	B*

結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	270	(及)	c	aa	aaa	A	A*
	271	(或)	c	aa	aaa	A	A*
	272	(或)	c	bb	ccc	B	B*
	273	(abs)	c	aa	aaa	A	A*
	274	(或)	c	bb	ccc	B	B*
	275	(或)	c	bb	ccc	C	B*
	276	(或)	c	aa	aaa	A	A*
	277	(abs)	c	aa	aaa	A	A*

結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	278	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	279	(abs)	b	aa	aaa	C	A*
	280	(或)	c	bb	bbb	A	A*
	281	(abs)	c	cc	ccc	C	C*
	282	(abs)	b	aa	aaa	A	A*
	283	(或)	b	aa	aaa	A	A*
	284	(abs)	a	aa	aaa	C	A*

結構	編號	立體化學	Hap1 MTAP 完整 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC50	Hap1 MTAP 缺失 IC90	Hap1 MTAP 完整/缺失比率	Hap1 MTAP 缺失的活力 IC50
	285	(或)	c	bb	ccc	A	B*
	286	(abs)	c	bb	ccc	B	B*
	287	(abs)在哌啶上(或)在二氫呋喃上)	c	aa	aaa	B	A*
	288	(abs)在哌啶上(或)在二氫呋喃上)	c	cc	ccc	B	C*

替代性實施例

【0581】　在替代性實施例中，本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。例如，氫可係 ^{2}H (D 或氘)或 ^{3}H (T 或氚)；例如，碳可係 ^{13}C 或 ^{14}C；例如，氧可係 ^{18}O；例如，氮可係 ^{15}N，及類似者。在其他實施例中，特定同位素(*例如* ^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O 或 ^{15}N)可表示佔據化合物之特定位點之元素的總同位素豐度的至少 1%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%或至少 99.9%。

醫藥組合物

【0582】　在另一個實施例中，提供了一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接

受之載劑及有效量之本文所述之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0583】　術語「醫藥學上可接受之載劑或佐劑」係指可以與本文所提供之化合物一起向患者投與，且當以足以遞送治療量之化合物時不會破壞其藥理活性且係無毒的載劑或佐劑。

【0584】　可用於本文所提供之醫藥組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SEDDS)(諸如 d-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)、藥物劑型中使用之表面活性劑(諸如 Tween 或其他類似的聚合物遞送基質)、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如 α-環糊精、β-環糊精及 γ-環糊精)或化學改性之衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括 2 及 3 羥丙基-β-環糊精)或其他增溶性衍生物亦可有利地用於增強本文所述之式之化合物的遞送。

【0585】　當用作藥物時，本文提供之化合物通常以醫藥組合物之形式投與。此類組合物可以以製藥技術中熟知之方式製備並包含至少一種活性化合物。

【0586】　在一個實施例中，就醫藥組合物而言，載劑係非經腸載劑、口服或外用載劑。

【0587】　亦提供了一種本文所述之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)(或其醫藥組合物)，其用作藥物或藥劑(*例如*，用於治療有需要之個體的 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病之藥劑)。在一個實施例中，疾病係增殖性疾病。在另一個實施例中，疾病係 MTAP 缺乏

及/或 MTA 積累癌症。在一個實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0588】　亦提供了一種本文所述之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)(或其醫藥組合物)，其用於治療有需要之個體的 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。在一個實施例中，疾病係增殖性疾病。在另一個實施例中，疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。在一個實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0589】　亦提供了一種本文所述之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)(或其醫藥組合物)，其用於製造藥劑(*例如*，用於治療有需要之個體的 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病之藥劑)。在一個實施例中，疾病係增殖性疾病。在另一個實施例中，疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。在一個實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌

(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0590】　通常，本文所提供之化合物以有效量(*例如*，治療有效量)投與。實際投與之化合物之量通常由醫生根據相關情況確定，包括欲治療之疾患、所選擇之投與途徑、實際投與之化合物、個體患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及類似者。

【0591】　本文所提供之醫藥組合物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、經頰、陰道或藉由經植入儲庫投與，較佳藉由口服投與或藉由注射投與。本文所提供之醫藥組合物可以含有任何習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些情況下，可以用醫藥學上可接受之酸、鹼或緩衝劑調節調配物之 pH 以增強經調配化合物或其遞送形式之穩定性。如本文所用，術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內註射或輸注技術。

【0592】　用於口服投與之組合物可以採用散裝液體溶液或混懸液或散裝粉末之形式。然而，更常見地，組合物以單位劑型存在以促進準確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單一劑量之物理離散單位；各單位含有經計算以產生所需治療效果之預定量之活性物質以及合適醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預裝、預量測安瓿或註射器，或者在固體組合物之情況下包括丸劑、錠劑、膠囊或類似者。在此類組合物中，化合物通常係次要組分(約 0.1 至約 50 重量%或較佳約 1 至約 40 重量%)，其餘為有助於形成所需給藥形式之各種媒劑或載劑及加工助劑。

【0593】　適用於口服投與之液體形式可包括合適水性或非水性媒劑以及緩衝

劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及類似者。固體形式可包括例如任何以下成分或具有類似性質之化合物：黏結劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、Primogel 或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、柳酸甲酯或橙味劑。

【0594】　可注射組合物通常基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射載劑。如前所述，此類組合物中之活性化合物通常係次要組分，通常為約 0.05 至 10 重量%，其餘為可注射載劑及類似者。醫藥組合物可係無菌可注射製劑之形式，例如作為無菌可注射水性或油性懸浮液。該懸浮液可以根據此項技術中已知之技術使用合適分散劑或潤濕劑(諸如例如 Tween 80)及懸浮劑來調配。無菌注射製劑亦可係無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，例如作為 1,3–丁二醇中之溶液。可以採用之可接受之媒劑及溶劑係甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer’s solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌固定油通常用作溶劑或懸浮介質。為此，可以採用任何溫和固定油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸，諸如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備註射劑，與天然醫藥學上可接受之油諸如橄欖油或蓖麻油一樣，尤其為其聚氧乙烯化形式亦係如此。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑或羧甲基纖維素或類似分散劑，它們通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，諸如乳劑及/或混懸劑。其他常用表面活性劑(諸如 Tween 或 Span)及/或通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的其他類似乳化劑或生物利用度增強劑亦可用於調配目的。

【0595】　經皮組合物通常經調配為含有活性成分之局部軟膏或乳膏，該活性成分之量範圍通常為約 0.01 至約 20 重量%，較佳約 0.1 至約 20 重量%，較佳約 0.1 至約 10 重量%，且更佳約 0.5 至約 15 重量%。當調配成軟膏時，活性成分通

常會與石蠟或水混溶性軟膏基質組合。或者，可以將活性成分調配在具有例如水包油乳膏基質之乳膏中。此類經皮調配物係此項技術中熟知的，且通常包括增強活性成分或調配物之穩定性之皮膚滲透的額外成分。所有此類已知經皮調配物及成分均包括在本文所提供之範圍內。

【0596】　本文所提供之化合物亦可以藉由經皮裝置投與。因此，可以使用儲庫或多孔膜類型之貼劑或固體基質類型之貼劑來完成經皮投與。

【0597】　本文所提供之醫藥組合物亦可以栓劑形式投與以進行直腸投與。此等組合物可以藉由將本文所提供之化合物與合適非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下係固體但在直腸溫度下係液體且因此將在直腸中熔化以釋放活性成分。此等物質包括但不限於可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0598】　本文所提供之醫藥組合物可以藉由經鼻氣霧劑或吸入來投與。此類組合物根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可以使用苯甲醇或其他合適防腐劑、增強生物利用度之吸收促進劑、碳氟化合物及/或此項技術中已知之其他增溶劑或分散劑來製備成鹽水溶液。

【0599】　用於可口服投與、可注射或可局部投與、可直腸投與及可經鼻投與之組合物之上述組分僅係代表性的。其他物質以及加工技術及類似者陳述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 之第 8 部分中，該文獻以引用方式併入本文。

【0600】　本文所述之化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放物質之描述可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 中。

【0601】　當本文所提供之組合物包含本文所述之式之化合物與一或多種額外治療劑或預防劑之組合時，化合物及額外劑應以單一療法方案中正常投與之劑量之約 1 至 100%之間且更佳地約 5%至 95%之間的劑量水準存在。作為多劑量

方案之一部分，額外劑可以與本文所提供之化合物分開投與。或者，彼等劑可係單一劑型之一部分，與本文所提供之化合物混合在單一組合物中。

【0602】　亦提供了本文所述之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)的醫藥學上可接受之酸加成鹽。

【0603】　可用於製備醫藥學上可接受之鹽之酸係形成無毒酸加成鹽之酸，*亦即*含有醫藥學上可接受之陰離子諸如鹽酸根、氫碘酸根、氫溴酸根、硝酸根、硫酸根、硫酸氫根、磷酸根、乙酸根、乳酸根、檸檬酸根、酒石酸根、琥珀酸根、順丁烯二酸根、反丁烯二酸根、苯甲酸根、對甲苯磺酸根及類似者之鹽。

【0604】　本文所述之化合物可以例如藉由靜脈內、動脈內、真皮下、腹膜內、肌內或皮下注射來投與；或口服、經頰、經鼻、經黏膜、局部、以眼用製劑或藉由吸入來投與，劑量範圍為約 0.5 至約 100 mg/kg 體重，或者劑量為 1 mg 至 1000 mg/劑，每 4 至 120 小時，或根據特定藥物之要求。本文之方法考慮投與有效量之化合物或化合物組合物以達成所需或所述效應。通常，本文所提供之醫藥組合物每天投與約 1 至約 6 次，或者作為連續輸注來投與。此類投與可用作長期療法或急性療法。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之宿主及特定投與方式而變化。典型製劑含有約 5%至約 95%之活性化合物(w/w)。或者，此類製劑含有約 20%至約 80%之活性化合物。

【0605】　可能需要低於或高於上述劑量之劑量。任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合；疾病、疾患或症狀之嚴重性及病程；患者對疾病、疾患或症狀之傾向；及主治醫師之判斷。

【0606】　在患者之疾患改善後，若需要，可以投與本文提供之化合物、組合物或組合之維持劑量。隨後，隨著症狀變化，可以減少投與之劑量或頻率或兩者至當症狀已減輕至所需水準時保持疾患改善的水準。然而，一旦疾病症狀出現任何

復發，患者可能需要長期間歇性治療。

治療方法及用途

治療 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症

【0607】 5-甲硫腺苷磷酸化酶(MTAP)催化 S-甲基-5'-硫腺苷(MTA)可逆磷酸化為腺嘌呤及 5-甲硫核糖-1-磷酸。MTAP 缺失係人類癌症中常見之遺傳事件。Cerami 等人, Cancer Discov. (2012);2(5):401-4；Gao 等人, Sci Signal. (2013);6(269):pl1；及 Lee 等人, Nat. Gen. (2014) 46(11):1227-32 中描述了人類癌症子集中之 MTAP 缺失頻率。例如，超過 50%惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)具有 MTAP 缺失(Lee 等人, Nat. Gen. (2014))。具有高 MTAP 缺失頻率之其他癌症係神經膠質母細胞瘤(GBM)、間皮瘤、膀胱癌、胰臟癌、食道癌、鱗狀肺癌、黑色素瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、頭頸癌、膽管癌、肺腺癌、肉瘤、胃癌、神經膠質瘤、腎上腺癌、胸腺瘤、乳癌、肝癌、卵巢癌、腎乳突狀瘤、子宮癌、前列腺癌及腎透明細胞癌。細胞中之 MTAP 缺失係導致 MTAP 缺乏、細胞內 MTA 積累增加及增強癌細胞對蛋白精胺酸甲基轉移酶 5 (PRMT5)之依賴性的機制之一。導致 MTAP 缺乏之其他機制尤其包括 MTAP 易位及 MTAP 表觀遺傳沉默，它們亦可能導致 MTAP 無效及/或 MTAP 缺乏腫瘤。PRMT5 介導對稱二甲基精胺酸(SDMA)之形成；因此，可以藉由使用針對 SDMA 或 SDMA 修飾多肽之抗體量測 SDMA 水準來評估 PRMT5 活性。

【0608】 在一個實施例中，提供了治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)之人類或動物個體的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的本揭示案之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0609】 在一些實施例中，提供了本揭示案之化合物(*例如*，式(I)及式(A)之化合物或表 1 之化合物)或包含本揭示案之式(I)及式(A)之化合物的醫藥組合物，用

於治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(例如，癌症)之人類或動物個體的方法。在一些實施例中，化合物或組合物以治療有效量提供。

【0610】 在一些實施例中，提供了本揭示案之化合物(*例如*，式(I)及式(A)之化合物或表 1 之化合物)或包含本揭示案之式(I)及式(A)之化合物的醫藥組合物，用於製造用於治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(例如，癌症)之人類或動物個體的藥劑。在一些實施例中，化合物或組合物以治療有效量提供。

【0611】 在一些實施例中，提供了本揭示案之化合物(*例如*，式(I)及式(A)之化合物或表 1 之化合物)或包含本揭示案之式(I)及式(A)之化合物的醫藥組合物在治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(例如，癌症)之人類或動物個體的方法中的用途。在一些實施例中，該用途係使用治療有效量之化合物或組合物。

【0612】 在一些實施例中，提供了本揭示案之化合物(*例如*，式(I)及式(A)之化合物或表 1 之化合物)或包含本揭示案之式(I)及式(A)之化合物的醫藥組合物在製造用於治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(例如，癌症)之人類或動物個體的藥劑中的用途。在一些實施例中，該用途係使用治療有效量之化合物或組合物。

【0613】 在一個實施例中，提供了用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法，其包含向該個體投與有效量(*例如*，治療有效量)的本揭示案之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0614】 在一個實施例中，提供了治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)之人類或動物個體的方法，其包含向

有需要之個體投與治療有效量的本揭示案之醫藥組合物(*例如*，包含式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥學上可接受之載劑的組合物)。在一個實施例中，化合物或組合物與第二治療劑組合投與。

【0615】　在一個實施例中，提供了治療有需要之個體之 MTAP 缺乏相關及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本揭示案之醫藥組合物(*例如*，包含式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥學上可接受之載劑的組合物)。在一個實施例中，化合物或組合物與第二治療劑組合投與。

【0616】　在一些實施例中，個體係人類。

【0617】　在某些實施例中，疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【0618】　在一個實施例中，該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0619】　在一個實施例中，該癌症係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0620】　本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可用於抑制有需要之個體中之 MTAP 缺乏細胞增殖的方法中，該方法包含向個體投與有效抑制 MTAP 缺乏細胞增殖之量的 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的步驟。在一個實施例中，有需要之個體罹患選自由以下組成之群的癌症：神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0621】　本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可用於抑制有需要之個體中之 MTA 積累細胞增殖的方法中，該方法包含向個體投與有效抑制 MTA 積累細胞增殖之量的 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的步驟。在一個實施例中，有需要之個體罹患選自由以下組成之群的癌症：神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤

(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0622】　本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可用於抑制有需要之個體中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累細胞增殖的方法中，該方法包含向個體投與有效抑制 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累細胞增殖之量的 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的步驟。在一個實施例中，有需要之個體罹患選自由以下組成之群的癌症：神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

組合療法

【0623】　在一些實施例中，提供了用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與一或多種治療劑之組合治療 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法。

【0624】　在一些實施例中，提供了用本文描述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與第二治療劑之組合治療 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法。在一

些實施例中，提供了用本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與第二治療劑及第三治療劑之組合治療 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法。在一些實施例中，提供了用本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與第二治療劑、第三治療劑及第四治療劑之組合治療 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法。

【0625】　術語「組合」係指在一個劑量單位形式中之固定組合或組合投與，其中本文描述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及組合配偶體(*例如*，如下文解釋之另一種藥物，亦稱為「治療劑」或「助劑」)可以同時獨立地或在時間間隔內分開地投與，尤其在此等時間間隔允許組合配偶體表現出合作效應，*例如*協同效應的情況下。單個組分可以包裝在套組中或單獨包裝。一種或兩種組分(*例如*，粉末或液體)可以在投與前重構或稀釋至所需劑量。如本文所用，術語「共投與」或「組合投與」或類似者意欲涵蓋向有需要之單一個體(*例如*患者)投與所選的組合配偶體，且意欲包括不一定藉由相同投與途徑或同時投與劑之治療方案。如本文所用，術語「醫藥組合」意指由將多於一種治療劑混合或組合而產生之產品，且包括治療劑之固定及非固定組合。術語「固定組合」意指治療劑，*例如*本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及組合配偶體，均以單一實體或劑量之形式同時向患者投與。術語「非固定組合」意指治療劑，*例如*本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及組合配偶體，均作為單獨實體同時、併發或依次而無特定時間限制向患者投與，其中此類投與在患者體內提供治療有效水準之兩種化合物。後者亦適用於雞尾酒療法，*例如*投與三種或更多種治療劑。

【0626】　術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑以治療本揭示案中描述之治療性疾患或病症。此投與包括以基本上同時之方式共同投與此等治療劑，諸如在具有固定比率之活性成分之單個膠囊中。或者，此投與包括在多個容器或單獨容器(*例如*，錠劑、膠囊、粉末及液體)中對各活性成分共同投與。粉末及/或液體可在投與前重構或稀釋至所需劑量。此外，此類投與亦包括大約同時或不同時間以連續方式使用各類型之治療劑。

【0627】　在某些實施例中，本文所述之 PRMT5 抑制劑與其他治療劑組合，該等其他治療劑包括但不限於其他抗癌劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或止吐劑)、止痛劑、細胞保護劑及其組合。

【0628】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及選自以下之一般化學治療劑：阿那曲唑(anastrozole，Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide，Casodex®)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate，Blenoxane®)、白消安(busulfan，Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他濱(capecitabine，Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-脫氧基-5-氟胞苷、卡鉑(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine，BiCNU®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil，Leukeran®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(cladribine，Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或 Neosar®)、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯醣(cytosine arabinoside，Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射液(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine，DTIC-Dome®)、放線菌素(dactinomycin)(放線菌素 D(Actinomycin D)，Cosmegan)、鹽酸柔紅黴素(daunorubicin hydrochloride，Cerubidine®)、檸檬酸柔紅黴素脂質體注射液(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多西紫杉醇(docetaxel，Taxotere®)、鹽酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride，Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷

(etoposide，Vepesid®)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate，Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(flutamide，Eulexin®)、替紮西濱(tezacitibine)、吉西他濱(Gemcitabine，二氟脫氧胞苷)、羥基脲(Hydrea®)、伊達比星(Idarubicin，Idamycin®)、異環磷醯胺(ifosfamide，IFEX®)、伊立替康(irinotecan，Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法崙(melphalan，Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、胺甲喋呤(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone，Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、紫杉醇(paclitaxel，Taxol®)、白蛋白結合型紫杉醇(nab–paclitaxel，Abraxane®)、phoenix (Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、聚苯丙生 20 及卡莫司汀植入物(Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate，Nolvadex®)、替尼泊苷(teniposide，Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine，Tirazone®)、注射用鹽酸托泊替康(topotecan hydrochloride for injection，Hycamptin®)、長春鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春瑞濱(Navelbine®)。

【0629】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 EGFR 抑制劑(*例如*，西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumimab)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)及 EGFRi NOS)。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)及式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 MAPK 途徑抑制劑(*例如*，BRAFi、panRAFi、MEKi、ERKi)。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽)及 PI3K-mTOR 途徑抑制劑(*例如* α 特異性 PI3Ki、泛類 I PI3Ki 及 mTOR/PI3Ki，特別為依維莫司(everolimus)及其類似物)。

【0630】 MTAP 缺失可與 KRAS 基因(例如 KRASG12C)突變同時發生。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(例如，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(I)及式(A)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 KRAS 抑制劑(例如泛 KRAS 或特定 G12C、G12D、G13C 抑制劑，例如阿達格拉西布(adagrasib)、索托拉西布(sotorasib)、LY3537982、RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839)。

【0631】 在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(例如，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(I)或式(A)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及剪接體抑制劑(例如 SF3b1 抑制劑，例如 E7107)。

【0632】 在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 HDAC 抑制劑或 DNA 甲基轉移酶抑制劑。在一些實施例中，HDAC 抑制劑係曲古抑菌素 A。在一些實施例中，DNA 甲基轉移酶抑制劑係 5-氮雜胞苷。

【0633】 在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 MAT2A 抑制劑。

【0634】 在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)

及與 PRMT5 功能相互作用或為 PRMT5 功能所需之蛋白質之抑制劑，包括但不限於 pICIN、WDR77 或 RIOK1。

【0635】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 HDM2 抑制劑及/或 5-FU 或其他嘌呤類似物(*例如* 6-硫鳥嘌呤、6-巰基嘌呤)。

【0636】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 CDK4 抑制劑，包括但不限於 LEE011 或 CDK 4/6 抑制劑(*例如*，帕博西尼(palbociclib，Ibrance®)、瑞博西利(ribociclib，Kisqali®)及阿貝西利(abemaciclib，Verzenio®)。

【0637】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及依個體靶腫瘤對相關途徑之依賴性而定的靶向治療，如藉由合適的預測標誌物所確定，包括但不限於：HDM2i、PI3K/mTOR-I、MAPKi、RTKi(EGFRi、FGFRi、METi、IGFiRi、JAKi 及 WNTi 之抑制劑。

【0638】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及免疫療法。

【0639】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑

(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及免疫治療劑。

【0640】 在一些實施例中，免疫治療劑係抗 CTLA-4 抗體(*例如*伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab))。

【0641】 在一些實施例中，免疫治療劑係抗 PD-1 或抗 PD-L1 劑(*例如*，抗體)。在一些實施例中，免疫治療劑係抗 PD-1 劑(*例如*，抗 PD-1 抗體，例如納武單抗(*亦即* MDX-1106、BMS-936558、ONO-4538)；CT-011；AMP-224；派姆單抗(pembrolizumab) (MK-3475)；匹地利珠單抗(pidilizumab)；西米普利單抗(cemiplimab)；多塔利單抗(dostarlimab)；帕洛利單抗(prolgolimab)；斯巴達珠單抗(spartalizumab)；卡瑞利珠單抗(camrelizumab)；薩善利單抗(sasanlimab)、信迪利單抗(sintilimab)；替雷利珠單抗(tislelizumab)；特瑞普利單抗(toripalimab)；瑞弗利單抗(retifanlimab)；MEDI0680；布格利單抗(budigalimab)；傑洛利單抗(geptanolimab))。在一些實施例中，免疫治療劑係抗 PD-L1 劑(*例如*抗 PD-L1 抗體，例如 BMS936559 (*亦即*MDX-1105)；德瓦魯單抗(durvalumab)(MEDI4736)；阿維魯單抗(avelumab)(MSB0010718C)；恩沃利單抗(envafolimab)；柯希利單抗(cosibelimab)；舒格利單抗(sugemalimab)、AUNP-12 或阿替利珠單抗(atezolizumab) (MPDL-3280A)或抗 PD-L1 小分子(*例如* CA-170))。

【0642】 在一些實施例中，免疫治療劑係檢查點阻斷抗體(*例如*抗 TIM3、抗 LAG3、抗 TIGIT，包括 IMP321 及 MGA271)。

【0643】 在一些實施例中，免疫治療劑係基於細胞之療法。在一些實施例中，基於細胞之療法係 CAR-T 療法。

【0644】 在一些實施例中，免疫治療劑係共刺激抗體(*例如*，抗 4-1BB、抗 OX40、抗 GITR、抗 CD27、抗 CD40)。

【0645】 在一些實施例中，免疫治療劑係癌症疫苗，諸如新抗原。可以使用肽

或 RNA (*例如* mRNA)開發此等疫苗。

【0646】　在一些實施例中，免疫治療劑係溶瘤病毒。

【0647】　在一些實施例中，免疫治療劑係 STING 途徑促效劑。示範性 STING 促效劑包括 MK-1454 及 ADU-S100。

【0648】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及疾病特異性 huMAB (*例如*抗 HER3 huMAB)。

【0649】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及依相關表面靶標在目標靶腫瘤上之表現而定的 ADC/ADCC。

【0650】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及一或多種 DNA 損傷途徑抑制劑。在一些實施例中，DNA 損傷途徑抑制劑選自由以下組成之群：博來黴素、ATM 抑制劑(*例如* AZD1390)、USP1 抑制劑、WEE1 抑制劑(*例如* AZD1775)及 Chk1 抑制劑(*例如* AZD7762)。在一些實施例中，DNA 損傷途徑抑制劑係 DNA 烷化劑。

【0651】　在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及 PARP 抑制劑。在一些實施例中，PARP 抑制劑選自由以下組成之群：奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、

維利帕尼(veliparib)、帕米帕利(pamiparib)、CEP 9722、E7016、伊尼帕利布(iniparib)及 3-胺基苯甲醯胺。

【0652】 一些患者可能會在投與期間或之後對本文所述之 PRMT5 抑制劑及/或其他抗癌劑產生過敏反應；因此，通常投與抗過敏劑以使過敏反應之風險最小化。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及抗過敏劑(*例如*皮質類固醇，包括但不限於地塞米松(*例如* Decadron®)、倍氯米松(*例如* Beclovent®)、氫皮質酮(亦稱為皮質酮、氫皮質酮琥珀酸鈉、氫皮質酮磷酸鈉，並以商品名 Ala–Cort®、氫皮質酮磷酸鹽、Solu–Cortef®、Hydrocort Acetate®及 Lanacort®出售)、普賴蘇穠(以商品名 Delta–Cortel®、Orapred®、Pediapred®及 Prelone®出售)、普賴蘇(以商品名 Deltasone®、Liquid Red®、Meticorten®及 Orasone®出售)、甲基普賴蘇穠(亦稱為 6-甲基普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠乙酸酯、甲基普賴蘇穠琥珀酸鈉，以商品名 Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®及 Solu–Medrol®出售)；抗組胺劑，諸如苯海拉明(*例如*，Benadryl®)、羥嗪及塞浦西他啶；支氣管擴張劑，諸如 β-腎上腺素能受體促效劑、沙丁胺醇(*例如* Proventil®)及特布他林(Brethine®))。

【0653】 一些患者在投與本文所述之 PRMT5 抑制劑及/或其他抗癌劑期間及之後可能會出現噁心；因此，止吐劑用於預防噁心(上胃)及嘔吐。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及止吐劑(*例如*，阿瑞吡坦(aprepitant，Emend®)、昂丹司瓊(ondansetron，Zofran®)、格拉司瓊(granisetron) HCl (Kytril®)、勞拉西泮(lorazepam，Ativan®)、 地塞米松(Decadron®)、丙氯拉

嗪(prochlorperazine，Compazine®)、卡索匹坦(casopitant，Rezonic®及 Zunrisa®)及其組合)。

【0654】 通常會開出減輕治療期間所經歷之疼痛之藥物，以使患者更加舒適。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及鎮痛劑(*例如*，非處方鎮痛劑(*例如* Tylenol®)、阿片類鎮痛劑(*例如*氫可酮/乙醯胺酚(paracetamol)或氫可酮/對乙醯胺基酚(acetaminophen)(*例如* Vicodin®)、嗎啡(*例如* Astramorph®或 Avinza®)、羥考酮(*例如* OxyContin®或 Percocet®)、鹽酸氧化嗎啡酮(Opana®)、 酚太尼(*例如* Duragesic®)))。

【0655】 為了保護正常細胞免於治療毒性並限制器官毒性，細胞保護劑(諸如神經保護劑、自由基清除劑、心臟保護劑、蒽環毒素外滲中和劑、營養素及類似者)可用作輔助療法。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及細胞保護劑(*例如*氨磷汀(Amifostine，Ethyol®)、麩醯胺酸、地美司鈉(dimesna，Tavocept®)、美司鈉(mesna，Mesnex®)，右雷佐生(dexrazoxane，Zinecard®或 Totect®)、紮利羅登(xaliproden，Xaprila®)及甲醯四氫葉酸(亦稱為甲醯四氫葉酸鈣、嗜橙菌因子及醛葉酸))。

【0656】 藉由代碼編號、通用名或商品名識別之活性化合物之結構可獲自標準綱要「The Merck Index」之實際版本或資料庫，*例如* Patents International (*例如* IMS World Publications)。

【0657】 可與如本文所述之 PRMT5 抑制劑組合使用之上述化合物可如此項技術中所述製備及投與，包括但不限於上文引用之文獻中所述。

【0658】　在一個實施例中，提供了醫藥組合物，其包含至少一種本揭示案之化合物(*例如* PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽連同醫藥學上可接受之載劑，該等醫藥組合物適用於單獨或與其他抗癌劑一起向人類或動物個體投與。

【0659】　在一個實施例中，提供了治療患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)之人類或動物個體的方法，其包含向有需要之個體投與包含治療有效量之本揭示案之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物與一或多種如本文所述之治療劑的組合。

【0660】　在一個實施例中，提供了治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累增殖性病症(*例如*，癌症)的方法，其包含向該個體投與包含有效量(*例如*，治療有效量)的本揭示案之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物與一或多種如本文所述之治療劑的組合。

【0661】　特別地，組合物將一起調配為組合治療劑或單獨地投與。

【0662】　在組合療法中，如本文所述之 PRMT5 抑制劑及其他抗癌劑可以同時、併發或依次而無特定時間限制投與，其中此類投與在患者體內提供治療有效水準之兩種化合物。

【0663】　在一個較佳實施例中，本揭示案之化合物(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及其他抗癌劑通常藉由輸注或口服以任何次序依次投與。給藥方案可視以下情況而變化：疾病之階段、患者之身體健康狀況、個別藥物之安全性及個別藥物之耐受性，以及主治醫師及執業醫師熟知之投與該組合之其他標準。視用於治療之特定週期而定，如本文所述之 PRMT5 抑制劑及其他抗癌劑可在彼此間隔數分鐘、數小時、數天或甚

至數週內投與。此外，週期可以包括在治療週期期間比另一種藥物更頻繁地投與一種藥物且每次投與藥物之劑量不同。

【0664】　在另一個實施例中，提供之套組包括一或多種如本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及如本文揭示之第二治療劑。代表性套組包括(a)如本文所述之 PRMT5 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中)，(b)至少一種其他治療劑，*例如*，如上所示，由此此類套組可包含包括投與說明之包裝插頁或其他標記。

【0665】　如本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)亦可與已知治療方法組合使用，該等已知治療方法例如投與激素或特別為輻射。本揭示案之化合物尤其可以用作放射增敏劑，尤其用於治療對放射療法表現出較差敏感性之腫瘤。在一些實施例中，提供了一種治療疾病或病症(*例如*，癌症)之方法，其包含以任何次序向有需要之患者投與或共同投與本文所述之 PRMT5 抑制劑(*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及輻射。

患者選擇及監測

【0666】　在一個實施例中，提供了一種確定患有或已經診斷為患有癌症之個體(*例如*，癌症患者)是否將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療的方法，其包含以下步驟：

a) 將自該個體獲得之測試樣品與能夠偵測到具有 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累之人類癌細胞之試劑接觸；及

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中在該測試樣品中存在 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該個體將響應於使用

PRMT5抑制劑(*例如*MTA反競爭性、非競爭性或混合模式PRMT5抑制劑或MTA協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療。

【0667】 在一個實施例中，提供了一種確定癌症是否將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療的方法，其包含以下步驟：

a) 將自患有或已經診斷為患有該癌症之個體獲得之測試樣品與能夠偵測到具有 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累之人類癌細胞之試劑接觸；及

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中在該測試樣品中存在 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該癌症將響應於使用 PRMT5抑制劑(*例如*MTA反競爭性、非競爭性或混合模式PRMT5抑制劑或MTA協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療。在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。在一些實施例中，該方法進一步包含確定癌細胞中之 PRMT5 水準之步驟。在確定 PRMT5 抑制劑之治療有效劑量時，可以考慮 PRMT5 之表現水準。

【0668】 在一個實施例中，提供了一種確定癌細胞對 PRMT5 抑制(*例如*，使用 MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之

化合物或其醫藥學上可接受之鹽的抑制)之敏感性的方法，其包含以下步驟：

a) 檢定該癌細胞中 MTAP)之產生、水準、活性、表現或存在；

b) 分別比較癌細胞中 MTAP 之產生、水準、活性、表現或存在與非癌性或正常對照細胞中 MTAP 之產生、水準、活性、表現或存在，

其中癌細胞中之水準、活性或表現降低表明 MTAP 缺乏，且其中 MTAP 缺乏表明該癌細胞對 PRMT5 抑制劑敏感。

【0669】　在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0670】　在一個實施例中，提供了一種確定癌細胞對 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之敏感性的方法，其包含以下步驟：

a) 檢定癌細胞及正常對照細胞中 MTAP 基因或其基因產物之水準、活性或表現，其中癌細胞中之水準、活性或表現降低表明 MTAP 缺乏；b)檢定該癌細胞中之 PRMT5 表現；c)比較癌細胞及正常對照細胞中 PRMT5 表現與 PRMT5 表現；其中 PRMT5 表現之相似性及該癌細胞中該 MTAP 缺乏之存在表明該細胞對 PRMT5 抑制劑敏感。

【0671】　在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路

上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0672】　在一個實施例中，提供了一種治療患有或已經診斷為患有癌症(*例如*，與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症)之個體的治療方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到自該個體獲得之測試樣品中之人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該個體將響應於使用 PRMT5 抑制劑之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之個體投與治療有效量之 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0673】　在一個實施例中，提供了一種治療有需要之個體之癌症(*例如*，與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症)的治療方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之個體投與治療有效量之 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0674】　在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0675】　在一些實施例中，該方法進一步包含確定癌細胞中之 PRMT5 水準之步驟。

【0676】　在一個實施例中，提供了一種治療患有或已經診斷為患有與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症之個體的治療方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考樣品(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該癌症將響應於使用

PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之個體投與治療有效量之包含 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之組合物。

【0677】　在一個實施例中，提供了一種治療有需要之個體之與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症的治療方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考樣品(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之個體投與治療有效量之包含 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之組合物。

【0678】　在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或

肉瘤。

【0679】　在一些實施例中，該方法進一步包含確定癌細胞中之 PRMT5 水準之步驟。

【0680】　在一個實施例中，提供了一種確定患有或已經診斷為患有與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症的個體是否將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*，式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療的方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該個體將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療。

【0681】　在一個實施例中，提供了一種確定與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之癌症是否將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療的方法，其包含以下步驟：

a) 評估自患有或已經診斷為患有該癌症的個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準(*例如*，藉由將樣品與能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累的試劑接觸)，其中可以直接(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS)或間接(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接)評估 MTA 水準；

b) 將測試樣品與參考(*例如*，取自非癌性或正常對照個體之參考樣品)進行比較，其中該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療。

【0682】 在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【0683】 在一些實施例中，該方法進一步包含確定癌細胞中之 PRMT5 水準之步驟。

樣品製備

【0684】 進一步提供了用於偵測 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累之檢定法。它們可以包括偵測與 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累相關之突變，*例如*在體液諸如血液(*例如*，血清或血漿)、骨髓、腦脊髓液、腹膜液/胸膜液、淋巴液、腹水、漿液、痰液、淚液、糞便及尿液中或在組織諸如腫瘤組織中。腫瘤組織可係新鮮組織或保存組織(*例如*福馬林固定組織，*例如*石蠟包埋組織)。

【0685】 可以使用此項技術中已知之任何方法自個體獲得體液樣品。用於自體液樣品中提取細胞 DNA 之方法係此項技術中熟知的。通常，將細胞用清潔劑裂解。細胞裂解後，使用各種蛋白酶自 DNA 中去除蛋白質。然後用苯酚提取 DNA，在醇中沉澱，並溶解於水溶液中。用於自體液樣品中提取非細胞 DNA 之方法亦係此項技術中已知的。通常，將體液樣品中之細胞 DNA 與細胞分離，在

醇中沉澱，並溶解於水溶液中。

PRMT5 選擇性之偵測

【0686】 樣品一旦製備好，即可以測試 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累，其中之一者或兩者均表明樣品對使用 PRMT5 抑制劑之治療敏感。可以藉由此項技術中已知之技術確定細胞係 MTA 積累的；作為非限制性實例，用於偵測 MTA 之方法包括液相層析-電灑游離-串聯質譜法(LC-ESI-MS/MS)，如 Stevens 等人 2010. J. Chromatogr. A. 1217: 3282-3288；及 Kirovski 等人 2011 Am. J. Pathol. 178: 1145-1152；及其中引用之參考文獻中所述。可以藉由多種方式偵測 MTAP 缺乏，該等方式例如：DNA 定序、基於 PCR 之方法(包括 RT-PCR)、微陣列分析、南方印漬術、北方印漬術、下一代定序及試紙條分析。在一些實施例中，藉由此項技術中已知之任何技術評估 MTAP 缺乏，例如利用抗 MTAP 抗體或其衍生物之免疫組織化學、及/或基因體定序、或核酸雜交、或利用至少一種探針或引物之擴增，該探針或引物包含 MTAP 序列之至少 12 個連續核苷酸(nt)之序列，其中引物不長於約 30 nt。

【0687】 聚合酶鏈式反應(PCR)可用於自腫瘤組織中提取之基因體 DNA 或 RNA 中擴增並鑑定 MTAP 缺乏。PCR 係此項技術中熟知的且詳細描述於 Saiki 等人, Science 1988, 239:487 中。

【0688】 提供了藉由雜交偵測 MTAP 缺乏之方法。該方法包含藉由不能與 MTAP 核酸雜交來鑑定樣品中之 MTAP 缺乏。核酸探針用標記諸如放射性同位素、螢光劑或顯色劑可偵測地標記。放射性同位素可以包括但不限於；3H、32P、33P 及 35S 等。螢光劑可包括但不限於：FITC、德州紅、羅丹明等。

【0689】 能夠與 MTAP 核酸雜交之用於偵測之探針可係約 8 個核苷酸至約 100 個核苷酸、約 10 個核苷酸至約 75 個核苷酸、約 15 個核苷酸至約 50 個核苷酸或約 20 個至約 30 個核苷酸。該套組亦可以提供用於分析患者癌症樣品之說

明，其中 MTAP 缺乏之存在或不存在表明個體對使用 PRMT5 抑制劑之治療敏感或不敏感。

【0690】 單股構象多態性(SSCP)亦可用於偵測 MTAP 缺乏。該技術充分描述於 Orita 等人, PNAS 1989, 86:2766-2770 中。

基因表現之量測

【0691】 MTAP 缺乏之評估及 MTAP 基因表現之量測以及 PRMT5 基因表現之量測可以使用此項技術中已知之任何方法或試劑進行。

【0692】 基因表現之偵測可以藉由任何適當方法進行，包括例如偵測自基因轉錄之 mRNA 的量或由自基因轉錄之 mRNA 逆轉錄產生之 cDNA 的量或由基因編碼之多肽或蛋白質的量。此等方法可以逐個樣品進行，亦可以針對高通量分析進行修改。例如，使用 Affymetrix™ U133 微陣列晶片 。

【0693】 在一個實施例中，藉由與探針雜交來偵測並定量基因表現，該探針與該生物標誌物之適當探針特異性地雜交。亦可以使用此項技術中已知之方法將探針連接到固體支持物以用於高通量篩選檢定。

【0694】 在一個實施例中，基因之表現水準透過將核酸樣品暴露於經探針修飾之晶片來確定。所提取之核酸經標記，例如較佳在擴增步驟期間用螢光標籤標記。

【0695】 經標記樣品之雜交在適當的嚴格水準下進行。使用偵測裝置定量量測探針-核酸雜交之程度。

【0696】 或者，可以使用已知技術確定基因拷貝數、轉錄或轉譯中之任一者。例如，擴增方法諸如 PCR 可能係有用的。MacPherson 等人, PCR: A Practical Approach, (IRL Press at Oxford University Press (1991))中教導了用於 PCR 之一般程序。然而，用於各應用反應之 PCR 條件係憑經驗確定的。許多參數影響反應之成功。其中包括退火溫度及時間、延伸時間、Mg 2+及/或 ATP 濃度、pH 以及

引物、模板及脫氧核糖核苷酸之相對濃度。擴增後，可以藉由瓊脂糖凝膠電泳，然後用溴化乙錠染色及紫外線照射進行可視化來偵測所得 DNA 片段。在一個實施例中，藉由偵測一或多個連接至樣品核酸之標記來偵測經雜交核酸。可以藉由熟悉此項技藝者熟知之任何多種方式來摻入標記。然而，在一個實施例中，標記在製備樣品核酸之擴增步驟期間同時摻入。因此，例如，使用經標記引物或經標記核苷酸之聚合酶鏈式反應(PCR)將提供經標記擴增產物。在一個單獨實施例中，如上所述，使用經標記核苷酸(*例如*，經螢光素標記之 UTP 及/或 CTP)之轉錄擴增將標記摻入到經轉錄之核酸中。

【0697】　或者，可將標記直接添加至原始核酸樣品(*例如*，mRNA、polyA、mRNA、cDNA 等)或在擴增完成後添加至擴增產物。將標記連接到核酸之方法係熟悉此項技藝者所熟知的並包括例如藉由對核酸進行激酶處理並隨後附接(連接)將樣品核酸連接到標記物(*例如*，螢光團)之核酸連接子來進行之切口平移或末端標記(*例如*，用經標記 RNA)。

【0698】　在一個實例中，基因表現可以透過原位雜交方案來量測，該方案可以偵測到含有組織切片或細胞之載玻片上之 RNA 分子(*例如*，藉由 RNAscope®)。

【0699】　適用於本文揭示之方法中之可偵測標記包括可藉由光譜、光化學、生物化學、免疫化學、電學、光學或化學手段偵測之任何組合物。有用標記包括用於用經標記鏈黴親和素結合物染色之生物素、磁珠(*例如* Dynabeads™)、螢光染料(*例如*螢光素、德州紅、羅丹明、綠色螢光蛋白及類似者)、放射性標記(*例如* 3H、125I、35S、14C 或 32P)、酶(*例如*辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶及 ELISA 中常用之其他酶)及量熱標記，諸如膠體金或彩色玻璃或塑料(*例如*聚苯乙烯、聚丙烯、乳膠等)珠粒。

【0700】　標記之偵測係熟悉此項技藝者熟知的。因此，例如，可以使用照相膠片或閃爍計數器來偵測放射性標記，可以使用偵測發射光之光電偵測器來偵測

螢光標記。酶促標記通常藉由為酶提供受質並偵測經酶作用於受質而產生之反應產物來偵測，且量熱標記藉由簡單地使有色標記可視化來偵測。可在雜交之前或之後將可偵測標記添加至靶標(樣品)核酸，諸如 WO 97/10365 中所述。此等可偵測標記在雜交前直接連接至或摻入到靶標(樣品)核酸中。相反，「間接標記」在雜交後連接至雜交雙鏈體中。通常，間接標記連接到結合部分，該結合部分在雜交之前已連接到靶核酸。例如，靶核酸可以在雜交前經生物素化。雜交後，經親和素結合之螢光團將結合攜帶生物素之雜交雙螺旋體，從而提供易於偵測之標記。對於標記核酸並偵測經標記雜交核酸之方法之詳細審查，參見 Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, 第 24 卷: Hybridization with Nucleic Acid Probes, P. Tijssen 編 Elsevier, N.Y. (1993)。

多肽之偵測

【0701】 MTAP 之蛋白質水準可以藉由檢查蛋白質表現或蛋白質產物來確定。確定蛋白質水準包括量測抗體之間發生之任何免疫特異性結合之量並將其與對照樣品中至少一種生物標誌物之免疫特異性結合量進行比較，該抗體選擇性地識別並結合自個體獲得之樣品中之生物標誌物的多肽。

【0702】 此項技術中有多種技術可用於蛋白質分析。它們包括但不限於放射免疫檢定、ELISA (酶聯免疫吸附檢定)、「三明治」免疫檢定、免疫放射檢定、原位免疫檢定(使用*例如*膠體金、酶或放射性同位素標記)、西方墨點分析、免疫沉澱檢定、免疫螢光檢定、流式細胞術、免疫組織化學、HPLC、質譜、共焦顯微術、酶檢定、表面電漿子共振及 PAGE-SDS。

相鄰生物標誌物

【0703】 在 9 號染色體上之 MTAP 附近或相鄰處係其他若干生物標誌物。CDKN2A 經常(若非通常)與 MTAP 一起缺失。該區域中之其他基因或假基因包括：C9orf53、ERVFRD-3、TUBB8P1、KHSRPP1、MIR31 及 MIR31HG。

【0704】　在該等方法之一些實施例中，缺乏 MTAP 之細胞亦缺乏 CDKN2A。在一些實施例中，存在 MTAP 缺乏之細胞亦缺乏以下中之一或多者：CDKN2A、C9orf53、ERVFRD-3、TUBB8P1、KHSRPP1、MIR31 及 MIR31HG。

【0705】　因此，在包括評估細胞之 MTAP 缺乏或確定細胞是否缺乏 MTAP 之步驟的各種方法中，該步驟可包含確定細胞是否缺乏此等標誌物中之一或多者的步驟：CDKN2A、C9orf53、ERVFRD-3、TUBB8P1、KHSRPP1、MIR31 及 MIR31HG。

【0706】　因此，在一些實施例中，本揭示案包括：一種確定患有或已經診斷為患有癌症之個體是否將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑)之治療性治療的方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品之 MTAP 缺乏，並評估來自非癌性或正常對照個體之參考樣品之 MTAP 缺乏，其中測試樣品中相對於參考樣品之 MTAP 缺乏表明個體將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療；其中藉由評估以下生物標誌物中之一或多者之缺乏來評估 MTAP 缺乏：CDKN2A、C9orf53、ERVFRD-3、TUBB8P1、KHSRPP1、MIR31 及 MIR31HG，且其中該方法可以進一步包含以下步驟：

b) 確定個體中之 MTAP 水準，其中步驟 a)及 b)可以以任何次序進行；

c) 向個體投與治療有效量之 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)；及

d) 在步驟 c)後確定個體中之 PRMT5 活性水準，其中 PRMT5 活性水準之降低與癌症增殖之抑制相關，且其中步驟 c)及 d)在步驟 a)及 b)之後進行。

【0707】　在一些實施例中，本揭示案包括：一種確定癌症是否將響應於使用PRMT5抑制劑(*例如*MTA反競爭性、非競爭性或混合模式PRMT5抑制劑或MTA協同結合劑)之治療性治療的方法，其包含以下步驟：

a) 評估自患有或已經診斷為患有該癌症之個體獲得之測試樣品的 MTAP 缺乏，並評估來自非癌性或正常對照個體之參考樣品之 MTAP 缺乏，其中測試樣品中相對於參考樣品之 MTAP 缺乏表明該癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之治療性治療；其中藉由評估以下生物標誌物中之一或多者之缺乏來評估 MTAP 缺乏：CDKN2A、C9orf53、ERVFRD-3、TUBB8P1、KHSRPP1、MIR31 及 MIR31HG，且其中該方法可以進一步包含以下步驟：

b) 確定個體中之 MTAP 水準，其中步驟 a)及 b)可以以任何次序進行；

c) 向該個體投與治療有效量之 PRMT5 抑制劑(*例如*，MTA 反競爭性 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)；及

d) 在步驟 c)後確定個體中之 PRMT5 活性水準，其中 PRMT5 活性水準之降低與癌症增殖之抑制相關，且其中步驟 c)及 d)在步驟 a)及 b)之後進行。

檢定生物標誌物及 PRMT5 抑制劑治療

【0708】　可以採用多種患者分層策略來發現可能對使用 MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑(*例如*本揭示案之 PRMT5 抑制劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之 PRMT5 抑制敏感的患者，包括但不限於測試 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累。

【0709】　一旦對患者之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累進行檢定，並預測其對使

用 PRMT5 抑制劑之治療敏感，則向患者投與任何 PRMT5 抑制劑(*例如* MTA 反競爭性、非競爭性或混合模式 PRMT5 抑制劑或 MTA 協同結合劑，*例如*式(A)或式(I)至(III7a)之化合物或表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可在整個治療過程中連續或間歇地以一個劑量實現。確定最有效之投與方式及劑量的方法係熟悉此項技藝者所熟知的，且會隨著用於治療之組合物、治療目的、所治療之靶細胞及所治療之個體而變化。可以進行單次或多次投與，劑量水準及模式由治療醫師選擇。可以憑經驗調整合適的劑量調配物及投與藥劑之方法。

套組

【0710】　在一些實施例中，提供了與本文所述之使用方法相關之套組。

【0711】　在一個實施例中，提供了一種用於預測患有或已經診斷為患有 MTAP 缺乏相關癌症之個體對使用 PRMT5 抑制劑之治療的敏感性的套組。該套組包含：i)能夠偵測到人類 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌細胞之試劑；及 ii)如何使用該套組之說明書。

實例

【0712】　為了可以更充分地理解本文所述之發明，給出以下實例。提供本申請中描述之合成及生物學實例以說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方法，且不應以任何方式解釋為限制其範圍。在以下合成實例中，反應序列中之實驗程序描述按數字次序列出。

【0713】　在以下合成流程中，當計算機生成名稱中之立體化學指示符(*例如* rac-、rel-)與流程中描述之化合物結構中之立體化學指示符衝突時，以流程中之立體化學指示符為準。

縮寫

通用條款

ADDP 1,1′-(偶氮二羰基)二哌啶

anhy. 無水

aq. 水溶液

satd. 飽和

min 分鐘

hr 小時

mL 毫升

mmol 毫莫耳

mol 莫耳

MS 質譜法

NMR 核磁共振

TLC 薄層層析

HPLC 高效液相層析

Me 甲基

i-Pr 異丙基

t-Bu 三級丁基

^{t}BuXPhos 2-二-三級丁基膦基-2′,4′,6′-三異丙基聯苯

Ph 苯基

Et 乙基

Bz 苯甲醯基

RuPhos 2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基聯苯

光譜

Hz 赫茲

δ 化學位移

J 偶合常數

s 單峰

d 雙峰

t 三重峰

q 四重峰

m 多重峰

br 寬峰

qd 雙峰之四重峰

dquin 五重峰之雙峰

dd 雙峰之雙峰

dt 三重峰之雙峰

溶劑及試劑

DAST 二乙胺基三氟化硫

$CHCl_3$ 氯仿

DCM 二氯甲烷

DMF 二甲基甲醯胺

Et_2O 乙醚

EtOH 乙醇

EtOAc 乙酸乙酯

MeOH 甲醇

MeCN 乙腈

PE 石油醚

THF 四氫呋喃

DMSO 二甲亞碸

t-BuOK 三級丁醇鉀

9-BBN 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷

AcOH 乙酸

HCl 鹽酸

H_2SO_4 硫酸

NH_4Cl 氯化銨

KOH 氫氧化鉀

NaOH 氫氧化鈉

K_2CO_3 碳酸鉀

Na_2CO_3 碳酸鈉

TFA 三氟乙酸

Na_2SO_4 硫酸鈉

$NaBH_4$ 硼氫化鈉

$NaHCO_3$ 碳酸氫鈉

LiHMDS 六甲基二矽基醯胺鋰

$NaBH_4$ 硼氫化鈉

Et_3N 三乙胺

Py 吡啶

PCC 氯鉻酸吡啶鎓

DMAP 4-(二甲基胺基)吡啶

DIPEA N,N-二異丙基乙基胺

BINAP 2,2’-雙(二苯基磷烷基)-1,1’-聯萘

dppf 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

PEP 磷酸(烯醇)丙酮酸

LDH 乳酸鹽脫氫酶

DTT DL-二硫酥糖醇

BSA 牛血清白蛋白

NADH β-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸，還原態

Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ 雙(三-三級丁基膦)鈀(0)

AcCl 乙醯氯

i-PrMgCl 異丙基氯化鎂

TBSCl 三級丁基(氯)二甲基矽烷

$(i\text{-PrO})_4Ti$ 四異丙醇鈦

BHT 2,6-二-三級丁基-4-甲基苯氧化物

BzCl 苯甲醯氯

CsF 氟化銫

DCC 二環已基碳二亞胺

DMP 戴斯馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)

EtMgBr 乙基溴化鎂

EtOAc 乙酸乙酯

TEA 三乙胺

AlaOH 丙胺酸

TBAF 四正丁基氟化銨

TBS 三級丁基二甲基矽基

TMS 三甲基矽基

$TMSCF_3$ (三氟甲基)三甲基矽烷

Ts 對甲苯磺醯基

Bu 丁基

$Ti(O^iPr)_4$ 四異丙氧基鈦

LAH 氫化鋰鋁

LDA 二異丙基醯胺鋰

$LiOH.H_2O$ 氫氧化鋰水合物

MAD 甲基鋁雙(2,6-二-三級丁基-4-甲基苯氧化物)

NBS N-溴琥珀醯亞胺

Na_2SO_4 硫酸鈉

$Na_2S_2O_3$ 硫代硫酸鈉

PE 石油醚

MeCN 乙腈

Boc 三級丁氧基羰基

MTBE 甲基三級丁基醚

DIAD 偶氮二羧酸二異丙酯

一般實驗注意事項：

【0714】　在以下實例中，化學試劑購自商業渠道(諸如 Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI 及上海化學試劑公司)，且無需進一步純化即可使用。

【0715】　在一些實例中，使用 HPLC (H_2O – MeOH；裝備有 DAD 及質量偵測器之 Agilent 1260 Infinity 系統)對中間物及最終化合物進行純化。Waters Sunfire C18 OBD 製備管柱，100Å，5 μm，19 mm X 100 mm，具有 SunFire C18 Prep Guard Cartridge，100Å，10 μm，19 mm X 10 mm)。將材料溶解於 0.7 mL DMSO 中。流速：30 mL/min。藉由分析型 LCMS 檢查所獲得流份之純度。記錄各流份之光譜，因為它係在層析後直接以溶液形式獲得。在加熱至 80°C時在 N_2 流下蒸發溶劑。在層析後 LCMS 分析之基礎上合併流份。將固體流份溶解於 0.5 mL MeOH 中並轉移到預先稱重之標記小瓶中。在加熱至 80°C時，將所獲得之溶液在 N_2 流下再次蒸發。乾燥後，使用乙腈-水混合物對產物進行凍乾，且最後藉由 LCMS

及 ^{1}H NMR 進行表徵。

【0716】 使用 Brucker AVANCE DRX 500、Bruker 400 光譜儀或 Varian UNITYplus 400 記錄核磁共振(NMR)光譜。使用溶劑殘留峰($CHCl_3$：7.27 ppm) (甲醇-d*4*：3.31ppm) (DMSO-d_6：2.50 ppm)或四甲基矽烷(0.00 ppm)作為內部標準在 δ 標度中以百萬份形式報告質子之化學位移。在 δ 標度上以 ppm 為單位報告自 $CDCl_3$ (77.00 ppm) (甲醇-d_4：49.15 ppm) (DMSO-d_6：39.51 ppm)之中心峰開始的 ^{13}C NMR 光譜之化學位移。資料表示如下：化學位移、多重性(s = 單峰、d = 雙峰、t = 三重峰、q = 四重峰、qn = 五重峰、sx = 六重峰、sp = 七重峰、m = 多重峰、br = 寬峰)，偶合常數(J，Hz)及積分。

【0717】 在某些實例中，質譜係在裝備有 DAD\ELSD 及 Agilent LC\MSD VL (G1956A)之 Agilent 1100 系列 LC/MSD 系統 SL (G1956B)質譜儀或裝備有 DAD\ELSD 及 Agilent LC\MSD SL (G6130A)之 Agilent 1200 系列 LC/MSD 系統 SL (G6140A)質譜儀。

【0718】 所有 LC/MS 資料均使用正/負模式切換獲得。

管柱 Zorbax SB-C18 1.8 μm 4.6x15mm 快速分離柱(PN 821975-932)

流動相 A – 乙腈、0.1%甲酸

B – 水(0.1%甲酸)

流速 3ml/min

梯度 0 min – 100% B

0.01 min – 100% B

1.5 min – 0% B

1.8 min – 0% B

1.81 min – 100% B

進樣量 1μl

電離模式大氣壓化學電離(APCI)

掃描範圍 m/z 80-1000。

其他示範性分析型 LC/MS 儀器及條件如下所述：

【0719】　儀器：Agilent LC1100-MS6100 系列 G1956B；管柱：Xbridge Shield RP-18，50 * 2.1 mm * 5 μm；流動相 A：含有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；流速：1.0 mL/min；波長：UV 220nm、254nm；管柱溫度：30℃；MS 電離：ESI。

0-30CD：梯度：在 2 分鐘內 0%~30%之 B，並在 30%下保持 0.48 分鐘；

0-60CD：梯度：在 2 分鐘內 0%~60%之 B，並在 60%下保持 0.48 分鐘；

10-80CD：梯度：在 2 分鐘內 10%~80%之 B，並在 80%下保持 0.48 分鐘；

30-90CD：梯度：在 2 分鐘內 30%~90%之 B，並在 90%下保持 0.48 分鐘；

50-100CD：梯度：在 2 分鐘內 50%~100%之 B，並在 100%下保持 0.48 分鐘。

【0720】　儀器：Agilent LC1100-MS6100 系列 G1956B；管柱：Xtimate C18，30 * 2.1 mm * 3 μm；流動相 A：含有 0.0375% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.01875% TFA (v%)之 MeCN；流速：0.8 mL/min；波長：UV 220nm、254nm；管柱溫度：50℃；MS 電離：ESI。

0-30AB：梯度：在 3 分鐘內 0%~30%之 B，並在 30%下保持 0.5 分鐘；

0-60AB：梯度：在 3 分鐘內 0%~60%之 B，並在 30%下保持 0.5 分鐘；

10-80AB：梯度：在 3 分鐘內 10%~80%之 B，並在 30%下保持 0.5 分鐘；

30-90AB：梯度：在 3 分鐘內 0%~30%之 B，並在 30%下保持 0.5 分鐘；

50-100AB：梯度：在 3 分鐘內 50%~100%之 B，並在 100%下保持 0.5 分鐘。

【0721】　儀器：Shimadzu LC20-MS2010；管柱：Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm；流動相 A：含有 0.0375% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.01875% TFA (v%)之 MeCN；梯度：在 0.7 分鐘內 5~95%之 B，並在 95%下保持 0.4 分鐘；流

速：1.5 mL/min；波長：UV 220nm、254nm、215nm；管柱溫度：50℃；MS 電離：ESI。

【0722】 儀器：Shimadzu LC20-MS2020；管柱：Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm；流動相 A：含有 0.0375% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.01875% TFA (v%)之 MeCN；梯度：在 0.7 分鐘內 5~95%之 B，並在 95%下保持 0.4 分鐘；流速：1.5 mL/min；波長：UV 220nm、254nm；管柱溫度：50℃；MS 電離：ESI。

示範性 HPLC 儀器及條件

【0723】 儀器：Shimadzu LC20；管柱：YMC-Pack ODS-A 150 * 4.6 mm；流動相 A：含有 0.06875% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.0625% TFA (v%)之 MeCN；流速：1.5 mL/min；波長：UV 220nm、215nm、254nm；管柱溫度：40℃。

0-30：梯度：在 10 分鐘內 0~30%之 B，並在 30%下保持 5 分鐘；

0~60：梯度：在 10 分鐘內 0~60%之 B，並在 60%下保持 5 分鐘；

0-95：梯度：在 10 分鐘內 0~95%之 B，並在 95%下保持 5 分鐘；

10-80：梯度：在 10 分鐘內 10~80%之 B，並在 80%下保持 5 分鐘；

30-90：梯度：在 10 分鐘內 30~90%之 B，並在 90%下保持 5 分鐘；

50-100：梯度：在 10 分鐘內 50~100%之 B，並在 100%下保持 5 分鐘。

【0724】 儀器：Shimadzu LC20；管柱：Xbridge Shield RP-18 50 * 2.1 mm，5 μm；流動相 A：含有 0.01% NH_3-H_2O 之 H_2O；流動相 B：MeCN；流速：1.2 mL/min；波長：UV 220nm、215nm、254nm；管柱溫度：40℃。

0-30CD：梯度：在 6 分鐘內 0~30%之 B，並在 30%下保持 2 分鐘；

0-60CD：梯度：在 6 分鐘內 0~60%之 B，並在 60%下保持 2 分鐘；

10-80CD：梯度：在 6 分鐘內 10~80%之 B，並在 80%下保持 2 分鐘；

30-90CD：梯度：在 6 分鐘內 30~90%之 B，並在 90%下保持 2 分鐘；

50-100CD：梯度：在 6 分鐘內 10~80%之 B，並在 100%下保持 2 分鐘。

【0725】 儀器：Shimadzu LC20；管柱：Ultimate C18 50 * 3 mm，3 μm；流動相 A：含有 0.06875% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.0625% TFA (v%)之 MeCN；流速：1.2 mL/min；波長：UV 220nm、215nm、254nm；管柱溫度：40℃。

0-30AB：梯度：在 2.5 分鐘內 0~30%之 B，並在 30%下保持 0.75 分鐘；

0-60AB：梯度：在 2.5 分鐘內 0~60%之 B，並在 60%下保持 0.75 分鐘；

5-95AB：梯度：在 2.5 分鐘內 5~95%之 B，並在 95%下保持 0.75 分鐘。

【0726】 儀器：Shimadzu LC20；管柱：Ultimate C18 50 * 3 mm，3 μm；流動相 A：含有 0.06875% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：含有 0.0625% TFA (v%)之 MeCN；流速：1.2 mL/min；波長：UV 220nm、215nm、254nm；管柱溫度：40℃。

10-80AB：梯度：在 4 分鐘內 10~80%之 B，並在 80%下保持 2 分鐘。

示範性 TLC、濃縮及正相層析。

【0727】 使用矽膠 60 F254 鋁板進行分析性薄層層析(TLC)。可視化係在 UV 燈(254 nm)下且藉由碘或浸入乙醇磷鉬酸(PMA)或高錳酸鉀($KMnO_4$)中，然後使用熱風槍加熱來進行。在 20~40℃下藉由旋轉蒸發濃縮有機溶液。通常藉由使用 230-400 目矽膠或 Agela 快速矽膠管柱進行快速管柱層析法來進行反應產物之純化。

示範性掌性 SFC 分析方法

【0728】 管柱：Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm ID，3 μm；流動相 A：超臨界 CO_2；流動相 B：EtOH (0.05% DEA)；梯度：5 min 內 5%至 40% B，並在 40%下保持 2.5 min，然後在 5% B 下保持 2.5 min；流速：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi。

【0729】 管柱：Chiralpak AD-3 100 × 4.6 mm ID，3 μm；流動相：A：超臨界 CO_2；流動相 B：EtOH (0.1%乙醇胺)；梯度：4.5 min 內 5%至 40% B，並在 40%下保持 2.5 min，然後在 5% B 下保持 1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃。

示範性製備型 HPLC 分離方法

【0730】 鹼性條件(NH_3-H_2O)：儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm；流動相 A：含有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 22%至 52%之 B，在 100% B 下保持 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm。

【0731】 酸性條件(HCOOH)：儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Agela Durashell C18 150 * 25 mm 5 μm；流動相 A：H_2O (0.0225% HCOOH)；流動相 B：MeCN；梯度：在 9 min 內 7%至 37%之 B，在 100% B 下保持 0 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm。

【0732】 酸性條件(HCl)：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm；流動相 A：含有 0.05% HCl (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 6.5 min 內 0%至 30%之 B，在 100% B 下保持 2.5 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm)。

【0733】 中性條件(NH_4HCO_3)：(儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm；流動相 A：含有 10 mmol NH_4HCO_3 之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 10 min 內 39%至 69%之 B，在 100% B 下保持 2.5 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm)。

示範性大規模分離

【0734】 鹼性條件：儀器：Shimadzu LC-8A 泵、Shimadzu SCL-10A VP 系統控制器、Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 偵測器；管柱：Phenomenex Gemini C18 250

* 50 mm * 10 μm；流動相 A：水(0.04%NH_3-H_2O+10 mM NH_4HCO_3)；流動相 B：MeCN；梯度：在 26 min 內 65%至 95%之 B，在 100% B 下保持 3 min；流速：110 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm。

【0735】 酸性條件(TFA)：儀器：Shimadzu LC-20AP 泵、Shimadzu CBM-20A 系統控制器、Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 偵測器；管柱：Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm；流動相 A：含有 0.1% TFA (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 15 min 內 0%至 25%之 B，在 100% B 下保持 4 min；流速：120 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm。

示範性製備型掌性 SFC 方法：

【0736】 可用於分離/純化本文提供之鏡像異構物/非鏡像異構物之示範性掌性管柱包括但不限於 CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ 及 CHIRALCEL® OK。

【0737】 在某些實例中，在以下條件下進行掌性分離：儀器：Thar 80；管柱：Daicel Chiralpak AD. 250 × 30 mm I.D. 10 μm；流動相：超臨界 CO_2/MeOH (0.1% NH_3-H_2O，v%) = 60/40；流速：70 mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；微調溫度：25℃；波長：220 nm。

材料及方法

【0738】 本文提供之化合物可以使用以下一般方法及程序由容易獲得之起始材料製備。應當理解，除非另有說明，否則在給出典型或較佳方法條件(*亦即*，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)之情況下，亦可以使用其他方法條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟悉此項技藝者藉由常規最佳化來確定。

【0739】 此外，對於熟悉此項技藝者而言清楚的是，可能需要習知保護基來

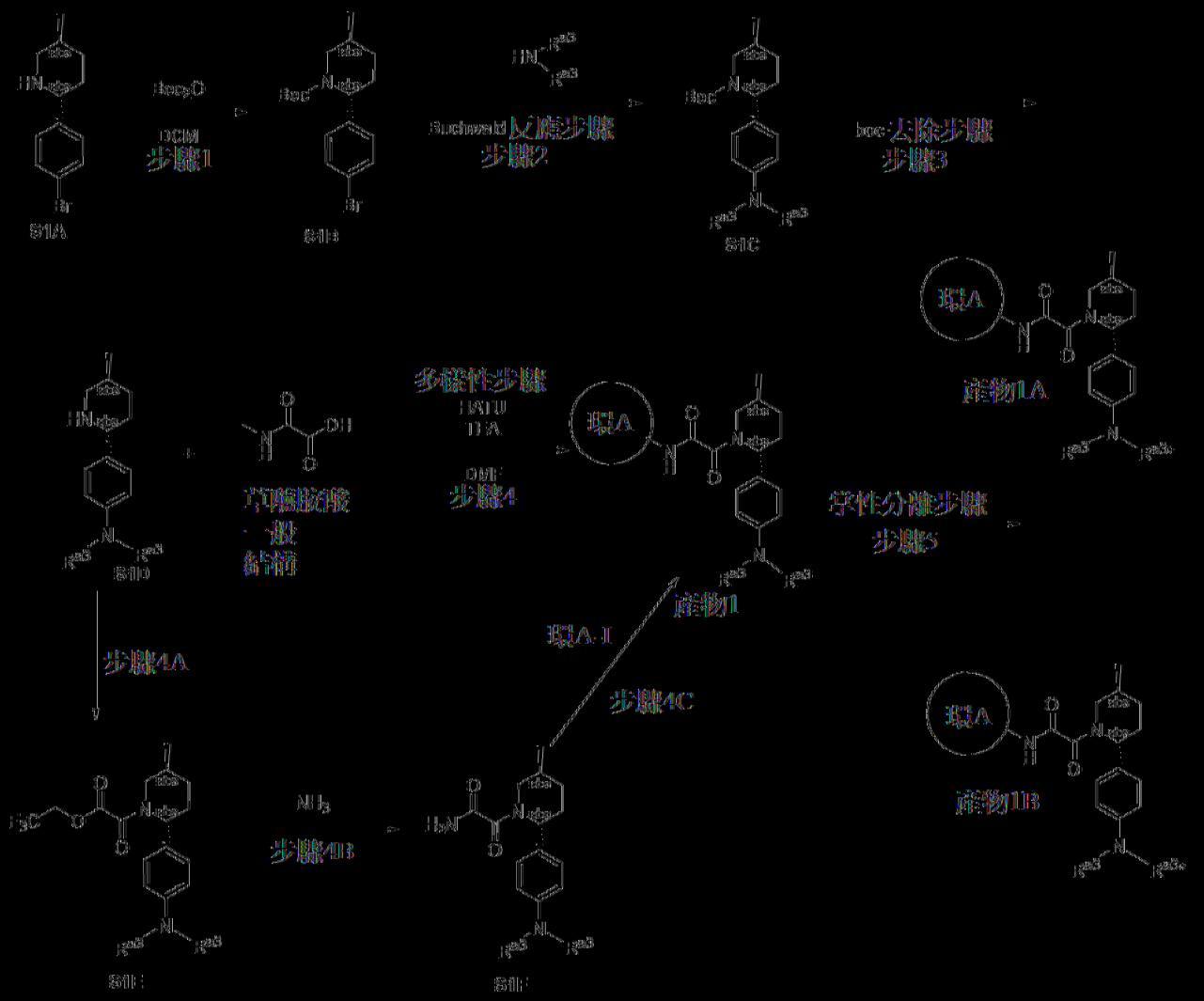
防止某些官能基發生不希望的反應。為特定官能基選擇合適的保護基以及用於保護及脫保護之合適條件係此項技術中熟知的。例如，T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991 以及其中引用之參考文獻中描述了許多保護基及其引入及去除。

【0740】　本文提供之化合物可以藉由已知標準程序分離及純化。此類程序包括(但不限於)重結晶、管柱層析、HPLC 或超臨界流體層析(SFC)。以下流程詳細介紹了本文所列出之代表性吡唑之製備。熟悉有機合成技藝者可以由已知或市售起始材料及試劑製備本文提供之化合物。

【0741】　用於製備型 HPLC 之示範性通用方法：管柱：Waters RBridge 製備型 10 μm C18，19*250 mm。流動相：乙腈、水(NH_4HCO_3) (30 L 水、24 g NH_4HCO_3、30 mL $NH_3 \cdot H_2O$)。流速：25 mL/min

【0742】　用於分析型 HPLC 之示範性通用方法：流動相：A：水(10 mM NH_4HCO_3)，B：乙腈，梯度：1.6 或 2 min 內之 5%-95% B，流速：1.8 或 2 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6*50mm，3.5 μm，在 45°C下。

一般流程 S1-環 A，R^{a3} 如本文所述之任何實施例中所定義。



步驟 1：S1B 之合成

[0743] 將 S1A (1.0 當量)溶解於 DCM (280 mL)中並逐滴添加「碳酸 1,1-二甲基乙酯(1.02 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液(劇烈氣體逸出！)。將所得混合物在 20°C 下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物，得到粗產物，藉由 FCC ($CHCl_3$ - MeCN 100% 0%至 0% 100%)純化該粗產物，得到(2R,5S) 2 (4 溴苯基) 5 甲基哌啶 1 羧酸 1,1-二甲基乙酯(S1B)。

步驟 2：S1C 之合成

[0744] 向經攪拌之(2R,5S) 2 (4 溴苯基) 5 甲基哌啶 1 羧酸 1,1-二甲基乙酯(S1B；1.0 當量)及相應胺(1.0 當量)於溶劑(5 mL)中之溶液中添加鹼(2.5 當量)。將所得懸浮液用氬氣除氣。添加配體(0.05 當量)及 Pd 催化劑(0.05 當量)。將反應混合物在

65…100℃下攪拌 15…48 h。在反應完成(藉由 LCMS 監測)後，使所得混合物冷卻至室溫，透過 SiO_2 之薄層過濾並用溶劑(2 mL)洗滌。在*真空*中去除揮發物並對殘餘物進行純化，得到 **S1C**。

Buchwald 反應步驟：

方法：	Pd 催化劑	鹼	配體	惰性氣氛	溶劑	溫度	時間	純化條件
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	二噁烷	100 ℃	16-48 h	管柱層析(氯仿-MeOH 10:1)
B	Pd G4 RuPhos	LiHMDS	RuPhos	Ar	THF	65℃	18 h	產物直接用於下一步驟中
C	$Pd_2(dba)_3$	LiHMDS	RuPhos	Ar	THF	65℃	18 h	HPLC (60 – 60 - 100% 0 – 1 - 6 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH)
D	$Pd_2(dba)_3$	三級丁醇 Na	BrettPhos	Ar	二噁烷	100 ℃	16 h	管柱層析($CHCl_3$-MeOH，10:1)或 FCC (於 MTBE 中之 MeOH，0%至 100%)
E	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	二噁烷	100 ℃	15 h	產物直接用於下一步驟中
F	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	BrettPhos	Ar	二噁烷	100 ℃	16 h	HPLC 層析 (65 – 65 - 80% 0 – 1 – 6 min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH)

步驟 3：S1D 之合成

【0745】 將 **S1C** 溶解於溶劑(2…10 mL)並添加酸(50.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 1…4 h。在*真空*中去除溶劑，獲得 **S1D**。

Boc 去除步驟：

方法	酸	溶劑	溫度	時間	處理並純化
A	HCl (4.0M 於二噁烷中之溶液)	MeOH	RT	4 h	將殘餘物用 MTBE-MeCN 混合物研磨，過濾並在減壓下去除溶劑。
B	TFA	DCM	RT	1 h	將反應混合物小心倒入到 K_2CO_3 溶液(於 30 mL 水中之 10g K_2CO_3)中並將所得混合物用 DCM (2*40 mL)萃取。將經合併之有機層用水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中濃縮。

步驟 4：產物 1 之合成

【0746】 將 **S1D** (1.0 當量)、草醯胺酸(1.0 當量)及 TEA (若使用胺鹽，對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)一起混合於 DMF 中。向其中添加 HATU (1.5 eq)並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在*真空*中濃縮並藉由 HPLC 純化殘餘物，獲

得**產物 1**。

步驟 4A：S1E 之合成

【0747】 **將 S1D** (1.0 當量)及 TEA (1.2 當量)溶解於 THF 中並冷卻至 0°C，隨後逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 當量)並將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 h。混合物(**S1E**)不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 4B：S1E 之合成

【0748】 透過 **S1E** (1.0 當量)於 THF (50 mL)中之溶液，將氨(50.0 當量)在 20°C 下鼓泡 10 min。將混合物攪拌 2 h，在真空中蒸發並用 MTBE - MeCN 研磨。將沉澱過濾並乾燥，得到 **S1F**。

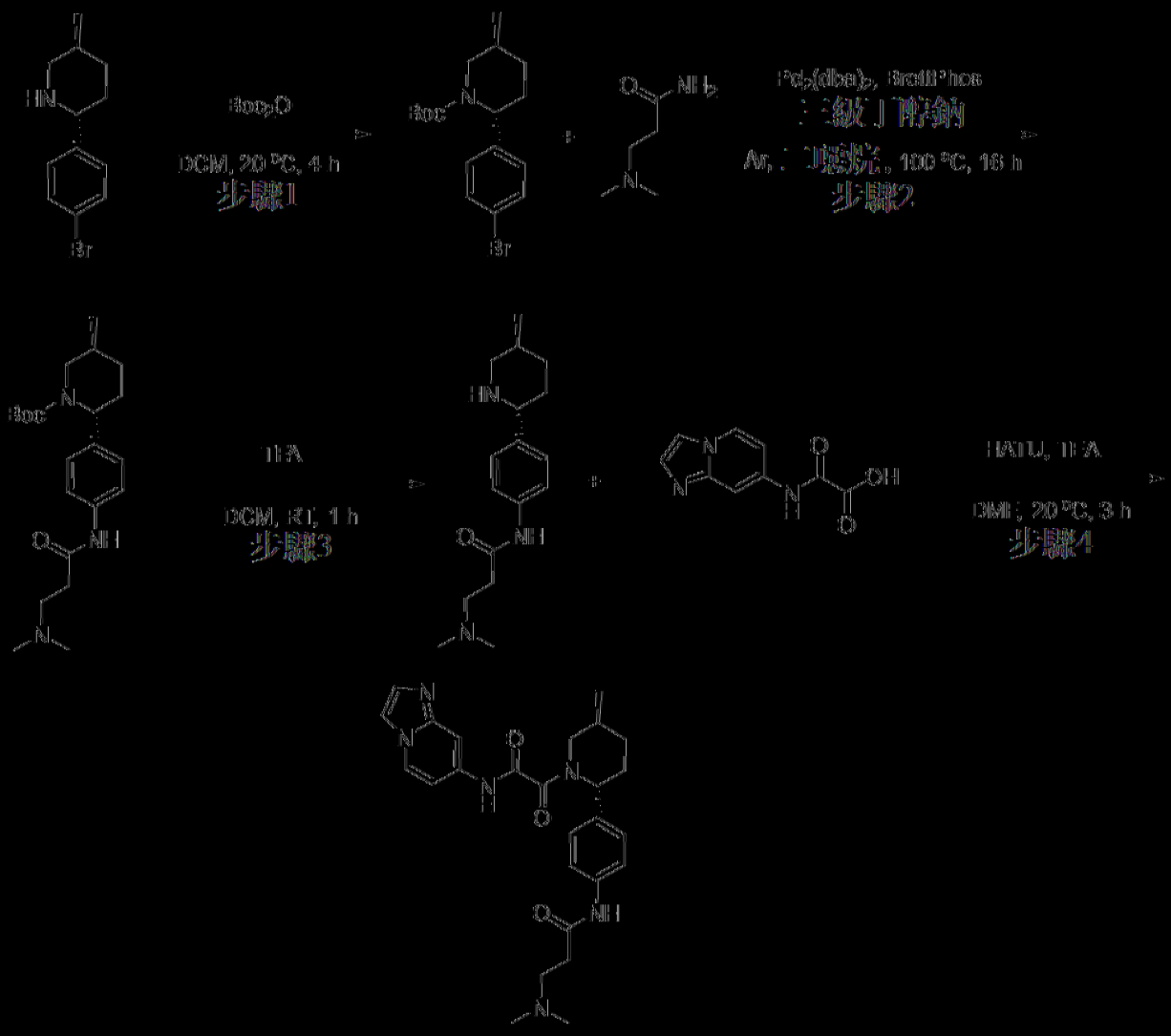
步驟 4C：產物 1 之合成

【0749】 在 Ar 氣氛下將 **S1F** (1.0 當量)、環 A-I (1.0 當量)、CuI (0.2 當量)、CuI (0.2 當量)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.2 當量)及 Cs_2CO_3 一起混合於二噁烷(6 mL)中。將反應混合物在 100°C下攪拌 48 h。然後，使混合物冷卻至室溫並過濾掉。對濾液進行 HPLC，得到**產物 1**。

步驟 5：掌性分離

【0750】 掌性分離**產物 1**，獲得**產物 1A** 及**產物 1B**。

實例 1. 3-(二甲基胺基)-N-[4-[(2R,5S)-1-[2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙醯基]-5-甲基-2-哌啶基]苯基]丙醯胺(化合物 52)之合成



化合物52

步驟 1：(5S) 2 (4 溴苯基) 5 甲基 哌啶 1 羧酸 三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S1 步驟 1 製備

產率：14 g (87.34%)；LCMS(ESI): [M-Boc]+ m/z：計算值 254.0；實測值 254.0；

RT：1.539 min。

步驟 2：(2R,5S) 2 [4 [3 (二甲基胺基)丙醯基胺基]苯基] 5 甲基 哌啶 1 羧酸 三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S1 步驟 2 (方法 A)製備

產率：1.37 g (粗製物)；LCMS(ESI): [M+H]+ m/z：計算值 390.2；實測值 390.2；

RT：1.154 min。

步驟 3：3-(二甲基胺基)-N-[4-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]丙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S1 步驟 3 (方法 B)製備

產率：892.0 mg (87.95 %)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 290.2；實測值 290.2；Rt = 0.526 min。

步驟 4：3-(二甲基胺基)-N-[4-[(2R,5S)-1-[2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙醯基]-5-甲基-2-哌啶基]苯基]丙醯胺(化合物 52)之合成

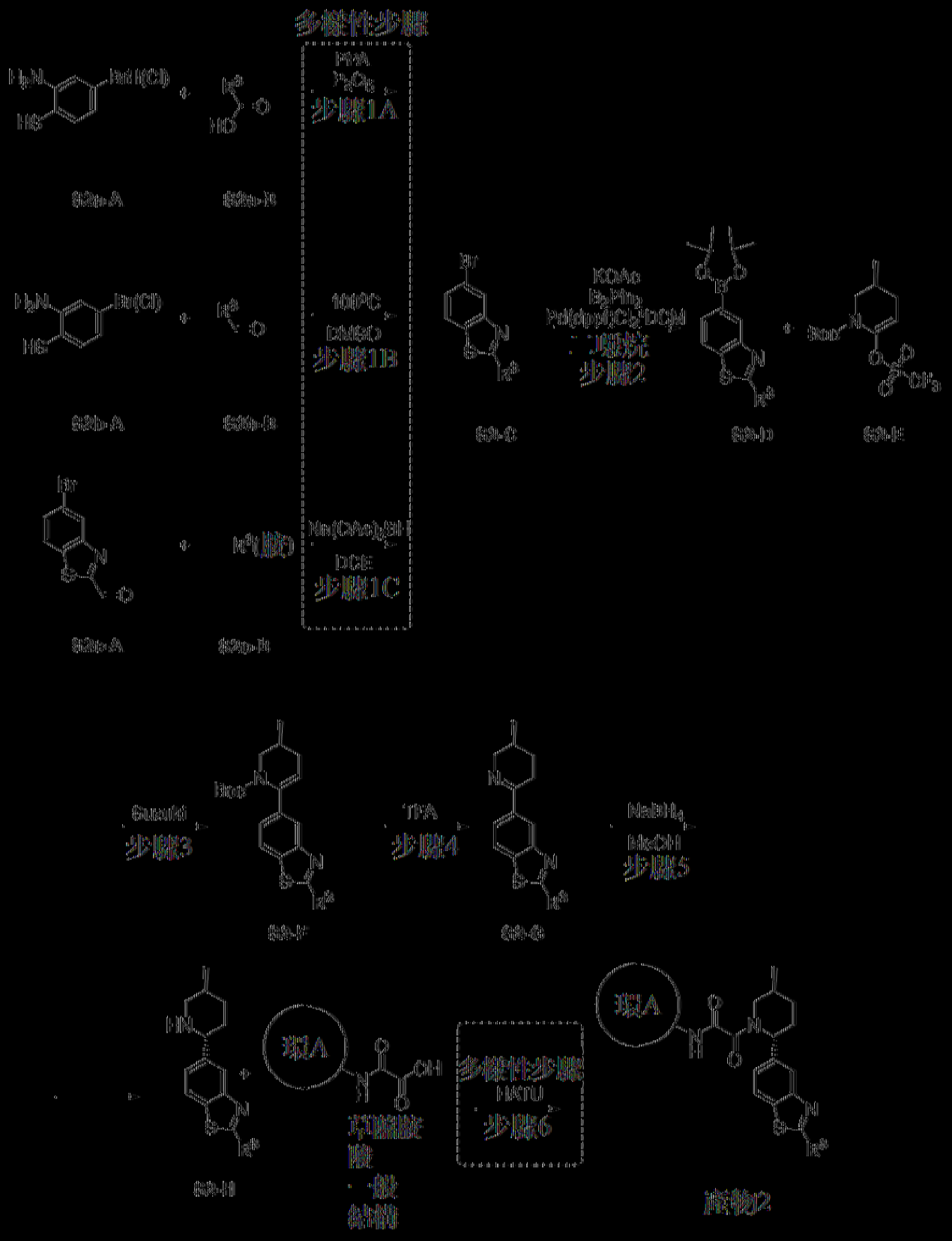
藉由一般程序流程 S1 步驟 4 製備

產率：11.3 mg (2.29 %)。

HPLC 條件：2 – 10 min 30 - 65%水-MeOH-0.1%NH_4OH；30 mL/min；裝載泵 MeOH-0.1%NH_4OH 4 mL/min；管柱 SunFire 19 * 100 mm

化合物 52：^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 – 1.04 (m, 3H), 1.30 – 1.37 (m, 1H), 1.65 – 1.72 (m, 1H), 1.84 – 2.23 (m, 9H), 2.40 – 2.42 (m, 2H), 2.53 – 2.55 (m, 2H), 3.22 – 3.24 (m, 1H), 3.43 – 4.01 (m, 1H), 5.11 – 5.57 (m, 1H), 7.03 – 7.09 (dd, 1H), 7.22 – 7.23 (d, 1H), 7.27 – 7.28 (d, 1H), 7.46 – 7.49 (d, 1H), 7.56 – 7.57 (d, 1H), 7.59 – 7.60 (d, 1H), 7.82 – 8.00 (m, 2H), 8.43 – 8.49 (dd, 1H), 10.01 – 10.04 (m, 1H), 11.03 – 11.10 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 477.2；實測值 477.2；Rt = 0.713 min。

一般流程 S2 – 環 A 及 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義



步驟 1A：S2-C之合成

[0751] 將磷酸(4當量)及7氧化-2-磷(4當量)混合在一起。將反應懸浮液在 rt 下攪拌 10 min，然後在 Ar 下添加 S2a-A (1 eq)，隨後添加 S2a-B (1.2 eq)。將溶

液在 110°C下攪拌 18 h，將其用水研磨，鹼化(NaOH，10% aq.)至 pH=10，用 DCM 萃取兩次，乾燥並在真空中蒸發，得到 S2-C。

步驟 1B：S2-C 之合成

【0752】 向經攪拌之 S2b-A (1 eq)於 DMSO 中之溶液中添加 S2b-B (1 eq)。將所得混合物在 100°C下攪拌 14 h。將反應混合物倒入冷水中並用 MTBE 萃取兩次。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 MTBE，得到 S2-C。

步驟 1C：S2-C 之合成

【0753】 向經攪拌之 S2c-A (1eq)於 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加 S2c-B (2 eq)並使其在 25°C下攪拌 2 h，添加(三乙醯氧基)硼氫化鈉(2 eq)。將反應混合物在 25°C下攪拌 16 h。完成後，蒸發反應混合物，用水淬滅並藉由 K_2CO_3 中和至 pH=10。將水相用 $CHCl_3$ 萃取兩次。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，得到 S2-C。(若使用胺鹽，則將對於每一酸當量 TEA 1.5 eq 添加到相應胺之溶液中)

步驟 2：S2-D 之合成

【0754】 將 S2-C (1 eq)、B_2Pin_2 (1.1 eq)及 KOAc (2 eq)混合於二噁烷中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (0.05 eq)。將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 14 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷洗滌兩次。蒸發溶劑，得到 S2-D。

步驟 3：S2-F 之合成

【0755】 將 S2-D (1 eq)、(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸*三級*丁酯(1.2 eq)、碳酸鈉(3 eq)一起混合於二噁烷-水混合物(3:1)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (819.86 mg，1.00 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪

拌隔夜，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE 稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (5*50 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到 S2-F。

步驟 4：S2-G 之合成

【0756】 將 S2-F (1 eq)於 TFA (15 eq)中之溶液在 rt 下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將冷水添加到殘餘物中，並將所得混合物用 DCM 萃取兩次。丟棄 DCM 層，並將水層鹼化至 pH 11。將所得混合物用 DCM 萃取兩次。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 S2-G。

步驟 5：S2-H 之合成

【0757】 將 S2-G (1 eq)溶解於 MeOH 中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 0°C。將硼氫化鈉(2 eq)分批添加到先前溶液中。在添加完成後，使反應混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。將水添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將殘餘物用水稀釋並將所得混合物用 DCM 萃取兩次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得 S2-H。

步驟 6A：產物 2 之合成

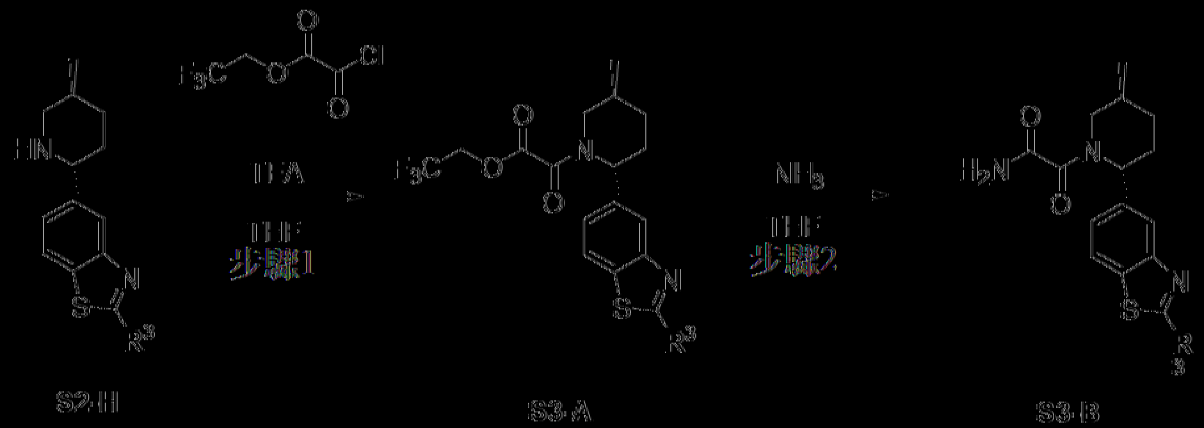
【0758】 將 S2-H (1 eq)、草醯胺酸(1 eq)及 TEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)一起混合於 DMF 中。向其中添加 HATU (1.5 eq)並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得產物 2。

步驟 6B：產物 2 之合成

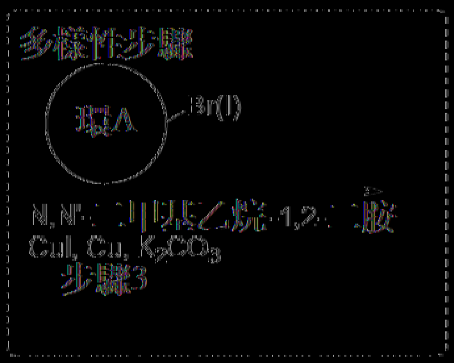
【0759】 將 DIPEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)添加到相應胺或其鹽(S2-H) (1 eq)及草醯胺酸(1 eq)於 DMF 中之溶液中。將所得混合物攪拌 5 min，隨後添加 HATU (1.1 eq)於 DMF 中之溶液。然後，將反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。在藉由 LCMS 監測到反應完成後，在減壓下濃縮所得懸浮液。對

所獲得之濾液進行HPLC (Waters SunFire C18 19*100 5 mkm管柱)(以 H_2O MeOH作為流動相)，得到純產物 2。

一般流程 S3



S2-H　　S3-A　　S3-B



產物3

S2-H 描述於流程 S2-1。

步驟 1：S3-A之合成

[0760]　將 S2-H (1 eq)及 TEA (1.1 eq)溶解於 THF 中並冷卻至 0°C，隨後在 Ar 下逐滴添加(2-氯-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 eq)。將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h 且在減壓下蒸發，得到 S3-A，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

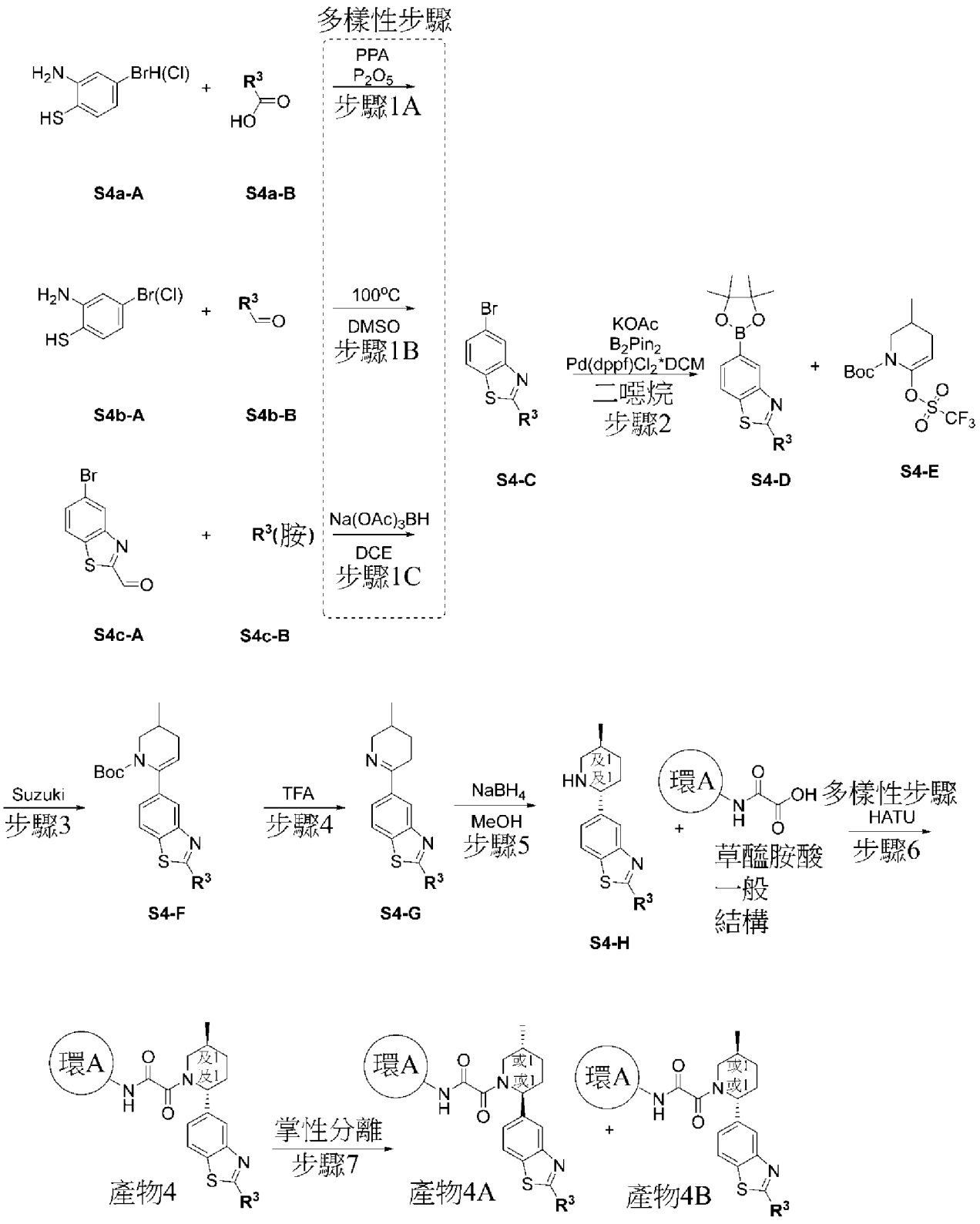
步驟 2：S3-B之合成

[0761]　在 0°C 下向 S3-A (1 eq)於 THF (10 mL)中之溶液中鼓泡氨(1 eq)達 10 min。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 18 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 S3-B，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 3A：產物 3 之合成

【0762】　在氬氣下將 S3-B (1 eq)、環 A-Br (1.1 eq)、Cu (1 eq)、CuI (1 eq)、K_2CO_3 (2 eq)及 *N,N*-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.5 eq)混合於二噁烷中，並然後在小瓶中在 95°C下隔夜攪拌達 24 h。藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得純產物 3。

一般流程 S4 – 環 A 及 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義



步驟 1A：S4-C 之合成

【0763】 將磷酸(4 當量)及五氧化二磷(4 當量)混合在一起。將反應懸浮液在 rt 下攪拌 10 min，然後在 Ar 下添加 S4a-A (1 eq)，隨後添加 S4a-B (1.2 eq)。將溶液在 110°C下攪拌 18 h，將其用水研磨，鹼化(NaOH，10% aq.)至 pH=10，用 DCM

萃取兩次，乾燥並在真空中蒸發，得到 S4-C。

步驟 1B：S4-C 之合成

【0764】 向經攪拌之 S4b-A (1 eq)於 DMSO 中之溶液中添加 S4b-B (1 eq)。將所得混合物在 100°C下攪拌 14 h。將反應混合物倒入冷水中並用 MTBE 萃取兩次。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 MTBE，得到 S4-C。

步驟 1C：S4-C 之合成

【0765】 向經攪拌之 S4c-A (1eq)於 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加 S4c-B (2 eq)並使其在 25°C下攪拌 2 h，添加(三乙醯氧基)硼氫化鈉(2 eq)。將反應混合物在 25°C下攪拌 16 h。完成後，蒸發反應混合物，用水淬滅並藉由 K_2CO_3 中和至 pH=10。將水相用 $CHCl_3$ 萃取兩次。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，得到 S4-C。(若使用胺鹽，則將對於每一酸當量 TEA 1.5 eq 添加到相應胺之溶液中)

步驟 2：S4-D 之合成

【0766】 將 S4-C (1 eq)、B_2Pin_2 (1.1 eq)及 KOAc (2 eq)混合於二噁烷中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 Pd(dppf)Cl_2*DCM (0.05 eq)。將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 14 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷洗滌兩次。蒸發溶劑，得到 S4-D。

步驟 3：S4-F 之合成

【0767】 將 S4-D (1 eq)、3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 eq)、碳酸鈉(3 eq)一起混合於二噁烷-水混合物(3:1)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl_2*DCM (819.86 mg，1.00 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌隔夜，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE 稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物溶解後，

添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (5*50 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到 S4-F。

步驟 4：S4-G 之合成

【0768】 將 S4-F (1 eq)於 TFA (15 eq)中之溶液在 rt 下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將冷水添加到殘餘物中，並將所得混合物用 DCM 萃取兩次。丟棄 DCM 層，並將水層鹼化至 pH 11。將所得混合物用 DCM 萃取兩次。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 S4-G。

步驟 5：S4-H 之合成

【0769】 將 S4-G (1 eq)溶解於 MeOH 中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 0℃。將硼氫化鈉(2 eq)分批添加到先前溶液中。在添加完成後，使反應混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。將水添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將殘餘物用水稀釋並將所得混合物用 DCM 萃取兩次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得 S4-H。

步驟 6A：產物 4 之合成

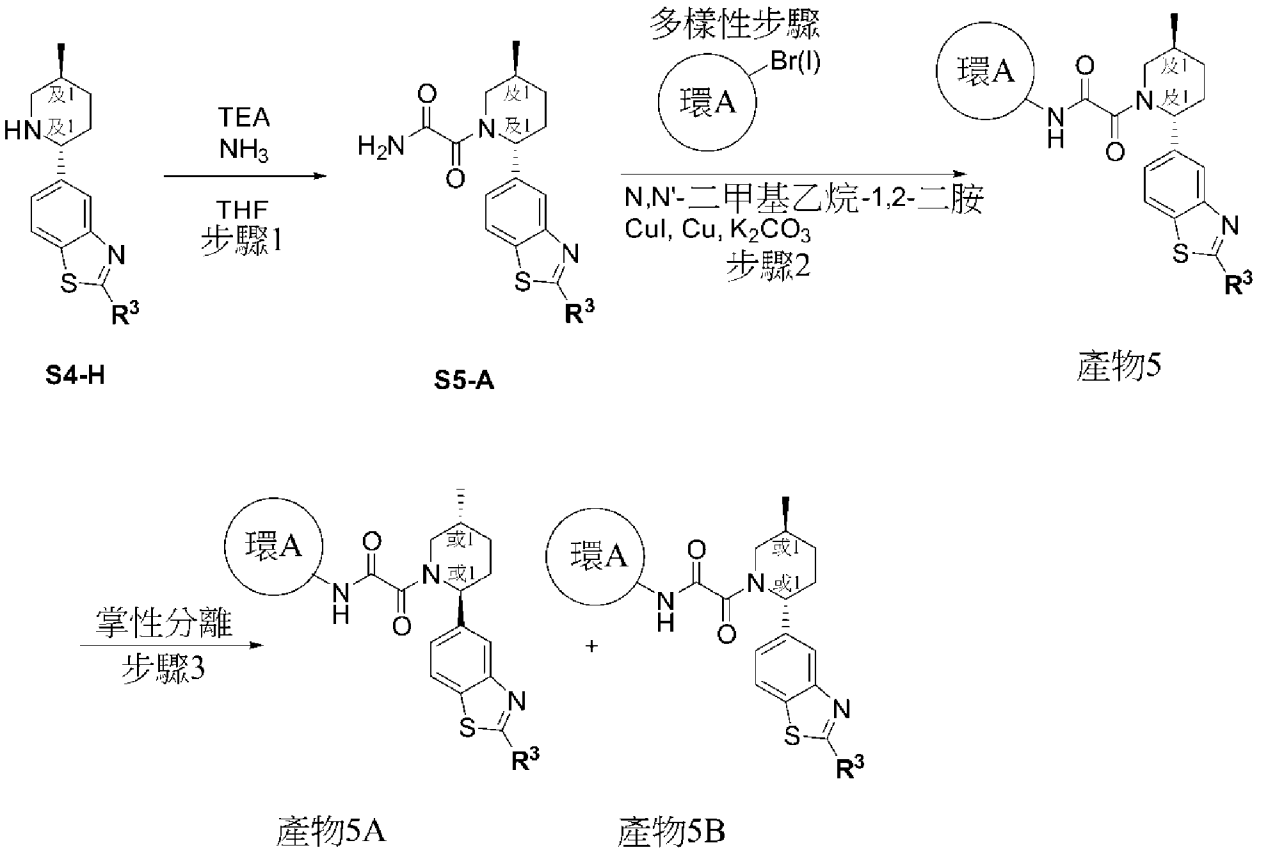
【0770】 將 S4-H (1 eq)、草醯胺酸(1 eq)及 TEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)一起混合於 DMF 中。向其中添加 HATU (1.5 eq)並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得產物 4。

步驟 6B：產物 4 之合成

【0771】 將 DIPEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)添加到相應胺或其鹽(S4-H) (1 eq)及草醯胺酸(1 eq)於 DMF 中之溶液中。將所得混合物攪拌 5 min，隨後添加 HATU (1.1 eq)於 DMF 中之溶液。然後，將反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。在藉由 LCMS 監測到反應完成後，在減壓下濃縮所得懸浮液。對所獲得之濾液進行 HPLC (Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 管柱且以 H_2O-MeOH

作為流動相)，得到純產物產物 4。

一般流程 S5 – 環 A 及 R^3 如本文所述之任何實施例中所定義



步驟 1：S5-A 之合成

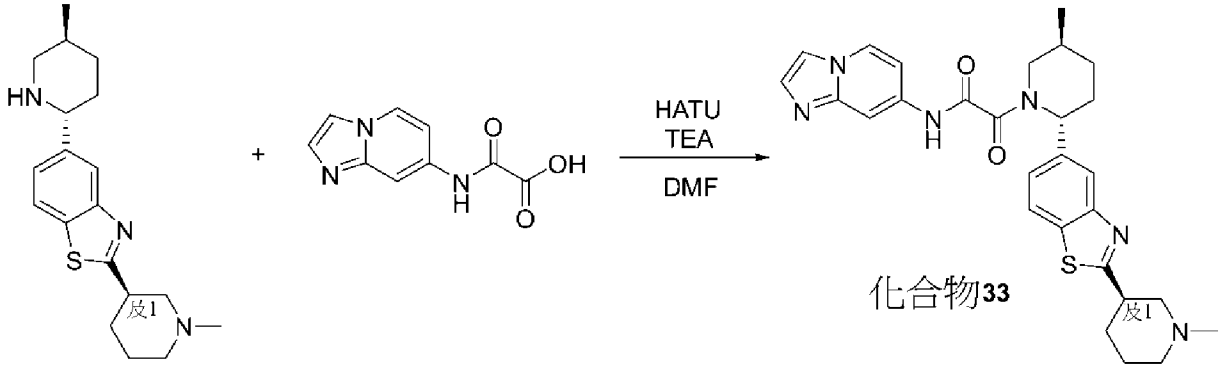
***S4-H** 描述於流程 S4 中。*

【0772】 在 0°C下在氬氣下向 S4-H (1 eq)及 TEA (1.2 eq)於 THF 中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 eq)。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 5 h，然後添加銨(20 eq)。將所得溶液在 20°C下攪拌 5 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 S5-A。

步驟 2A：產物 5 之合成

【0773】 在氬氣下將 S5-A (1 eq)、R_3Br (1 eq)、Cu (0.1 eq)、CuI (1 eq)、K_2CO_3 (2 eq)及 *N,N*-二甲基乙二胺(0.1 eq)混合於甲苯中，並然後在 100°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾此混合物並在真空中蒸發甲苯。藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得純產物產物 5。

實例 2. *N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 33)之合成



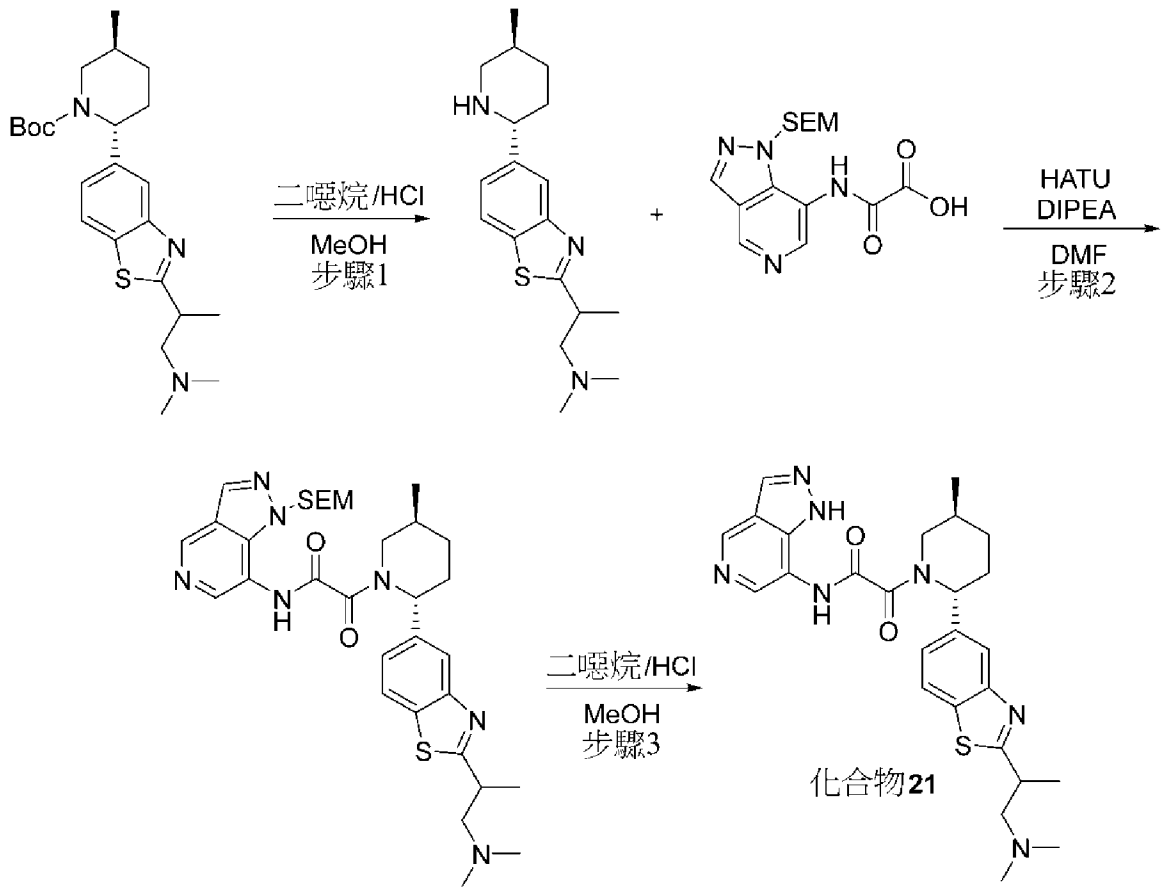
【0774】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(rac-(R)-1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]噻唑之合成係在實例35 中給出。*

【0775】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：58 mg (51.86%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-100%水-MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 33：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 11.17 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 516.2；實測值 517.2；Rt = 2.032 min。

實例 3. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 21)之合成



步驟 1：*N,N*-二甲基-2-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

【0776】 在 25℃下將(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(1S)-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.55 g，1.32 mmol)在 MeOH (10 mL)及二噁烷/HCl (5 mL)中攪拌 16 h。完成後，蒸發反應混合物，將粗產物用水(20 mL)淬滅並藉由 $NaHCO_3$ 中和至 pH=8。將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。分離 *N,N*-二甲基-2-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.4 g，1.26 mmol，95.66%產率)。

【0777】 在 HCl 脫保護步驟期間由於完全外消旋而獲得呈外消旋物形式之化合物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 317.2；實測值 318.2；Rt = 2.652 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

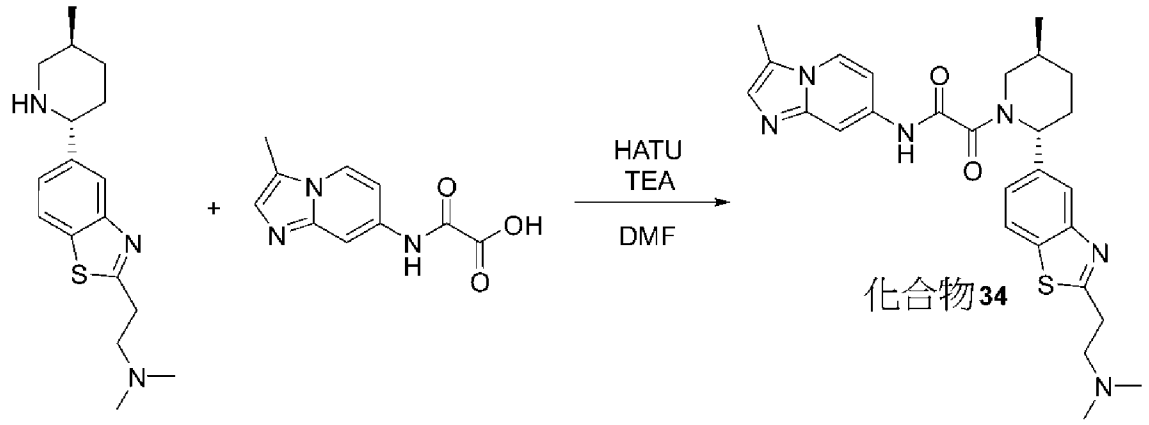
【0778】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 製備。產率：100 mg 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 635.2；實測值 636.2；Rt = 1.294 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 21)之合成

【0779】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(100 mg，157.26 μmol)於 MeOH (5 mL)及二噁烷/HCl (5 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由反相 HPLC 層析(裝置(流動相，管柱)：系統 5-5-40% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.2%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 目標質量 505 管柱：Chromatorex 18 SMB 100-5T 100x19mm 5um)純化所獲得之粗產物，得到產物 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(25.3 mg，31.81%產率)。在純化後，進行鏡像異構物過量之分析，獲得 ee=0 之結果。

化合物 21： ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 – 1.13 (m, 3H), 1.43 – 1.47 (m, 3H), 1.65 – 1.75 (m, 1H), 1.84 – 2.00 (m, 1H), 2.12 – 2.35 (m, 2H), 2.83 – 2.87 (m, 6H), 2.89 – 2.97 (m, 1H), 3.69 – 3.80 (m, 2H), 3.89 – 4.12 (m, 2H), 5.40 – 5.78 (m, 1H), 7.47 – 7.53 (m, 1H), 7.93 – 8.02 (m, 1H), 8.09 – 8.19 (m, 1H), 8.67 – 8.79 (m, 1H), 8.84 – 8.99 (m, 1H), 9.34 – 9.47 (m, 1H), 9.47 – 9.56 (m, 1H), 11.66 – 12.06 (m, 1H), 14.37 (br s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 506.2；Rt = 2.097 min。

實例 4. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(3-甲基咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 34)之合成



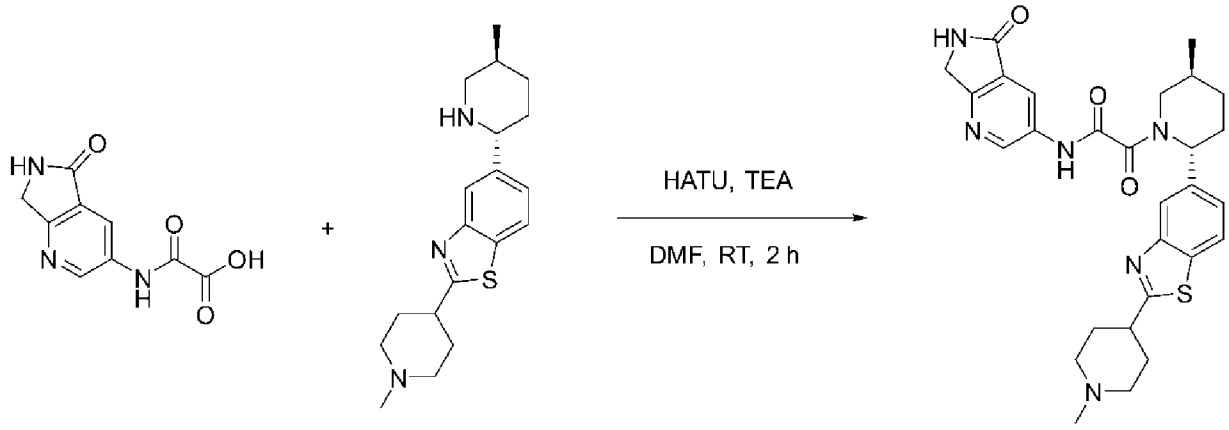
【0780】 *N,N-二甲基-2-[5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]乙胺之合成係在中間物 1 中給出。*

【0781】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 34 製備。產率：99 mg (29.77%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-5 min 40-85%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 34：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 7H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 11.11 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 505.2；Rt = 1.793 min。

實例 5. 2-側氧基-N-(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 87)之合成



化合物**87**

【0782】 *胺 5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 2 中給出。*

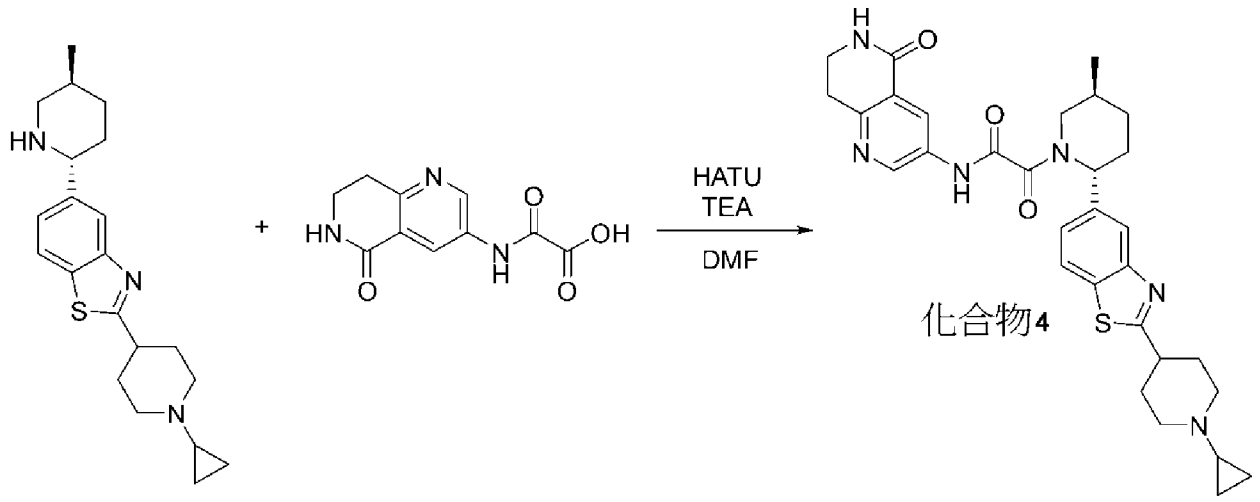
【0783】 *2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸之合成係在中間物 35 中給出。*

【0784】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：8.0 mg (3.32%)。

HPLC 條件：30 - 80% 0 - 5 min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30 ml/min (裝載泵 4 ml/min 甲醇) 目標質量 532.67 管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um。

化合物 87：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.07 (m, 3H), 1.31 – 1.40 (m, 1H), 1.70 – 1.92 (m, 4H), 2.00 – 2.11 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.28 – 2.34 (m, 1H), 2.79 – 2.86 (m, 2H), 2.88 – 3.09 (m, 2H), 3.51 – 4.04 (m, 1H), 4.30 – 4.42 (m, 2H), 5.30 – 5.75 (m, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 1H), 7.86 – 7.91 (m, 1H), 7.99 – 8.10 (m, 1H), 8.24 – 8.42 (m, 1H), 8.77 – 8.84 (m, 1H), 8.84 – 8.96 (m, 1H), 11.19 – 11.54 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 533.2；實測值 533.2；Rt = 2.404 min。

實例 6. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-環丙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)乙醯胺(化合物 4)之合成



【0785】 *2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 3 中給出。*

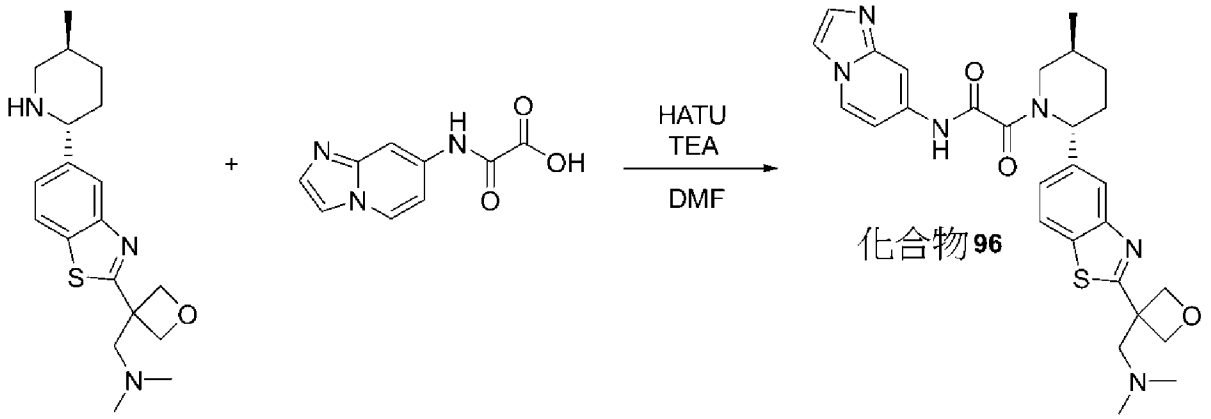
【0786】 *2-側氧基-2-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基)乙酸之合成係在中間物 36 中給出。*

【0787】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：23 mg (9.07%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 40-40-80%水-MeOH+0.1%NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 4：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.23 – 0.36 (m, 2H), 0.36 – 0.46 (m, 2H), 0.97 – 1.09 (m, 3H), 1.30 – 1.43 (m, 1H), 1.59 – 1.64 (m, 1H), 1.65 – 1.79 (m, 3H), 1.83 – 1.97 (m, 1H), 2.00 – 2.24 (m, 3H), 2.27 – 2.37 (m, 3H), 2.84 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 3.04 (m, 3H), 3.06 – 3.15 (m, 1H), 3.39 – 3.46 (m, 2H), 3.50 – 4.06 (m, 1H), 5.20 – 5.77 (m, 1H), 7.29 – 7.45 (m, 1H), 7.84 – 7.89 (m, 1H), 8.00 – 8.08 (m, 1H), 8.08 – 8.16 (m, 1H), 8.36 – 8.56 (m, 1H), 8.74 – 9.02 (m, 1H), 11.13 – 11.32 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 572.2；實測值 573.2；Rt = 2.623 min。

實例 7. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 96)之合成



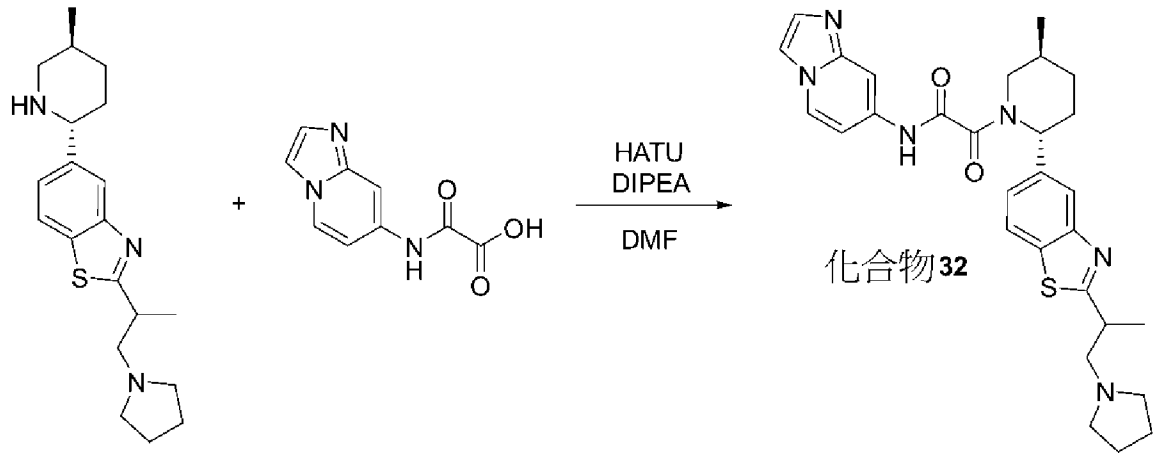
【0788】 *N,N-二甲基-1-(3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)氧咀-3-基)甲胺之合成係在中間物 4 中給出。*

【0789】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：31.6 mg (13.66%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-5 min 20-60%水-MeCN+0.1%NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 96：^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.02 – 1.09 (m, 3H), 1.31 – 1.44 (m, 1H), 1.70 – 1.78 (m, 1H), 1.85 – 1.95 (m, 1H), 2.05 – 2.10 (m, 6H), 2.10 – 2.36 (m, 3H), 2.88 – 3.39 (m, 3H), 3.48 – 4.09 (m, 1H), 4.70 – 4.98 (m, 4H), 5.29 – 5.75 (m, 1H), 7.00 – 7.12 (m, 1H), 7.38 – 7.51 (m, 2H), 7.79 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.97 (m, 1H), 7.97 – 8.04 (m, 1H), 8.04 – 8.13 (m, 1H), 8.40 – 8.52 (m, 1H), 11.05 – 11.27 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 532.2；實測值 533.2；Rt = 2.117 min。

實例 8. *N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 32)之合成

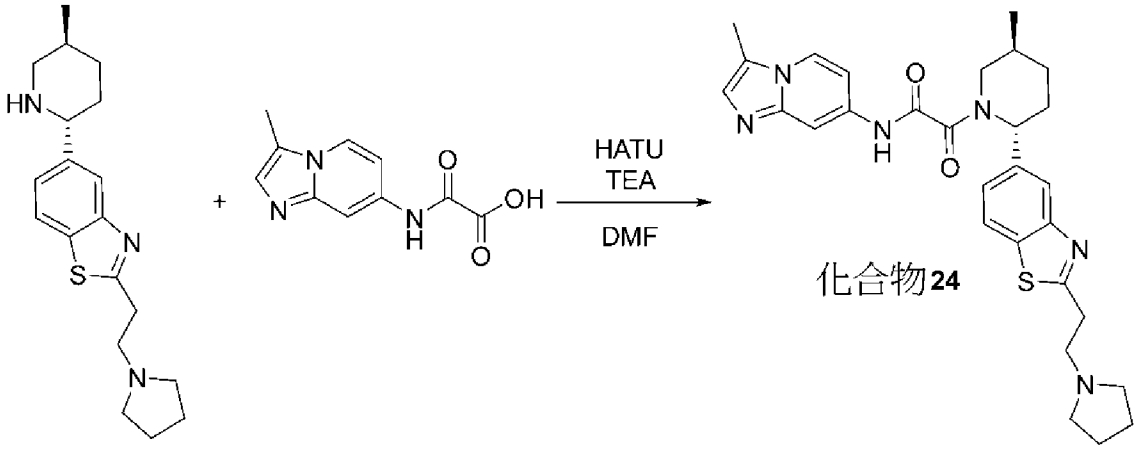


【0790】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在實例22中給出。*

【0791】 將5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑(198.83 mg，578.80 μmol)、2-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(118.75 mg，578.80 μmol)及DIPEA (224.42 mg，1.74 mmol，302.45 μL)溶解於DMF (8 mL)中並攪拌5 min。然後將HATU (286.10 mg，752.44 μmol)添加到反應混合物中並將反應物在25°C下攪拌12 h。在完成後，在減壓下蒸發溶劑並藉由HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統60-60-75% 0-1-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵4ml/min MeOH) 管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到*N*-咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(85.9 mg，161.87 μmol，27.96%)。

化合物32：^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.66 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.52 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 5.50 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.96 (m, 4H), 8.46 (m, 1H), 11.14 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值530.2；實測值531.2；Rt = 2.120 min。

實例9. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-*N*-(3-甲基咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物24)之合成



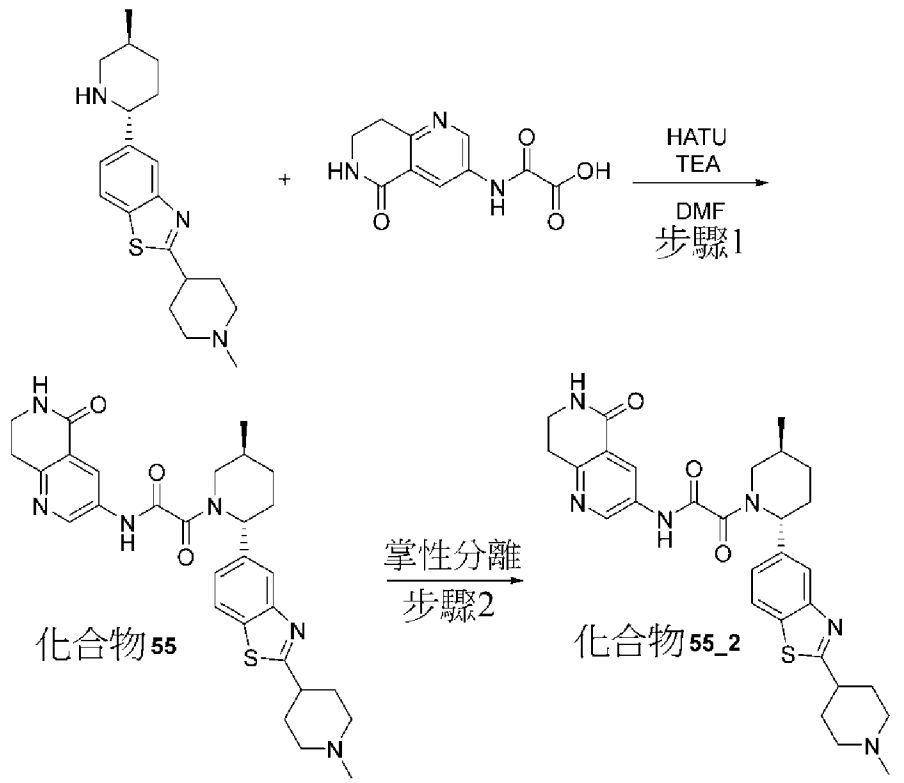
【0792】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 23 中給出。*

【0793】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：26.6 mg (14.68%)，使用中間物 34。

HPLC 條件：管柱：XBridge 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 40-40-65%水-MeCN+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 24：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.08 (m, 3H), 1.31 – 1.42 (m, 1H), 1.65 – 1.75 (m, 5H), 1.81 – 1.95 (m, 1H), 2.06 – 2.23 (m, 1H), 2.24 – 2.36 (m, 1H), 2.37 – 2.43 (m, 3H), 2.50 – 2.54 (m, 4H), 2.79 – 3.12 (m, 3H), 3.22 – 3.26 (m, 2H), 3.49 – 4.03 (m, 1H), 5.27 – 5.75 (m, 1H), 7.05 – 7.21 (m, 1H), 7.23 – 7.31 (m, 1H), 7.33 – 7.42 (m, 1H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.99 (m, 1H), 8.00 – 8.08 (m, 1H), 8.13 – 8.26 (m, 1H), 10.95 – 11.20 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 530.2；實測值 531.2；Rt = 1.654 min。

實例 10. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)乙醯胺(化合物 55)之合成



【0794】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物2中給出。*

步驟1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)乙醯胺之合成

【0795】 藉由一般程序流程S2步驟6A製備。產率：100 mg (54.79%)，使用中間物36。

HPLC條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-5 min 45-45-100% 水-MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

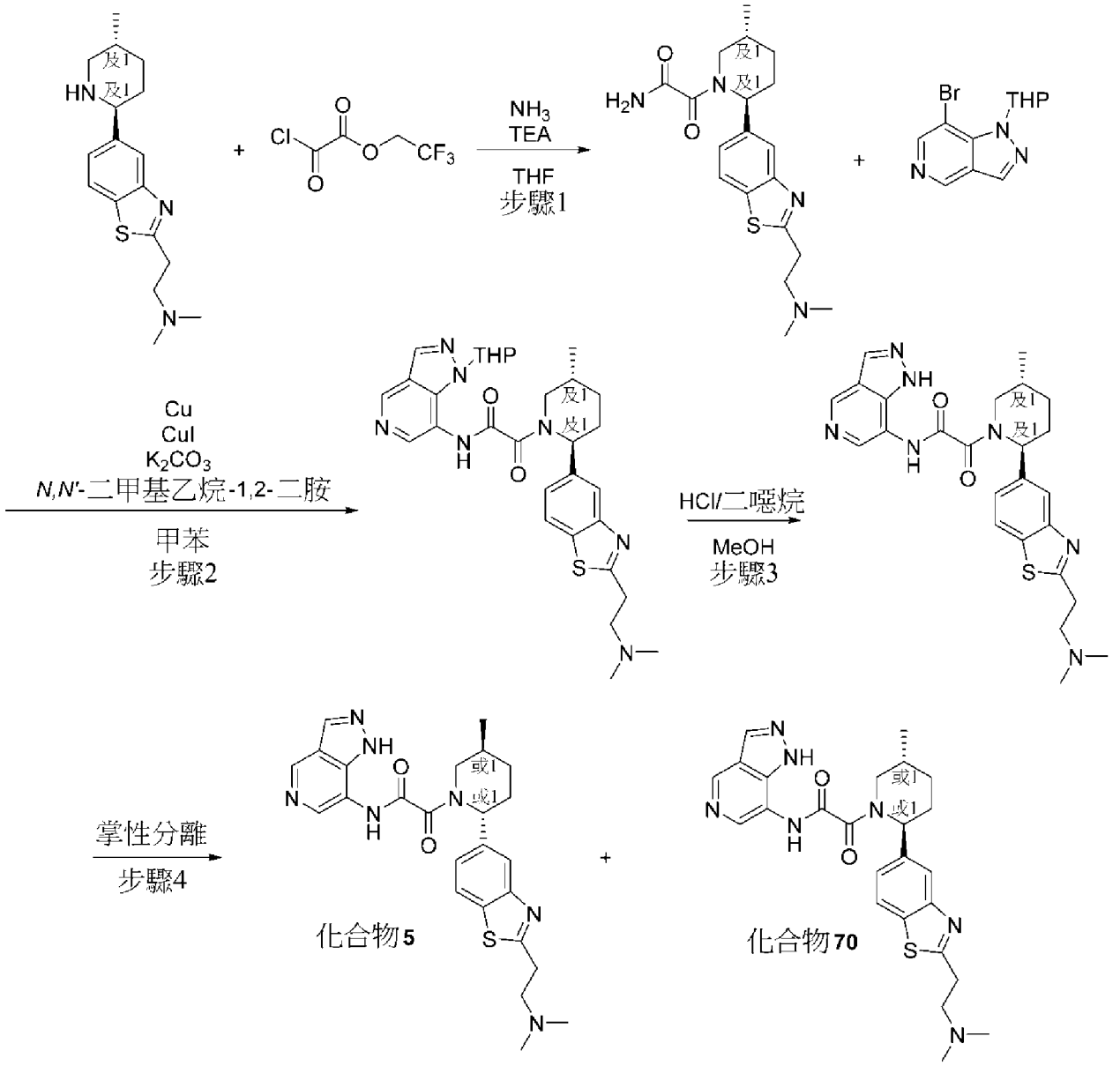
化合物55：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 – 1.07 (m, 3H), 1.31 – 1.40 (m, 1H), 1.69 – 1.94 (m, 4H), 1.98 – 2.15 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.94 – 3.02 (m, 2H), 3.03 – 3.08 (m, 1H), 3.31 – 3.46 (m, 3H), 3.48 – 4.05 (m, 1H), 5.26 – 5.73 (m, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 1H), 7.87 – 7.91 (m, 1H), 8.01 – 8.09 (m, 1H), 8.09 – 8.17 (m, 1H), 8.38 – 8.52 (m, 1H), 8.74 – 8.85 (m, 1H), 11.10 – 11.34 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 546.2；實測值 547.2；Rt = 2.591 min。

步驟 2：掌性分離(化合物 55)

【0796】　藉由掌性HPLC純化2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(5-側氧基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-3-基)乙醯胺(90 mg，164.63 μmol)：(管柱：Chiralcel OD-H (250 * 30 mm，5 mkm)，已烷-IPA-MeOH，50-25-25. 流速：25 mL/min)，獲得 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(5-側氧基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-3-基)乙醯胺(72 mg，131.70 μmol，80.00%產率)。化合物 55_2 之保留時間在分析條件(管柱：OD-H，已烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下 21.44 min。

化合物 55_2：保留時間：21.44 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.05 (m, 3H), 1.32 – 1.40 (m, 2H), 1.70 – 1.91 (m, 4H), 2.07 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.30 – 2.37 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.94 – 3.07 (m, 3H), 3.39 – 4.04 (m, 4H), 5.28 – 5.71 (m, 1H), 7.36 – 7.42 (m, 1H), 7.88 – 7.90 (m, 1H), 8.03 – 8.15 (m, 2H), 8.40 – 8.51 (d, 1H), 8.76 – 8.84 (d, 1H), 11.17 – 11.28 (d, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 546.2；實測值 547.2；Rt = 2.231 min。

實例 11.　2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 70 及化合物 5)之合成



【0797】 *rac-N,N-二甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙胺之合成係在中間物 24 中給出。*

步驟 1：*rac*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0798】 藉由一般程序流程 S5 步驟 1 製備。產率：0.7 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 374.2；實測值 375.2；Rt = 0.777 min。

**步驟 2：*rac*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之

合成

【0799】 藉由一般程序流程 S5 步驟 2A 製備。產率：90 mg (23.42%)。**HPLC 條件：**管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 25-25-60%水-MeCN+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 575.2；實測值 576.2；Rt = 2.357 min。

步驟 3：2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0800】 在 21°C下向 2-[2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.09 g，156.33 μmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 5 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (40-40-80% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1,% NH_4OH 流速：30ml/min；管柱：YMC Triart C18 100x20mm 5um)，得到 2-[2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.05 g，101.71 μmol，65.06%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 1.380 min。

步驟 4：掌性分離(化合物 70 及化合物 5)

【0801】 對外消旋 2-[2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(47.20 mg，96.01 μmol)進行掌性分離(管柱：ChiralArt YMC (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：IPA-MeOH，50-50 流速：10 mL/min)，獲得 *rel*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)及 *Rel*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺

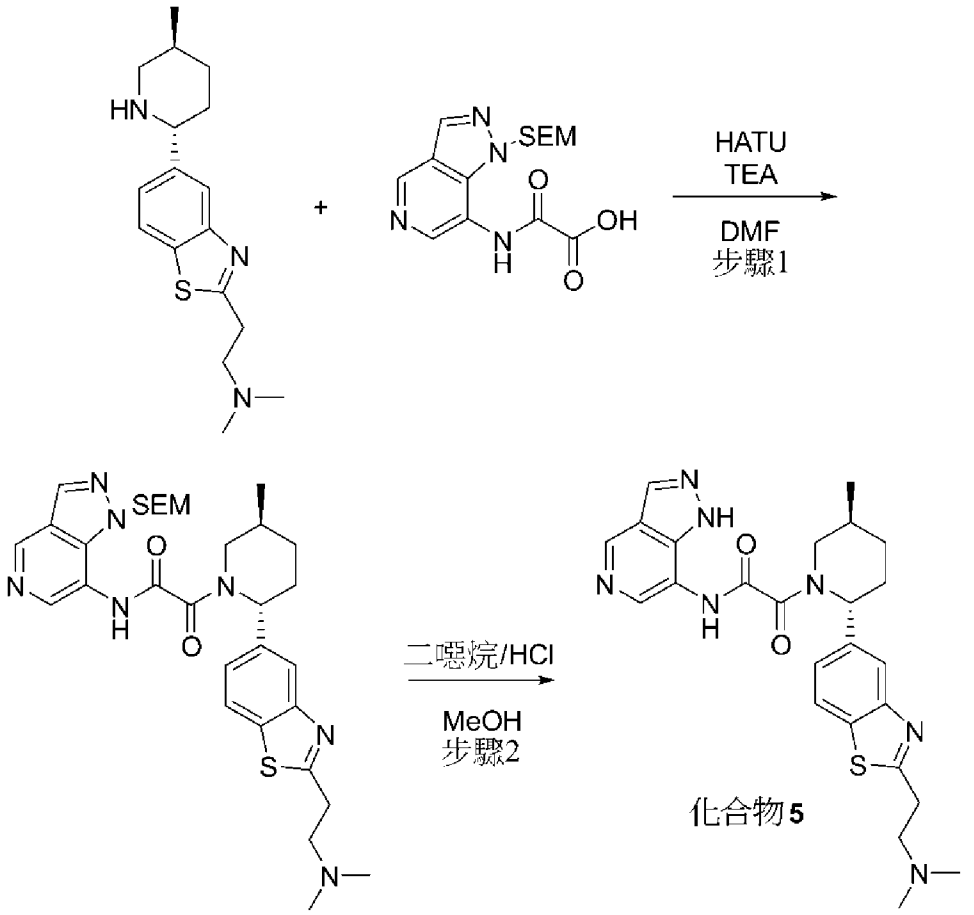
(0.01966 g，39.99 μmol，41.65%產率)。

【0802】　在分析條件(管柱：IC，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 70 之保留時間 33.69 min 且化合物 5 之保留時間 50.94 min。

化合物 70：保留時間：33.69 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.09 (m, 3H), 1.31 – 1.45 (m, 1H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.09 – 2.21 (m, 7H), 2.23 – 2.35 (m, 1H), 2.67 – 2.70 (m, 2H), 2.87 – 3.25 (m, 3H), 3.76 – 4.13 (m, 1H), 5.55 – 5.89 (m, 1H), 7.33 – 7.46 (m, 1H), 7.86 – 7.91 (m, 1H), 7.97 – 8.08 (m, 1H), 8.28 – 8.37 (m, 1H), 8.41 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 8.98 (m, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt＝0.805 min。

化合物 5：保留時間：50.94 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.09 (m, 3H), 1.31 – 1.45 (m, 1H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.09 – 2.21 (m, 7H), 2.23 – 2.35 (m, 1H), 2.67 – 2.70 (m, 2H), 2.87 – 3.25 (m, 3H), 3.76 – 4.13 (m, 1H), 5.55 – 5.89 (m, 1H), 7.33 – 7.46 (m, 1H), 7.86 – 7.91 (m, 1H), 7.97 – 8.08 (m, 1H), 8.28 – 8.37 (m, 1H), 8.41 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 8.98 (m, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt＝0.807 min。

實例 12.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 5)之替代性合成



【0803】 *N,N-二甲基-2-[5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]乙胺之合成係在中間物 1 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0804】 在 rt 下將 HATU (576.36 mg，1.52 mmol)分批添加到 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (487.78 mg，1.45 mmol)、*N,N*-二甲基-2-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]乙胺(400 mg，1.32 mmol)及 TEA (800.28 mg，7.91 mmol，1.10 mL)於 DMF (10.05 mL)中之懸浮液中。將澄清溶液在 20°C下攪拌 12 h 並在真空中蒸發溶劑。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；35-70% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-

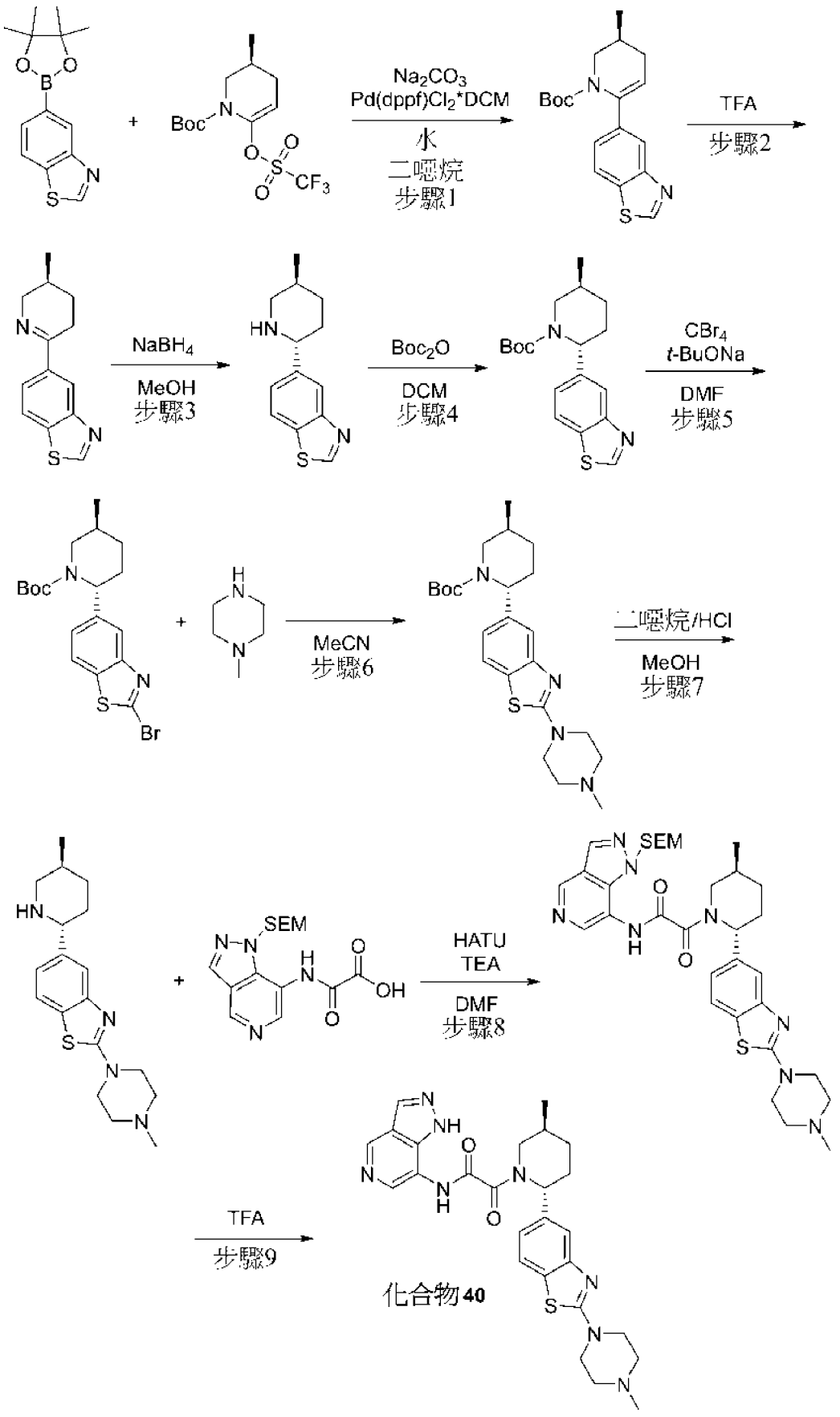
2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基 乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(460 mg，739.71 μmol，56.12%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 621.2；實測值 622.2；Rt = 3.367 min。

步驟 2：*N*-(6-胺基-5-乙基吡啶-3-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 5)之合成

【0805】 在 21°C下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(460 mg，739.71 μmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0 M 於二噁烷中之溶液(2.70 g，7.40 mmol，3.37 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 3 天。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；40-90% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，然後藉由掌性 HPLC (X-Bridge C18 (100*19，5 mkm)，H_2O-MeCN-NH_4HCO_3(0.1%)，45-65，30 ml/min)純化殘餘物，得到化合物 5 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(73 mg，148.49 μmol，20.07%產率)。

化合物 5： ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 – 1.11 (m, 3H), 1.32 – 1.45 (m, 1H), 1.68 – 1.82 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.06 – 2.19 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.28 – 2.36 (m, 1H), 2.65 – 2.74 (m, 2H), 2.85 – 3.26 (m, 3H), 3.76 – 4.19 (m, 1H), 5.56 – 5.85 (m, 1H), 7.29 – 7.44 (m, 1H), 7.84 – 7.96 (m, 1H), 7.98 – 8.13 (m, 1H), 8.26 – 8.41 (m, 1H), 8.41 – 8.55 (m, 1H), 8.86 – 9.03 (m, 1H), 10.85 – 11.37 (m, 1H), 12.76 – 13.43 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 2.754 min。

實例 13. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 40)之合成



步驟 1：(*S*)-6-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合

成

【0806】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3 g (45.56%)。

CC 條件：藉由矽膠使用己烷/MTBE 作為溶析液混合物純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 1.635 min。

步驟 2：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0807】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：2 g (95.77%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 229.2；實測值 230.2；Rt = 0.783 min。

步驟 3：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0808】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：2 g (99.13%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 231.2；實測值 232.2；Rt = 0.795 min。

步驟 4：(*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【0809】　在 25°C下將二碳酸二三級丁酯(493.15 mg，2.26 mmol，518.56 μL)一次性添加到經攪拌之 5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(0.5 g，2.15 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(800 mg，粗製物)，其在靜置時結晶，得到棕色固體。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 332.2；實測值 333.2；Rt = 3.995 min。

步驟 5：(*2R,5S*)-2-(2-溴苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【0810】　在 25°C下將三級丁醇鈉(563.68 mg，5.87 mmol)一次性添加到經攪拌之(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(650 mg，1.96 mmol)及四溴化碳(778.05 mg，2.35 mmol，227.50 μL)於 DMF (10 mL)中之溶液中(輕微放熱反應)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h，然後用水(15 ml)稀釋並用 MTBE (3*15 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用水(2*5 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色固體之(*2R,5S*)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-

哌啶-1-羧酸三級丁酯(750 mg，1.82 mmol，93.25%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 412.2；Rt = 4.734 min。

步驟 6：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【0811】 在 25°C下將 1-甲基哌嗪(852.22 mg，8.51 mmol，943.77 μL)一次性添加到(*2R,5S*)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(700 mg，1.70 mmol)於 MeCN (20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 70°C下攪拌 8 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11 並用 DCM (2*25 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色固體之(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(750 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 430.2；實測值 431.2；Rt = 3.638 min。

步驟 7：2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑)之合成

【0812】 將氯化氫 4.0 M 於二噁烷中之溶液(31.50 g，120.09 mmol，39.38 mL，13.9%純度)一次性添加到經攪拌之(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(775.25 mg，1.80 mmol)於 MeOH (25.01 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發至乾燥，得到呈棕色固體之粗製物 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(900 mg，粗製物，3HCl)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 0.544 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0813】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 37 製備。產率：15 mg

(3.89%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 60-60-80%水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

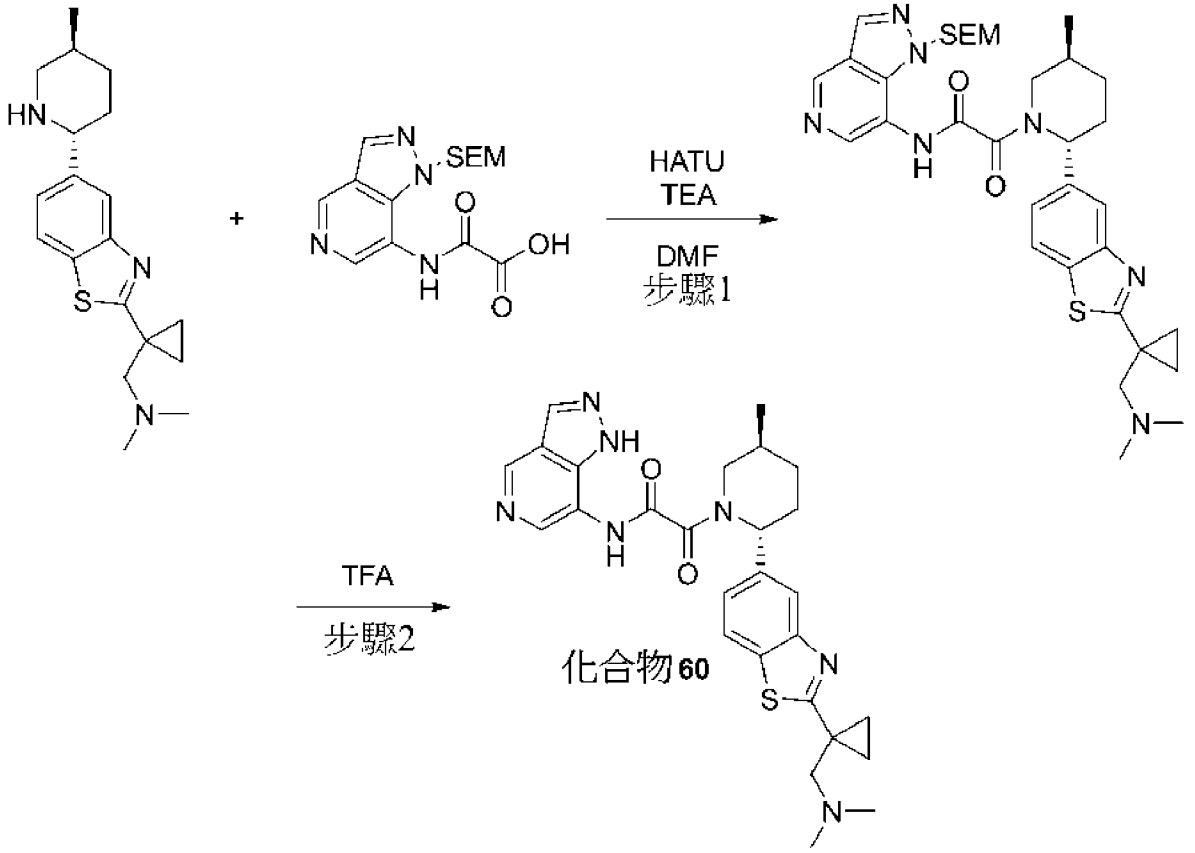
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 648.2；實測值 649.2；Rt = 2.771 min。

步驟 9：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 40)之合成

【0814】　將 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(15 mg，23.12 μmol)於 TFA (1 g，8.77 mmol，675.68 μL)中之溶液在 25℃下攪拌 3 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 40-90% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 518.65 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(3 mg，5.78 μmol，25.02%產率)。

化合物 40：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 – 1.12 (m, 3H), 1.29 – 1.43 (m, 1H), 1.68 – 1.79 (m, 1H), 1.82 – 1.96 (m, 1H), 2.07 – 2.34 (m, 6H), 2.40 – 2.43 (m, 4H), 2.81 – 3.01 (m, 1H), 3.52 – 3.57 (m, 4H), 3.73 – 4.09 (m, 1H), 5.44 – 5.71 (m, 1H), 7.04 – 7.13 (m, 1H), 7.39 – 7.47 (m, 1H), 7.69 – 7.80 (m, 1H), 8.27 – 8.36 (m, 1H), 8.40 – 8.55 (m, 1H), 8.85 – 8.95 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 518.2；實測值 519.2；Rt = 1.604 min。

實例 14.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 60)之合成



【0815】 *N,N-二甲基-1-(1-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)環丙基)甲胺之合成係在中間物 5 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 37 製備。產率：268 mg (27.26%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 65-65-90% 水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 647.2；實測值 648.2；Rt = 3.742 min。

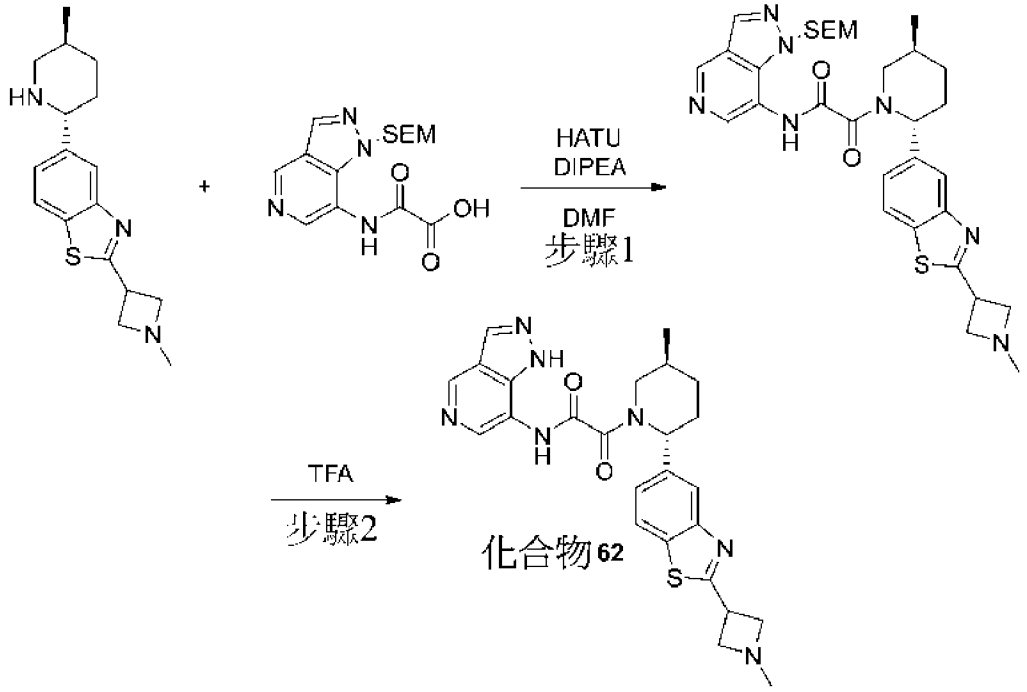
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 60)之合成

【0816】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-

7-基]乙醯胺(268 mg，413.64 μmol)於 TFA (5.92 g，51.92 mmol，4 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 15 h。等分試樣之 LCMS 顯示完全 SEM-脫保護。將反應混合物在真空中濃縮，藉由反相 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：40-90% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH))純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之化合物 60 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-[(二甲基胺基)甲基]環丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(149 mg，287.84 μmol，69.59%產率)。

化合物 60：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.30 (m, 7H), 2.75 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.03 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 1.721 min。

實例 15. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 62)之合成



【0817】 *2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成*

係在中間物 6 中給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成 藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 使用中間物 37 製備。產率：440 mg (61.14%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 50-85%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 619.2；實測值 620.2；Rt = 2.979 min。

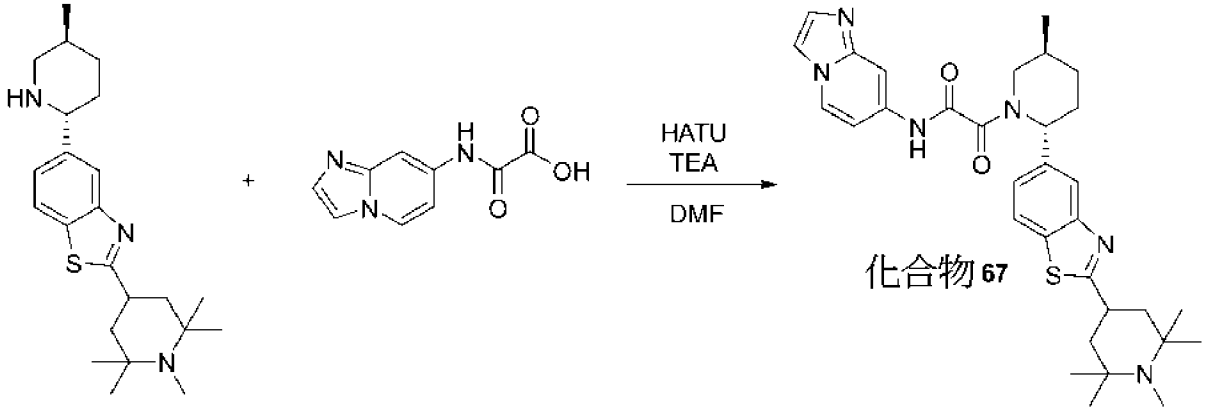
步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 62)之合成

【0818】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.46 g，742.11 μmol)溶解於 TFA (2.54 g，22.26 mmol，1.72 mL)中並在 25℃下攪拌 8 h。將反應混合物濃縮，溶解於 MeOH (1 mL)中，用 TEA (0.5 mL)淬滅，蒸發揮發物並將殘餘物提交至 HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5um 130A；流動相：20-20-70% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.325 g，663.82 μmol，89.45%產率)。

化合物 62：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.80 (m, 4H), 3.97 (m, 3H), 4.40 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 11.18 (m, 1H), 13.10 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 489.2；實測值 490.2；Rt = 1.950 min。

實例 16. *N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基

哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 67)之合成

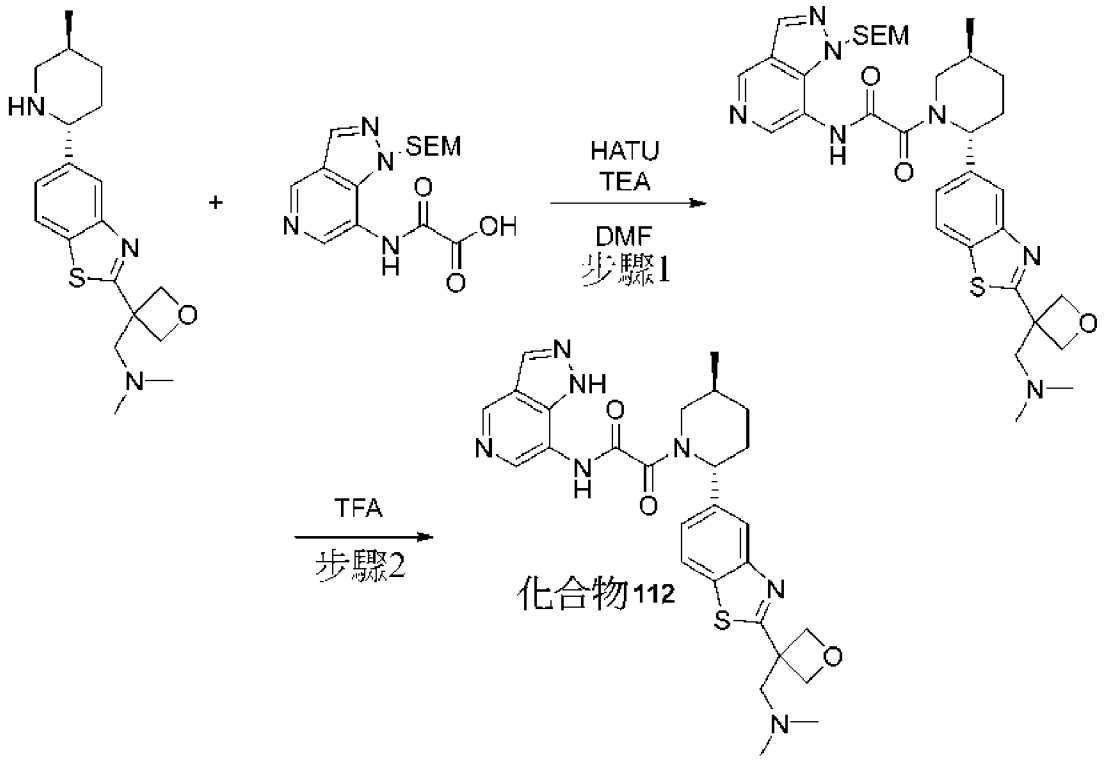


【0819】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 7 中給出。*

【0820】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：64.3 mg (28.86%)。**HPLC 條件**：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 60-60-80%水-MeOH+0.1%NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 67：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.06 (m, 3H), 1.06 – 1.09 (m, 6H), 1.11 – 1.14 (m, 6H), 1.30 – 1.43 (m, 1H), 1.58 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.77 (m, 1H), 1.84 – 1.99 (m, 3H), 2.05 – 2.19 (m, 1H), 2.20 – 2.23 (m, 3H), 2.28 – 2.36 (m, 1H), 2.87 – 2.91 (m, 0.3H), 3.32 – 3.34 (m, 0.7H), 3.45 – 4.05 (m, 2H), 5.24 – 5.77 (m, 1H), 6.98 – 7.11 (m, 1H), 7.33 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.53 (m, 1H), 7.78 – 7.89 (m, 2H), 7.89 – 8.02 (m, 1H), 8.02 – 8.10 (m, 1H), 8.38 – 8.51 (m, 1H), 10.94 (br s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 572.2；實測值 573.2；Rt = 2.037 min。

實例 17. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 112)之合成



【0821】 *N,N-二甲基-1-(3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)氧呾-3-基)甲胺之合成係在中間物 4 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0822】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 37 製備。產率：172 mg (35.8%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 60-60-100% 水-MeOH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 663.2；實測值 664.2；Rt = 2.965 min。

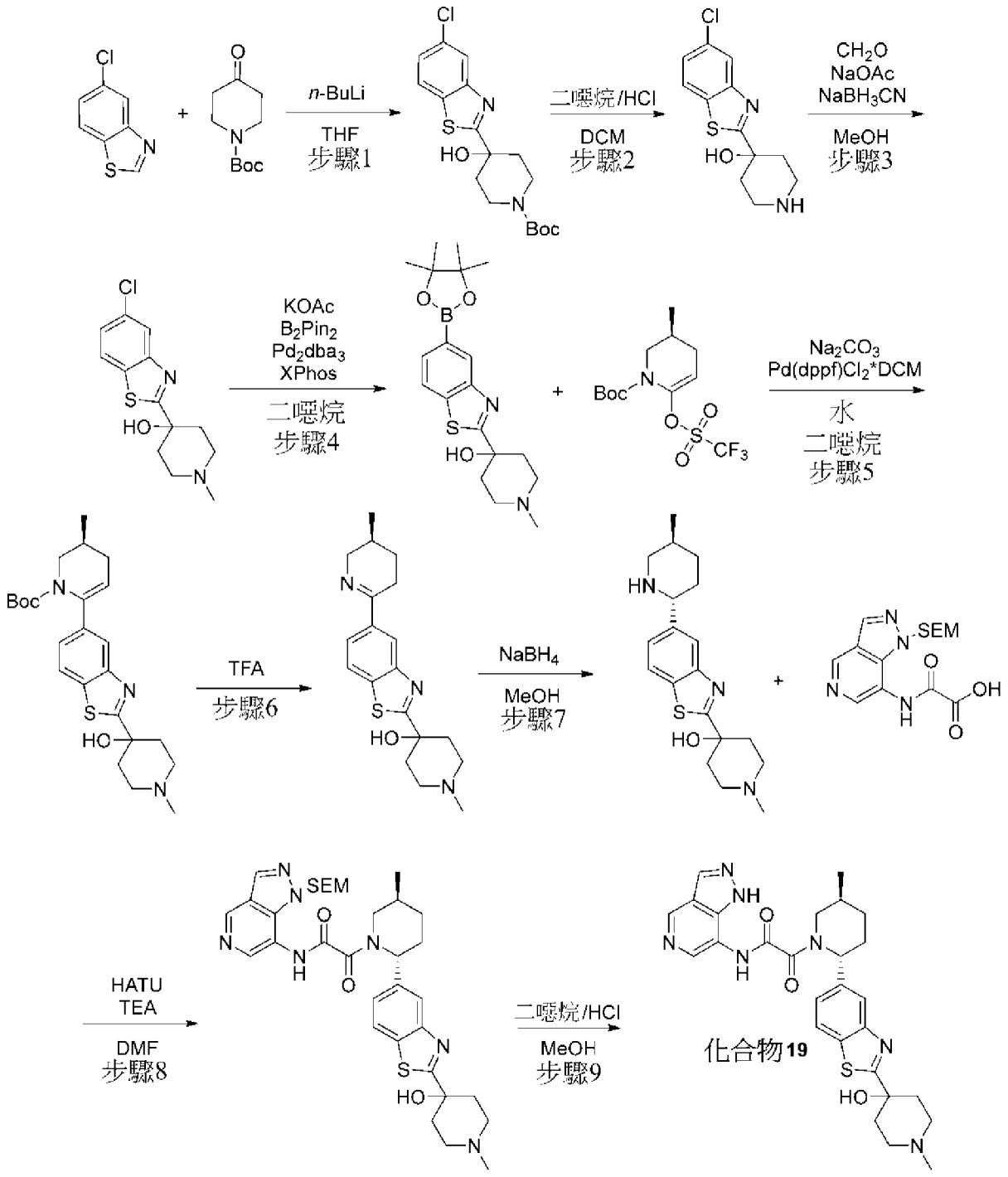
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 112)之合成

【0823】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-[(二甲基胺基)甲基]氧呾-3-基]-1,3-苯

并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(155 mg，233.47 μmol)於 TFA (4.44 g，38.94 mmol，3 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 15 h，並然後在真空中濃縮。LCMS 顯示完全 SEM 脫保護。將反應混合物在真空中濃縮並藉由反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：10-10-50% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN))純化殘餘物，得到 67 mg 粗產物，藉由 LCMS 得到 85%純度，藉由製備型掌性 HPLC (管柱：Chiralpak IJ-I (250*20，5mm)；流動相：己烷-IPA-MeOH，50-25-25；流速：12ml/min)再純化該粗產物，得到呈白色固體之化合物 112 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-[(二甲基胺基)甲基]氧呾-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(62 mg，116.18 μmol，49.76%產率)(保留時間 = 13.265 min)。

化合物 112：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.14 (m, 1H), 13.04 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 533.2；

實例 18. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 19)之合成



步驟 1：4-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-4-羥基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【0824】 在-78°C下在氬氣下將 5-氯-1,3-苯并噻唑(10 g，58.95 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液逐滴添加到*正*丁基鋰溶液(18.06 g，64.85 mmol，26.06 mL，23%純度)於 THF (50 mL)中之溶液中。25 min 後，逐滴添加 5-氯-1,3-苯并噻唑(10 g，58.95 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液並將所得懸浮液在-78°C下攪拌 3 h。將反應混合物緩慢加熱至 25°C隔夜。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 淬滅。添加水(50 mL)

並將產物用 MTBE (3*20 ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下去除溶劑，得到 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(16 g，43.37 mmol，73.58%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 368.2；實測值 369.2；Rt = 1.373 min。

步驟 2：4-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-4-醇之合成

【0825】 向經攪拌之 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.1 g，8.40 mmol)於 DCM (39.62 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(306.41 mg，8.40 mmol，383.02 µL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物用 MTBE (50 ml)稀釋。過濾固體，將其用 MTBE 洗滌，然後在真空中乾燥，得到 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-4-醇(2.5 g，8.19 mmol，97.46%產率，HCl)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 268.2；實測值 269.2；Rt = 0.799 min。

步驟 3：4-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-1-甲基哌啶-4-醇之合成

【0826】 向經攪拌之 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-4-醇(3.1 g，10.16 mmol，HCl)於 MeOH (120 mL)中之溶液中添加經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.24 g，15.23 mmol，1.14 mL，37%純度)及無水乙酸鈉(1.67 g，20.31 mmol，1.09 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 2h。然後分批添加氰基硼氫化鈉(765.88 mg，12.19 mmol)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h。蒸發甲醇。將殘餘物用水(50 ml)稀釋並用 DCM (3*50 ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 DCM，得到 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-哌啶-4-醇(2 g，7.07 mmol，69.63%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 283.2；Rt = 0.826 min。

步驟 4：1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-4-醇之合成

【0827】 將 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-哌啶-4-醇(2 g，7.07 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.98 g，7.78 mmol)及乙酸鉀(1.39 g，14.14 mmol，884.19 μL)混合於二噁烷(35 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (323.82 mg，353.62 μmol)及 XPhos (337.16 mg，707.24 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 14 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*10 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (50 ml)稀釋並用 $NaHSO_4$ 水溶液(20 ml)萃取(重複 3 次)。將經合併之水層用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 10，得到 1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-醇(2.6 g，6.95 mmol，98.22%產率)之水溶液，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 374.2；實測值 375.2；Rt = 1.098 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【0828】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 443.2；實測值 444.2；Rt = 1.185 min。

步驟 6：(*S*)-1-甲基-4-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-4-醇之合成

【0829】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.661 min。

步驟 7：1-甲基-4-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-4-醇之合成

【0830】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1 g (90.38%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 346.2；Rt = 0.677 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-2-(2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-

1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0831】 向 1-甲基-4-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-4-醇(0.3 g，868.30 μmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (292.11 mg，868.30 μmol)及 TEA (263.59 mg，2.60 mmol，363.07 μL)於 DMF (4 mL)中之溶液中分批添加 HATU (363.17 mg，955.13 μmol)。將混合物在 25℃下攪拌 1.5 h。將反應混合物倒入水(25 ml)中並用 EtOAc (3*25 ml)萃取。將經合併之有機層用水(3*25ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 EtOAc，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(4-羥基-1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.45 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 663.2；實測值 664.2；Rt = 1.108 min。

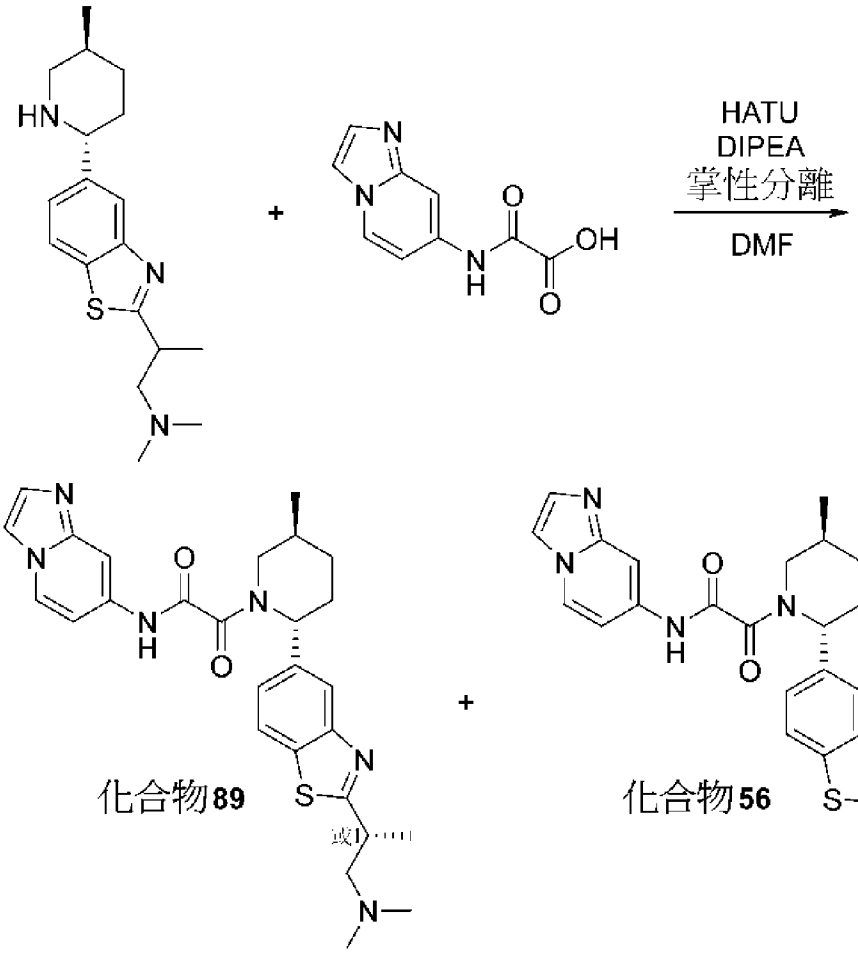
步驟 9：2-((*2R,5S*)-2-(2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 19)之合成

【0832】 向經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(4-羥基-1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.15 g，225.94 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 1.5 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC (系統 10-10-55% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 533 管柱：XBridge BEH C18 5um 130 A)純化殘餘物，得到含有 10%*順式*-異構物之產物(31 mg)。將所獲得之產物提交用於掌性 HPLC (Chiralpak IC-III (250*20 mm，5 mkm)，MeOH-IPA，50-50，10 ml/min)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(4-羥基-1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-

基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(23 mg，43.10 μmol，19.08%產率)。

化合物 19：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.14 (m, 1H), 13.06 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 533.2；實測值 534.2；Rt = 0.663 min。

實例 19.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 56 及化合物 89)之合成



【0833】　*N,N-二甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成係在中間物 8 中給出。*

【0834】 在 5-10℃下向經攪拌之 *N,N*-二甲基-2-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.1 g，314.97 μmol)、2-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(0.08 g，389.92 μmol)及 DIPEA (148.40 mg，1.15 mmol，0.2 mL)於 DMF (8 mL)中之溶液中添加 HATU (0.15 g，394.50 μmol)。將所得反應混合物在 25℃下攪拌 24 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由反相 HPLC 層析(裝置(流動相，管柱)：系統 40-40-85% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 504 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化所獲得之粗產物，得到粗產物(55 mg)。

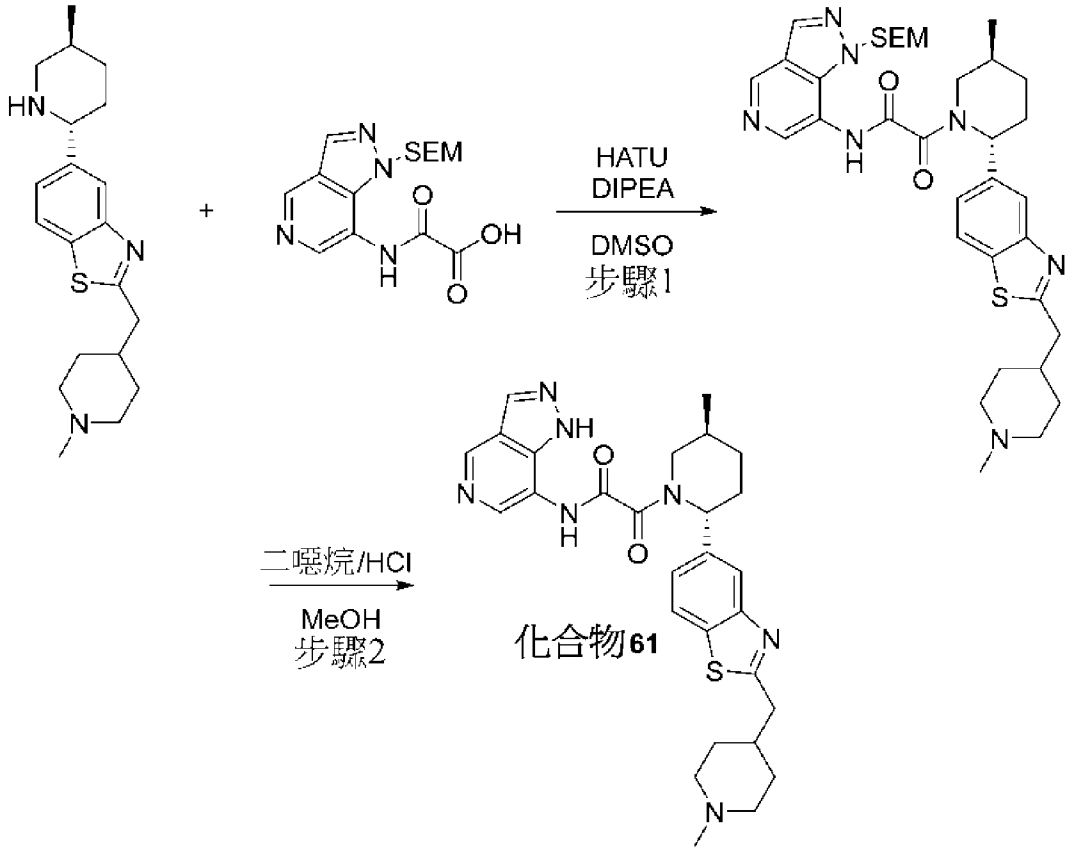
【0835】 藉由掌性管柱層析(管柱：Chiralpak IC (250*20 mm，5 mkm)；流動相：己-IPA-MeOH，50-25-25 流速：15 mL/min)純化所獲得之粗產物，獲得 *N*-咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*1R*)-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(22 mg，43.59 μmol，13.84%產率)及 *N*-咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*1S*)-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(22 mg，43.59 μmol，13.84%產率)。

【0836】 在分析條件(管柱：IC，己烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 56 之保留時間 58.74 min 且化合物 89 之保留時間 48.17 min。**化合物 56：保留時間：58.74 min。**^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.03 – 1.07 (m, 3H), 1.32 – 1.42 (m, 4H), 1.67 – 1.78 (m, 1H), 1.84 – 1.94 (m, 1H), 2.06 – 2.15 (m, 1H), 2.16 – 2.24 (m, 6H), 2.30 – 2.35 (m, 1H), 2.61 – 2.69 (m, 1H), 2.84 – 3.15 (m, 1H), 3.34 – 3.47 (m, 2H), 3.48 – 4.07 (m, 1H), 5.27 – 5.77 (m, 1H), 6.97 – 7.13 (m, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.80 – 8.09 (m, 4H), 8.40 – 8.55 (m, 1H), 11.04 – 11.23 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 505.2；Rt =

0.834 min。

化合物 89：保留時間：48.17 min。^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 – 1.06 (m, 3H), 1.29 – 1.41 (m, 4H), 1.67 – 1.77 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 1H), 2.07 – 2.14 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.28 – 2.34 (m, 1H), 2.85 – 3.08 (m, 1H), 3.34 – 3.47 (m, 3H), 3.48 – 4.07 (m, 1H), 5.23 – 5.74 (m, 1H), 6.98 – 7.13 (m, 1H), 7.33 – 7.44 (m, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 1H), 7.80 – 8.08 (m, 4H), 8.38 – 8.54 (m, 1H), 11.04 – 11.23 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 505.2；Rt = 0.836 min。

實例 20.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 61)之合成



【0837】　*2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成係在中間物 9 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙

醯胺之合成

【0838】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 製備。產率：58 mg (30.1%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM；2-10 min 10-40% MeOH+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH+FA)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 661.2；實測值 662.2；Rt = 1.290 min。

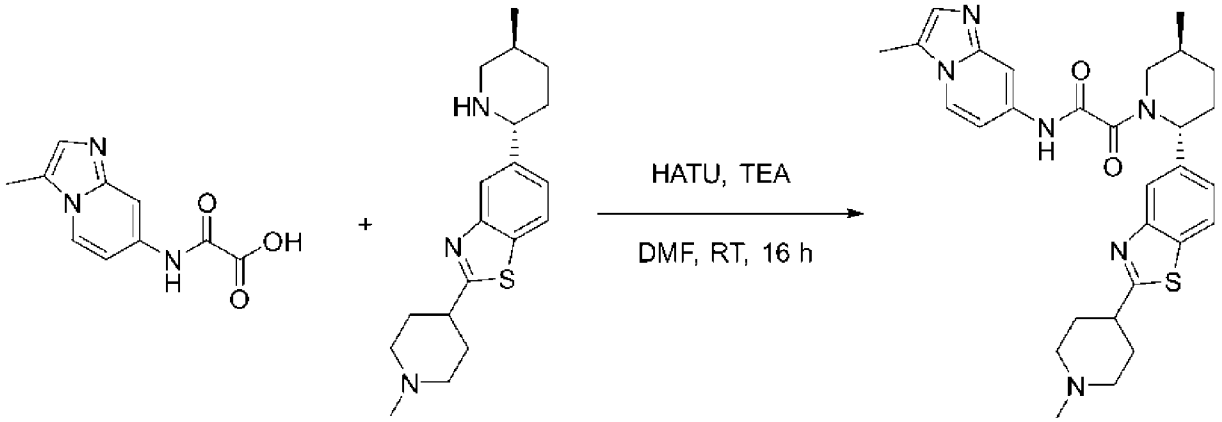
步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 61)之合成

【0839】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.058 g，87.36 μmol)溶解於 MeOH (3 mL)中並向其中添加二噁烷中之 HCl (87.36 μmol，3 mL)。然後將其在 25°C下攪拌 1 h。將反應混合物蒸發，得到粗產物。藉由 HPLC (管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM；流動相：35-50% 2-10 min H_2O/MeOH+NH_3，流速：30ml/min；裝載泵 4ml/minMeOH+NH_3)純化該粗產物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.016 g，30.09 μmol，34.45%產率)。

化合物 61：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 – 1.09 (m, 3H), 1.15 – 1.44 (m, 4H), 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.70 – 1.80 (m, 2H), 1.81 – 1.97 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.16 – 2.36 (m, 1H), 2.69 – 2.74 (m, 2H), 2.89 – 3.04 (m, 3H), 3.78 – 4.14 (m, 1H), 5.58 – 5.77 (m, 1H), 7.36 – 7.46 (m, 1H), 7.86 – 7.95 (m, 1H), 7.98 – 8.09 (m, 1H), 8.27 – 8.39 (m, 1H), 8.40 – 8.57 (m, 1H), 8.86 – 9.00 (m, 1H), 11.01 – 11.31 (m, 1H), 12.90 – 13.19 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.419 min。

實例 21.　N-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-

(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 74)之合成



化合物74

【0840】 *胺 5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 2 中給出。*

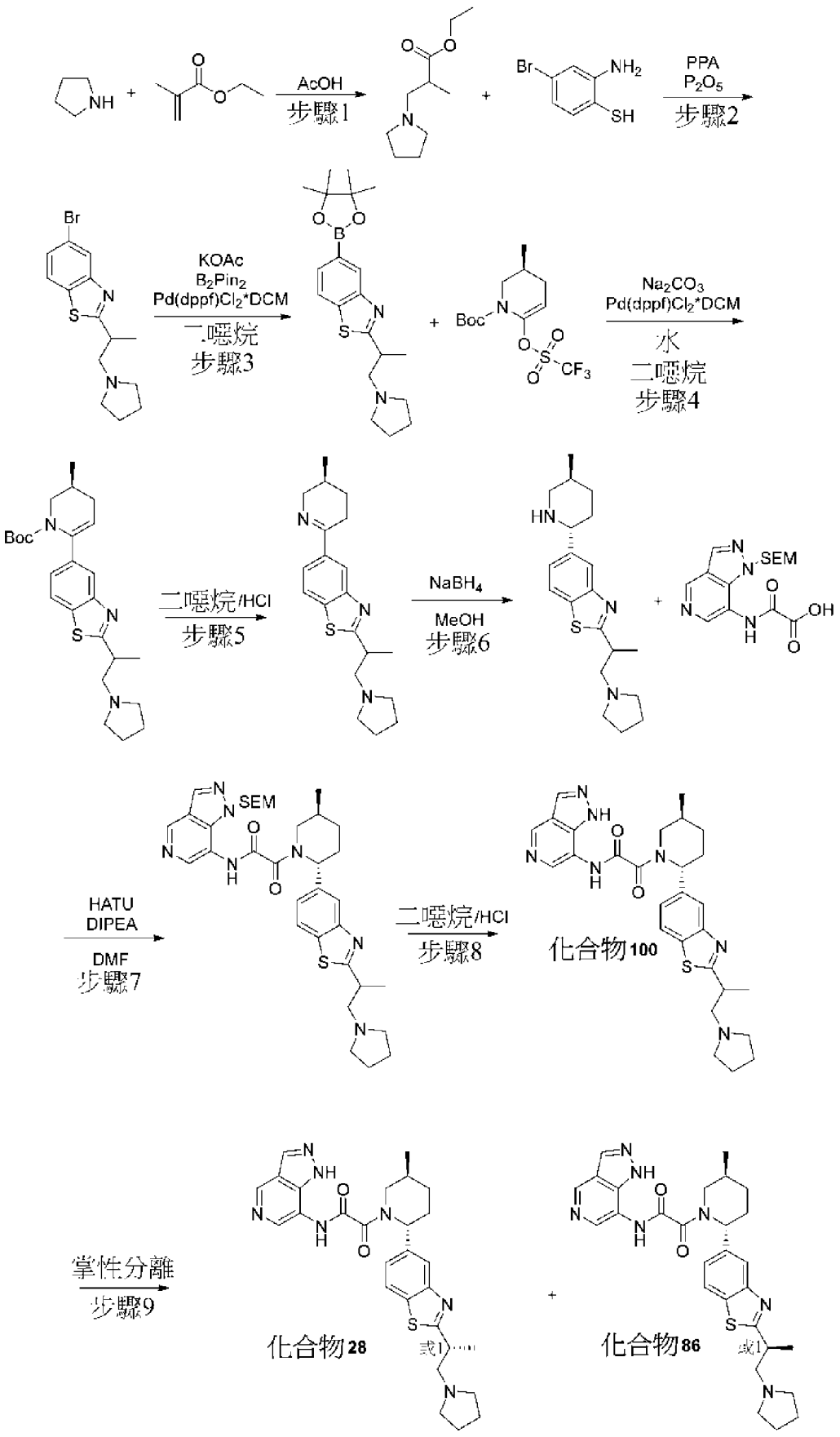
【0841】 *2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸之合成係在中間物 34 中給出。*

【0842】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：37.9 mg (11.77%)。

HPLC 條件：Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 管柱且以 MeOH 作為溶析液混合物

化合物 74：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 2.07 (m, 5H), 2.19 (m, 3H), 2.40 (m, 5H), 2.87 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 11.10 (m, 1H)；LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 531.4；Rt = 2.176 min。

實例 22. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 100、化合物 28 及化合物 86)之合成



步驟 1：2-甲基-3-(吡咯啶-1-基)丙酸乙酯之合成

【0843】　將吡咯啶(7 g，98.42 mmol，8.18 mL)及 2-甲基丙-2-烯酸乙酯(10.21

g，89.48 mmol，11.14 mL)混合在一起並向其中添加乙酸(537.32 mg，8.95 mmol，512.22 μL)。將所得反應混合物在 70℃下攪拌 17 h。完成後，將反應混合物經己烷(30mL)稀釋並用 $NaHCO_3$ 洗滌。透過二氧化矽墊過濾該溶液，用己烷(3*10mL)洗滌。在減壓下蒸發經合併之有機溶液，得到 2-甲基-3-吡咯啶-1-基-丙酸乙酯(13 g，70.17 mmol，78.42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (d, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.67 (m, 4H), 2.43 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 4.09 (m, 2H)。

步驟 2：5-溴-2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0844】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：5 g (28.48%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.760 min。

步驟 3：2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0845】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：7.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 1.154 min。

步驟 4：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【0846】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：9 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 1.273 min。

步驟 5：5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0847】　將(3S)-3-甲基-6-[2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸*三級*丁酯(4.98 g，11.27 mmol)溶解於二噁烷/HCl (30 mL)中並將所得反應混合物在 25℃下攪拌 16 h。在完成後，在減壓下蒸發溶劑，得到粗製物 2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-5-[(*3S*)-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實

測值 342.2；Rt = 0.678 min。

步驟 6：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0848】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.586 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0849】 將 5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑(0,1 g，291.10 μmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (97.93 mg，291.10 μmol)及 DIPEA (112.87 mg，873.29 μmol，152.11 μL)溶解於 DMF (5 mL)中並在 25℃下混合 5min。向其中添加 HATU (143.89 mg，378.43 μmol)並將所得反應混合物在 25℃下攪拌 12 h。完成後，將反應混合物用 EtOAc (50mL)稀釋並用飽和 NaCl 水溶液(4*25mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，得到粗製物 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.4 g，604.29 μmol，207.59%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 661.2；實測值 662.2；Rt = 1.425 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 100)之合成

【0850】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.4 g，604.29 μmol)溶解於二噁烷/HCl (5 mL)中並將該反應混合物在

25°C下攪拌 12 h。在完成後，在減壓下蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 5-55% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.031 g，58.31 μmol，9.65%產率)。

化合物 100：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.04 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.186 min。

步驟 9：掌性分離(化合物 28 及化合物 86)

【0851】　對外消旋 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(31 mg，58.31 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA (250*20，5mkm)，CO_2-MeOH，70-30，50 ml/min)，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*1R*)-1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.00146 g，2.75 μmol，4.71%產率) (RT=22.67 min)及 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*1S*)-1-甲基-2-吡咯啶-1-基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.00307 g，5.77 μmol，9.90%產率) (RT=13.8 min)。

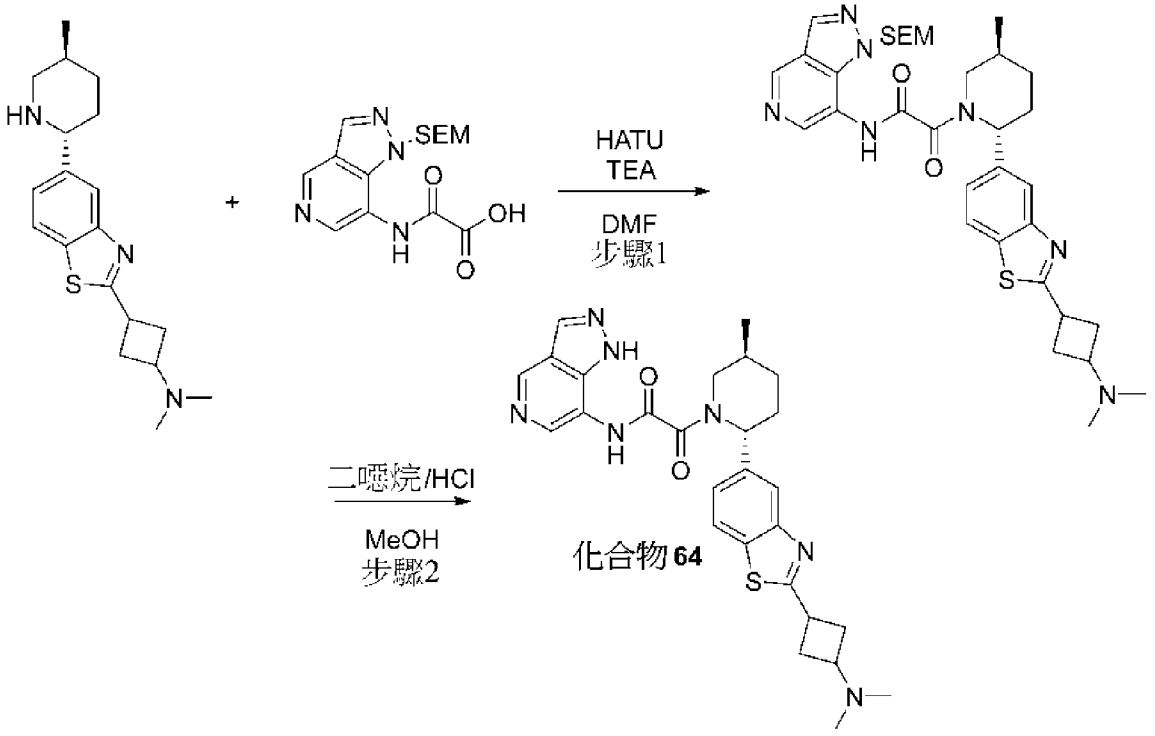
【0852】　在分析條件(管柱：IA，CO_2-MeOH，70-30，3 ml/min 作為流動相)下化合物 28 之保留時間 24.57 min 且化合物 86 之保留時間 19.81 min。

化合物 28：保留時間：24.57 min。^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.91

(d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.04 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.962 min。

化合物 86：保留時間：19.81 min。^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.04 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.977 min。

實例 23.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)環丁基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 64)之合成



【0853】　*N,N-二甲基-3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)環丁胺之合成係在中間物 10 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)環丁基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0854】 向 *N,N*-二甲基-3-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環丁胺(0.27 g，819.42 μmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (275.67 mg，819.42 μmol)及 TEA (331.67 mg，3.28 mmol，456.84 μL)於 DMF (3 mL)中之溶液中分批添加 HATU (311.57 mg，819.42 μmol)。將混合物在 25°C下攪拌 3 h。將反應混合物倒入水(25 ml)中並用 EtOAc (3*20 ml)萃取。將經合併之有機層用水(3*25ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 EtOAc，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)環丁基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(4-三甲基矽基丁基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.35 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 645.2；實測值 646.2；Rt = 1.146 min。

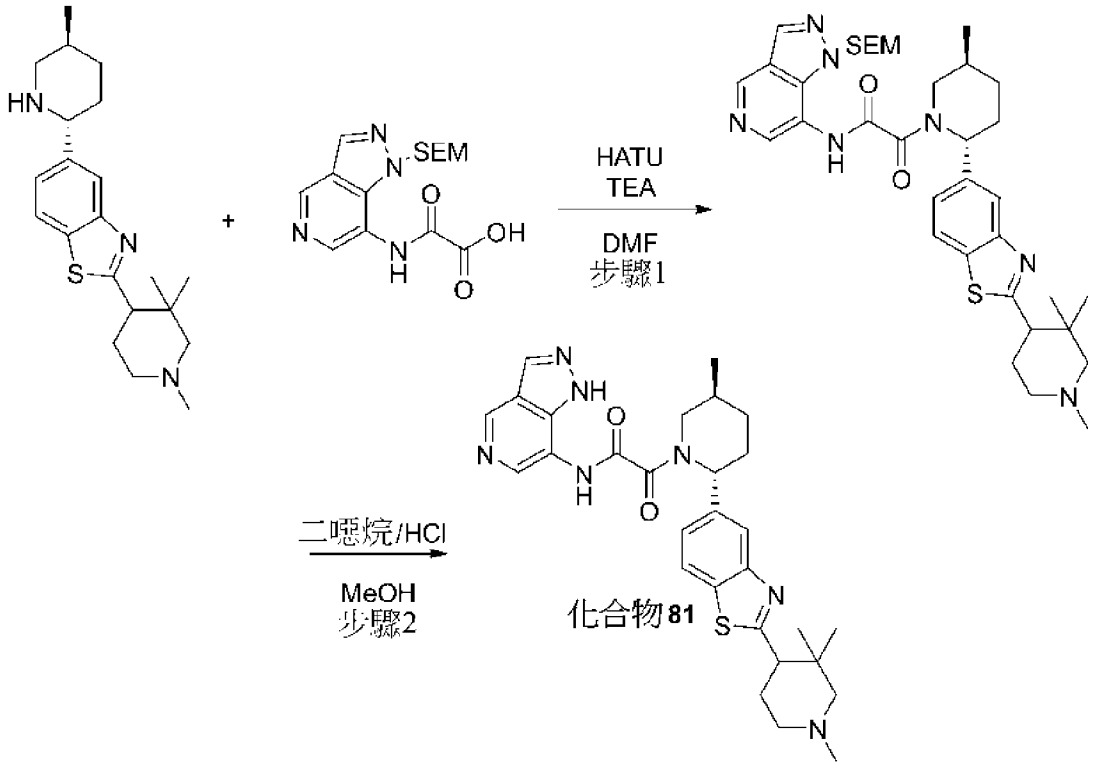
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)環丁基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 64)之合成

【0855】 向經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)環丁基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(4-三甲基矽基丁基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.15 g，232.22 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.20 g，32.91 mmol，1.5 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC (系統 5-5-40% 0-1-6min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 517 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)環丁基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(4.9 mg，9.47 μmol，4.08%產率)。

化合物 64： ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.05 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (m,

1H), 8.93 (m, 1H), 11.14 (m, 1H), 13.07 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 1.766 min。

實例 24.　2-((*5S*)-5-甲基-2-(2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 81)之合成



【0856】　*5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 11 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0857】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 37 製備。產率：28.1 mg 粗製物。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-1-5 min 65-90%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

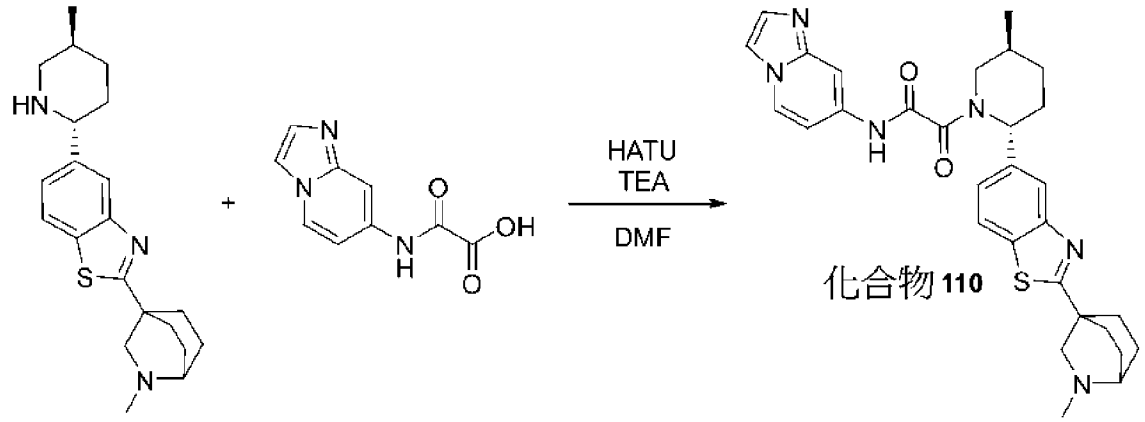
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 675.2；實測值 676.2；Rt = 3.484 min。

步驟 2：2-((*5S*)-5-甲基-2-(2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 81)之合成

【0858】 將 2-側氧基-2-[(*5S*)-5-甲基-2-[2-(1,3,3-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(28.1 mg，41.57 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)及二噁烷/HCl (1 mL)之混合物中，將所得混合物在 rt 下攪拌 17 h。在反應完成後，將所得混合物蒸發至乾燥，獲得粗產物。對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm，5um；流動相：5-30% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN))，得到兩部分 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*5S*)-5-甲基-2-[2-(1,3,3-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(13 mg，22.33 μmol，53.72%產率，HCl)。

化合物 81：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.92 – 0.96 (m, 3H), 0.97 – 1.02 (m, 3H), 1.05 – 1.12 (m, 3H), 1.34 – 1.44 (m, 1H), 1.74 – 1.84 (m, 3H), 1.87 – 1.96 (m, 2H), 2.09 – 2.19 (m, 5H), 2.19 – 2.36 (m, 2H), 2.83 – 2.94 (m, 3H), 3.78 – 4.14 (m, 1H), 5.55 – 5.79 (m, 1H), 7.34 – 7.46 (m, 1H), 7.90 – 7.97 (m, 1H), 8.00 – 8.12 (m, 1H), 8.26 – 8.41 (m, 1H), 8.41 – 8.54 (m, 1H), 8.86 – 9.01 (m, 1H), 11.06 – 11.24 (m, 1H), 13.00 – 13.15 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 545.2；實測值 546.2；Rt = 2.200 min。

實例 25. *N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 110)之合成



【0859】 *2-(2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 12 中給出。*

【0860】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：74.6 mg (31.66%)。

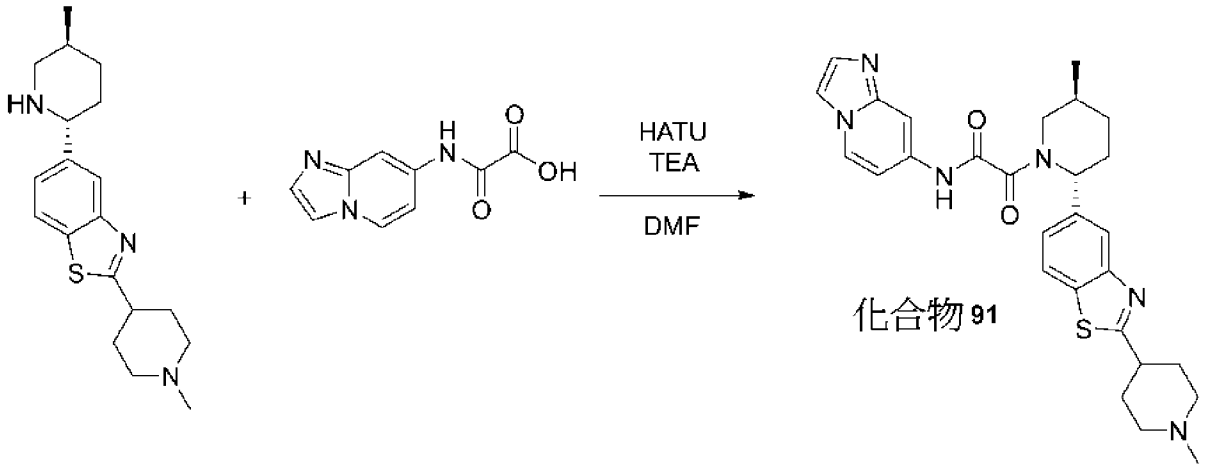
HPLC 條件：

第一次運行：管柱：XBridge C18 100x19mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

第二次運行：管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm，5 μM；0-5 min 5-30%水-MeCN+0.1% FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

化合物 110：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 – 1.10 (m, 3H), 1.31 – 1.41 (m, 1H), 1.59 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.75 (m, 1H), 1.84 – 2.02 (m, 5H), 2.02 – 2.08 (m, 2H), 2.26 – 2.36 (m, 1H), 2.39 – 2.42 (m, 3H), 2.71 – 2.75 (m, 1H), 2.89 – 2.91 (m, 0.3H), 3.00 – 3.05 (m, 2H), 3.31 – 3.32 (m, 0.7H), 3.50 – 3.50 (m, 0.7H), 4.01 – 4.04 (m, 0.3H), 5.24 – 5.74 (m, 1H), 6.97 – 7.13 (m, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 1H), 7.79 – 7.90 (m, 2H), 7.90 – 8.02 (m, 1H), 8.04 – 8.12 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.38 – 8.53 (m, 1H), 10.99 – 11.27 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 542.2；實測值 543.2；Rt = 1.129 min。

實例 26. *N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 91)之合成



化合物 91

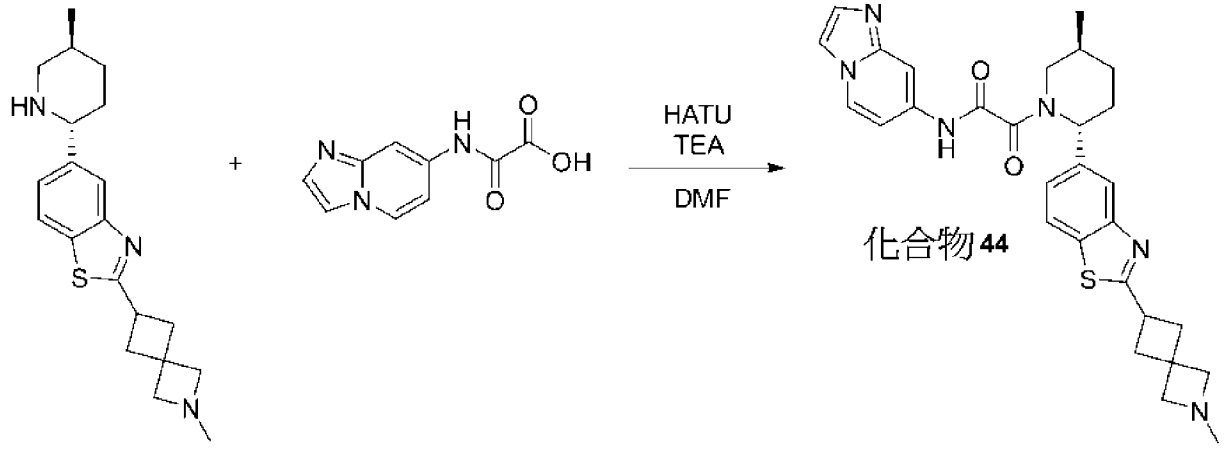
【0861】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 2 中給出。*

【0862】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：104 mg (25.51%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-5 min 20-20-60%水-MeCN+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

化合物 91：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.06 (m, 3H), 1.33 – 1.40 (m, 1H), 1.71 – 1.91 (m, 4H), 2.01 – 2.18 (m, 8H), 2.30 – 2.37 (m, 1H), 2.82 – 2.90 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.48 – 4.04 (m, 2H), 5.28 – 5.71 (m, 1H), 7.00 – 7.10 (dd, 1H), 7.36 – 7.50 (m, 2H), 7.81 – 8.09 (m, 4H), 8.41 – 8.50 (dd, 1H), 11.07 – 11.20 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 516.2；實測值 517.2；Rt = 1.737 min。

實例 27.　*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 44)之合成



化合物 44

【0863】 *2-(2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 13 中給出。*

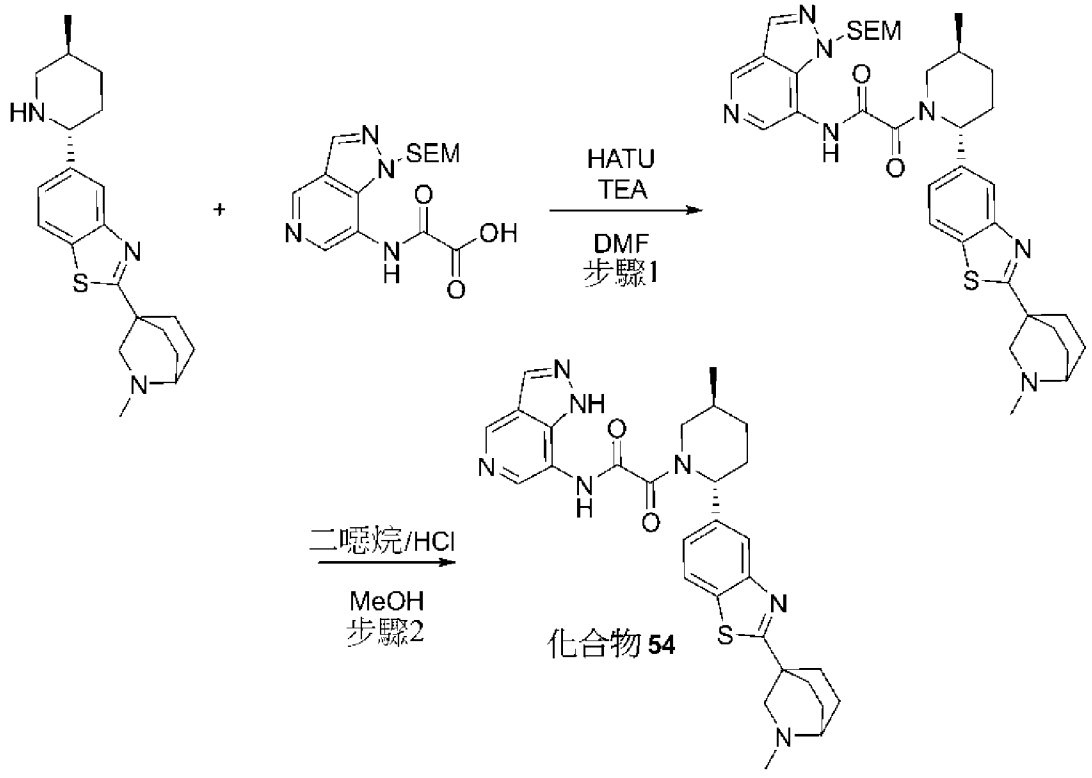
【0864】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：62 mg (16.02%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-1-5 min 20-60%水-MeOH+0.1%NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.07 (m, 3H), 1.29 – 1.43 (m, 1H), 1.65 – 1.76 (m, 1H), 1.82 – 1.94 (m, 1H), 2.05 – 2.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.19 – 2.35 (m, 2H), 2.55 – 2.60 (m, 2H), 2.84 – 3.03 (m, 1H), 3.04 – 3.12 (m, 2H), 3.20 – 3.27 (m, 3H), 3.45 – 4.06 (m, 2H), 5.25 – 5.75 (m, 1H), 6.98 – 7.12 (m, 1H), 7.33 – 7.42 (m, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.80 – 8.07 (m, 4H), 8.40 – 8.53 (m, 1H), 11.04 – 11.28 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 528.2；實測值 529.2；Rt = 1.032 min。

實例 28. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 54)之合成



【0865】 *2-(2-甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 12 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0866】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 使用中間物 37 製備。產率：205 mg (36.66%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 50-50-90% 水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 673.2；實測值 674.2；Rt = 1.078 min。

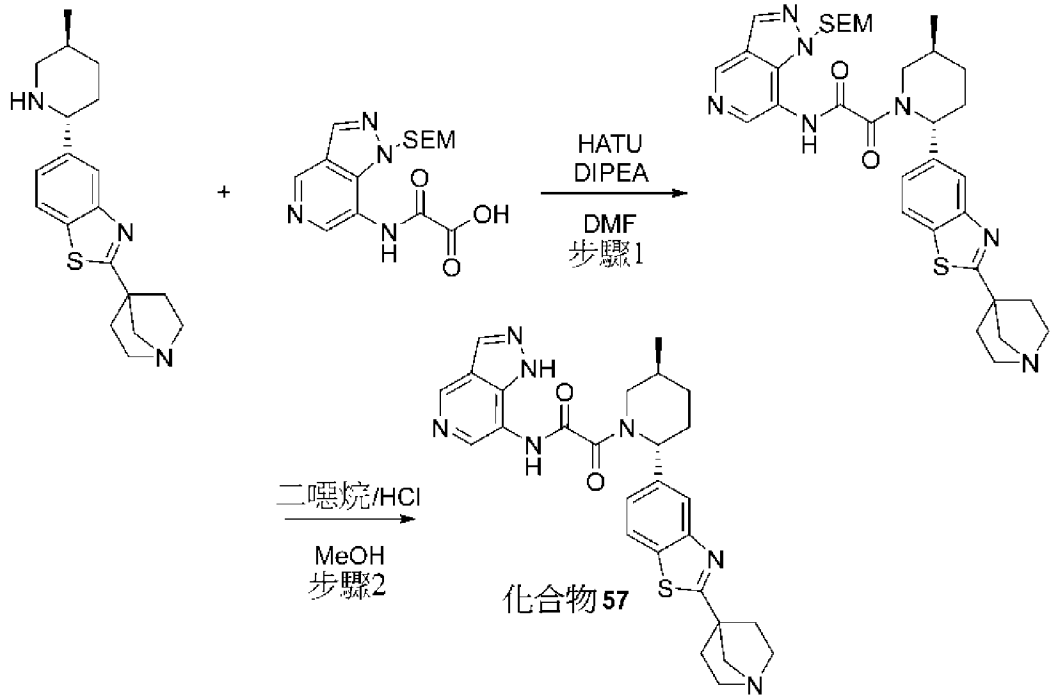
步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 54)之合成

【0867】 將氯化氫 4.0 M 於二噁烷中之溶液(1.01 g，3.32 mmol，1 mL，12% 純度)添加到 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(205 mg)於 MeOH (2 mL)中之溶液中。將所得混合物在 28°C 下攪拌 72 h。然後，將其在減壓下濃縮並藉由 HPLC (30-30-80% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge BEH C18 5um 130)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(70 mg，113.53 μmol，36.54%產率，2HCl)。

化合物 54：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.94 (m, 8H), 2.13 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.33

(m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.14 (m, 1H), 13.07 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 2.023 min。

實例 29.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 57)之合成



【0868】　*2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 14 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0869】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 使用中間物 37 製備。產率：328 mg (36.96%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 55-55-70% 水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 645.2；實測值 646.2；Rt = 2.504 min。

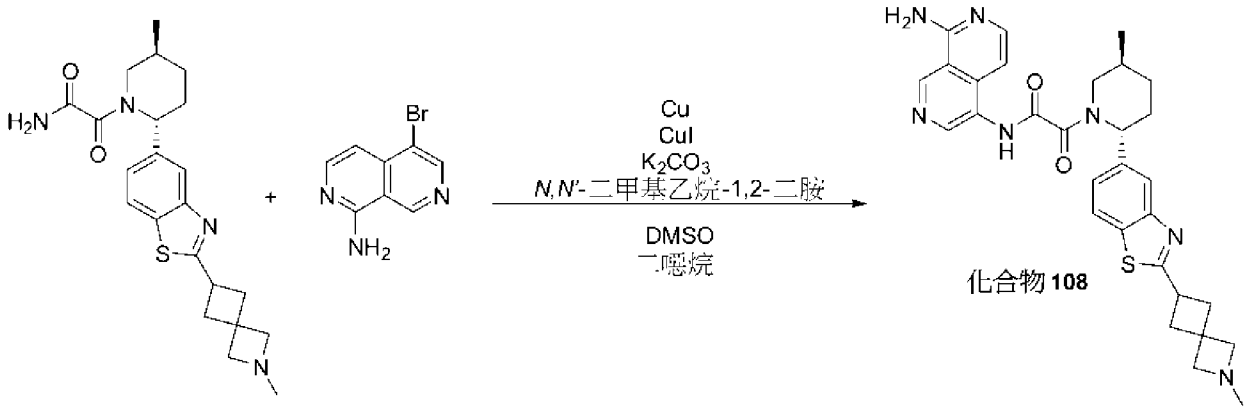
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶

-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 57)之合成

【0870】 在21℃下向2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(328 mg，507.83 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.85 g，5.08 mmol，2.31 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 5 天。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5um 130A；15-15-60% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 57 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(32 mg，62.06 μmol，12.22%產率)。

化合物 57：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.03 – 1.09 (m, 3H), 1.34 – 1.45 (m, 1H), 1.69 – 1.79 (m, 3H), 1.84 – 1.98 (m, 1H), 2.04 – 2.21 (m, 3H), 2.24 – 2.36 (m, 1H), 2.63 – 2.70 (m, 4H), 2.89 – 3.19 (m, 3H), 3.79 – 4.11 (m, 1H), 5.53 – 5.79 (m, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 1H), 7.86 – 7.95 (m, 1H), 8.01 – 8.13 (m, 1H), 8.28 – 8.38 (m, 1H), 8.40 – 8.56 (m, 1H), 8.83 – 9.01 (m, 1H), 11.00 – 11.28 (m, 1H), 12.92 – 13.28 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 515.2；實測值 516.2；Rt = 2.221 min。

實例 30. *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 108)之合成



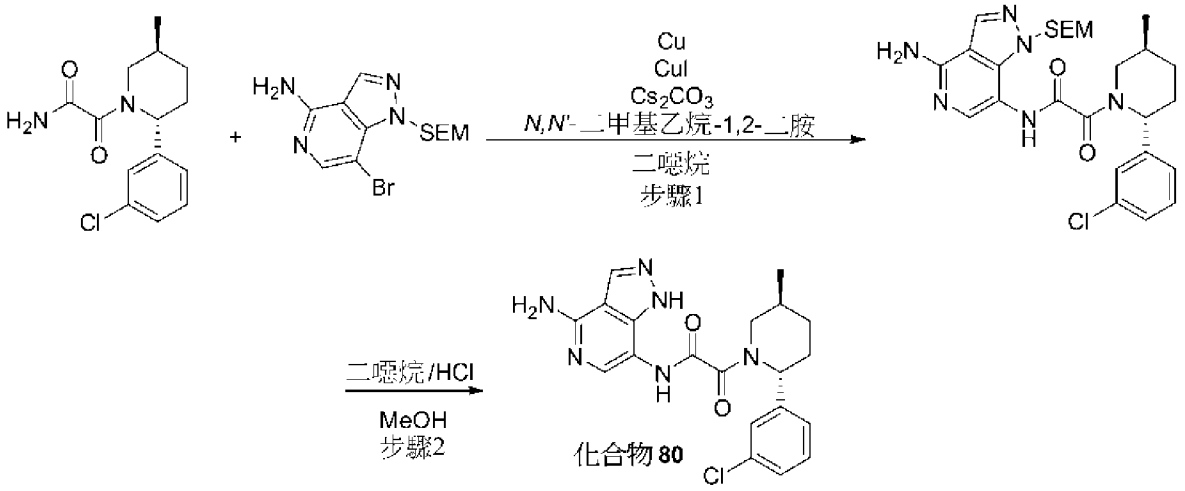
化合物 **108**

【0871】 *2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-*側氧基乙醯胺之合成係在中間物 *26* 中給出。

【0872】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(250 mg，605.99 μmol)、5-溴-2,7-萘啶-1-胺(162.93 mg，727.19 μmol)、銅(7.70 mg，121.20 μmol)、碘化銅(I)(34.62 mg，181.80 μmol，6.16 μL)、(*S,S*)-(+)-*N,N'*-二甲基-1,2-環己烷二胺(25.86 mg，181.80 μmol，28.67 μL)及碳酸鉀(167.51 mg，1.21 mmol，73.15 μL)一起混合於二噁烷(4 mL)及DMSO (1 mL)中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 105°C下在惰性氣氛下攪拌 20 h。然後，在減壓下去除二噁烷並對殘餘物進行 HPLC (第 1 次運行：30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；第 2 次運行：10-35% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；第 3 次運行：5-5-30% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um)，得到 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(33.7 mg，52.03 μmol，8.59%產率，2HCOOH)。

化合物 108：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.34 (m, 5H), 2.63 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.90 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.69 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.92 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 555.2；實測值 556.2；Rt = 2.103 min。

實例 31. ***N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 80)之合成**



【0873】 *2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成係在中間物 27 中給出*

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0874】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(210 mg，748.00 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(256.78 mg，748.00 μmol)、碘化銅(I)(142.46 mg，748.00 μmol，25.35 μL)、碳酸銫(487.43 mg，1.50 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(159.59 mg，1.12 mmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 16 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (系統 2-10 min 30-60% MeOH+FA 30 ml/min (裝載泵 4 ml MeOH) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM) 純化殘餘物，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，92.06 μmol，12.31%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 1.459 min。

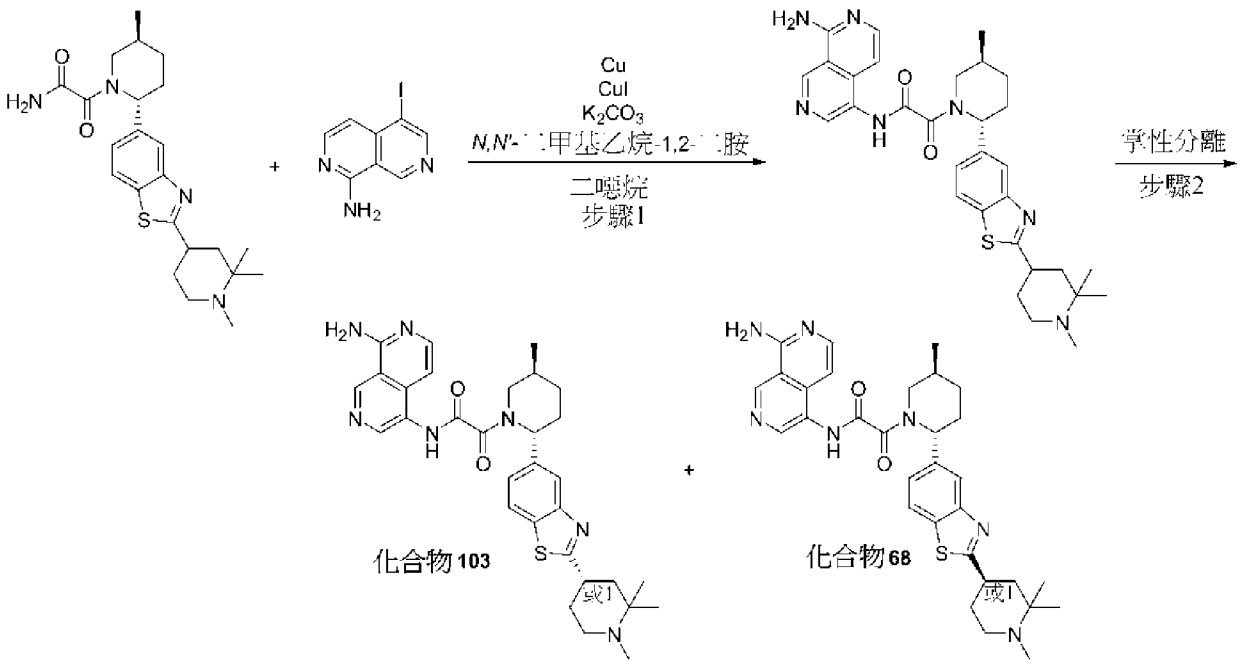
步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 80)之合成

【0875】 在 25°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡

啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(64 mg，117.84 μmol)於 MeOH (5.00 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1.00 mL)。將所得混合物攪拌 14 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (系統 2-10 min 45-65% MeOH+FA 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml MeOH)，管柱：SunFire C18)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(12.7 mg，27.68 μmol，23.49%產率，HCOOH)。

化合物 80：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.08 (m, 3H), 1.27 – 1.42 (m, 1H), 1.57 – 1.78 (m, 1H), 1.82 – 1.96 (m, 1H), 2.01 – 2.28 (m, 2H), 2.67 – 2.87 (m, 1H), 3.75 – 4.10 (m, 1H), 5.00 – 5.72 (m, 1H), 6.61 – 6.93 (m, 2H), 6.97 – 7.45 (m, 4H), 7.49 – 7.74 (m, 1H), 8.14 – 8.22 (m, 1H), 10.44 – 10.64 (m, 1H), 12.59 – 12.81 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 413.2；Rt = 0.988 min。

實例 32.　*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 103 及化合物 68)之合成



【0876】 *2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在實例33 中給出。*

步驟 1：*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0877】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：32.3 mg (24.21%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1-6 min 30-30-80%水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 571.2；實測值 572.2；Rt = 1.918 min。

步驟 2：掌性分離(化合物 103 及化合物 68)

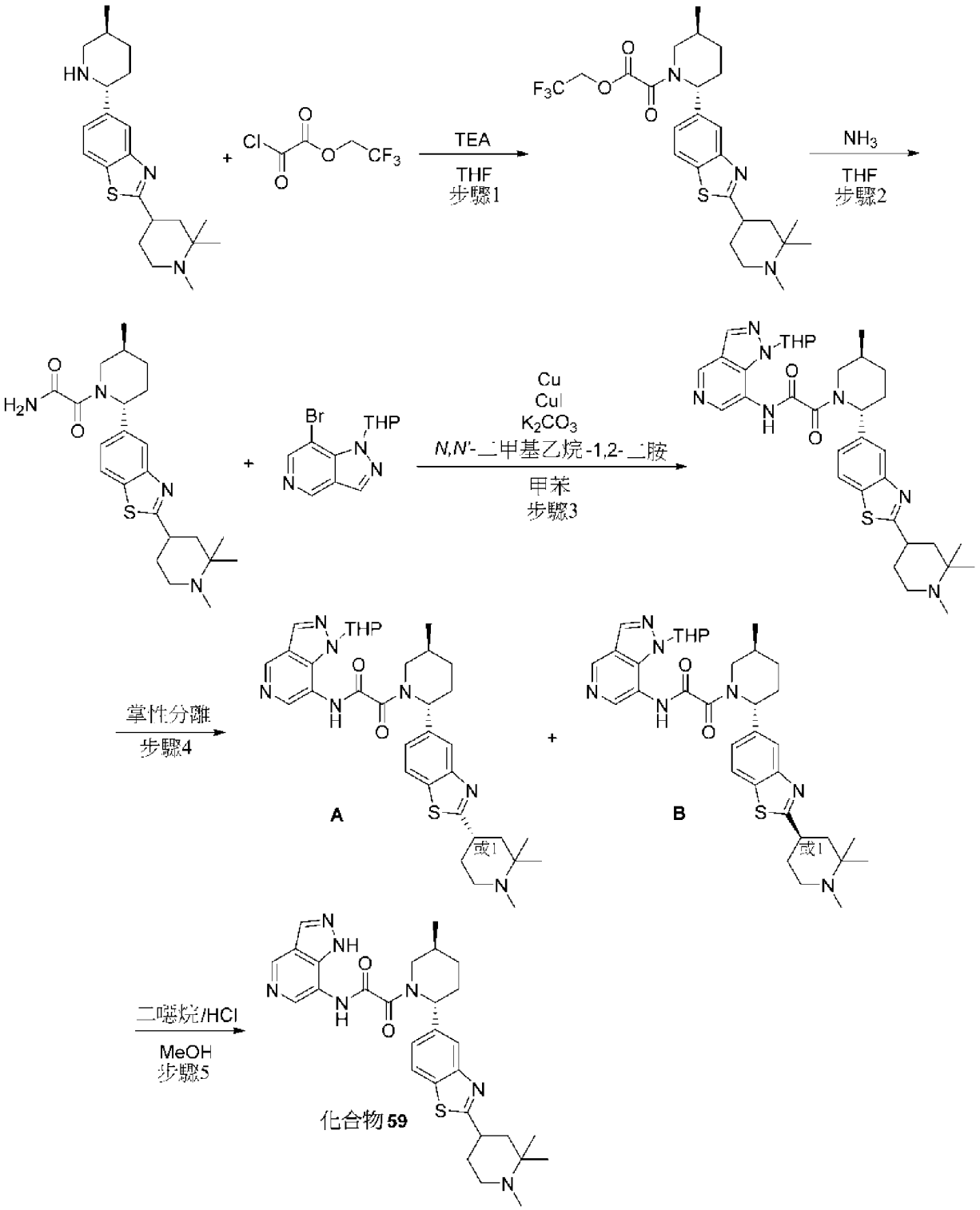
【0878】 對外消旋 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(32.30 mg，56.49 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA-III (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：己烷-IPA-MeOH，50-50 流速：12 mL/min)，獲得 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4S*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.0105 g，18.37 μmol，32.51%產率)及 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側

氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4R*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.01337 g，23.38 μmol，41.39%產率)。

【0879】 在分析條件(管柱：OD-H，已烷-MeOH-IPA，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 103 之保留時間 14.27 min 且化合物 68 之保留時間 15.70 min。**化合物 103：保留時間：14.27 min。**^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 11H), 1.37 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.87 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.15 (s, 5H), 4.01 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.97 (m, 3H), 8.71 (m, 1H), 9.39 (m, 1H), 10.96 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 571.2；實測值 572.2；Rt = 2.128 min。

化合物 68：保留時間：15.70 min。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 9H), 1.38 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.13 (m, 5H), 2.83 (m, 2H), 4.26 (m, 4H), 5.51 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 8.01 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.91 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 571.2；實測值 572.2；Rt = 2.131 min。

實例 33. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 59)之合成



【0880】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物33中給出。*

步驟1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸2,2,2-三氟乙酯之合成

【0881】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：0.46 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 511.2；實測值 512.2；Rt = 2.623 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0882】 藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：0.18 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 428.2；實測值 429.2；Rt = 2.235 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0883】 將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(85.58 mg，303.32 μmol)、2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，233.32 μmol)、Cu (1.48 mg，23.33 μmol)、CuI (4.44 mg，23.33 μmol，7.91e-1 μL)、碳酸鉀(64.50 mg，466.65 μmol，28.16 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(6.64 mg，46.66 μmol)混合於甲苯(15 mL)中，用 Ar 吹掃 15 min 並然後在密封管中在 100℃下加熱 12 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發甲苯。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5um 130A；55-55-90% 0-1-6 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化粗產物 0.15 g，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.054 g，85.74 μmol，36.75%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 629.2；實測值 630.2；Rt = 2.158 min。

步驟 4：掌性分離

【0884】 對外消旋 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.074 g，117.50 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA-III (250 - 20 mm - 5

m)；流動相：己烷-IPA-MeOH，70-15-15 流速：12 mL/min)，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4R*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.01853 g，29.42 μmol，25.04%產率)及 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4S*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.01497 g，23.77 μmol，20.23%產率)。

【0885】 在分析條件(管柱：OD-H，己烷-MeOH-IPA，70-15-15，0.6 ml/min 作為流動相)下 A 之保留時間 22.88 min 且 B 之保留時間 28.51 min。

A：保留時間：22.88 min

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 629.2；實測值 630.2；Rt = 1.017 min。

B：保留時間：28.51 min

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 629.2；實測值 630.2；Rt = 1.021 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 59)之合成

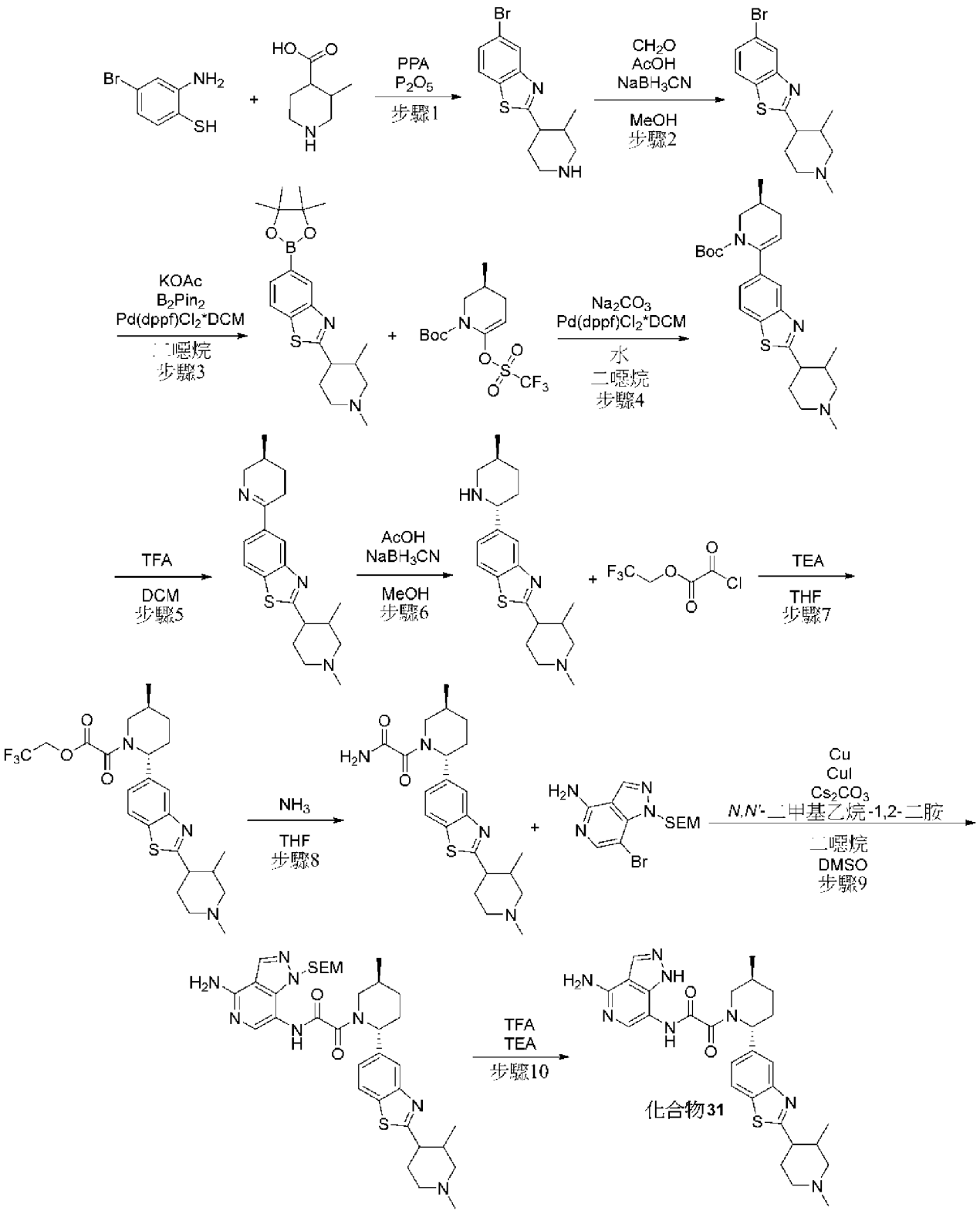
【0886】 在 21°C下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4R*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.01853 g，29.42 μmol)之溶液中且向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4S*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.01497 g，23.77 μmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 7 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC 0-6 min H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH 流速：30ml/min；管柱：YMC Triart C18 100x20mm 5um)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*4R*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.0057 g，10.45 μmol，35.50%產

率)及 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*4S*)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.0072 g，11.64 μmol，48.97%產率)。

【0887】 在 HCl 脫保護步驟期間由於完全外消旋而獲得呈外消旋物形式之化合物。

化合物 59：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 545.2；實測值 546.2；Rt = 2.257 min。

實例 34. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 31)之合成



步驟 1：5-溴-2-(3-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0888】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：5.3 g (98.97%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 2.406 min。

步驟 2：5-溴-2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0889】 將甲醛(2.89 g，35.66 mmol，2.67 mL) (37%於水中之溶液)添加到經攪拌之 5-溴-2-(3-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(11.1 g，35.66 mmol)及乙酸(4.28 g，71.33 mmol，4.08 mL)於 MeOH (23.99 mL)中之溶液中，將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，分 4 部分添加氰基硼氫化鈉(2.24 g，35.66 mmol)並在 25℃下攪拌 14 h。將反應混合物濃縮，與 NaOH (於水中之 10%，40 mL)混合，用 MTBE (2x100 mL)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，得到純的 5-溴-2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(9.5 g，29.21 mmol，81.89%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 2.200 min。

步驟 3：2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0890】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：1.7 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 2.397 min。

步驟 4：(*3S*)-6-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【0891】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：2 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 3.470 min。

步驟 5：2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0892】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.8 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 1.249 min。

步驟 6：2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0893】 將氰基硼氫化鈉(147.21 mg，2.34 mmol)添加到 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(0.8 g，2.34 mmol)及乙酸(281.35 mg，4.69 mmol，268.21 μL)於 MeOH (9.73 mL)中之溶液中並在 25℃下

攪拌 12 h。將反應混合物濃縮，用 NaOH (20%溶液，5 ml)稀釋，用 DCM (2x20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，蒸發溶劑，得到粗製物 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-5-[(*5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(0.6 g，1.75 mmol，74.56%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 1.577 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【0894】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：0.8 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 497.2；實測值 498.2；Rt = 3.098 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0895】 藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：0.16 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 415.2；Rt = 2.280 min。

步驟 9：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0896】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(136.00 mg，328.06 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(123.88 mg，360.86 μmol)、銅(15.64 mg，246.04 μmol)、碘化銅(I)(31.24 mg，164.03 μmol，5.56 μL)、碳酸銫(320.66 mg，984.17 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(90.99 mg，639.71 μmol)於二噁烷(3.5 mL)中之混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 48 h。將反應混合物冷卻，過濾，濃縮濾液，並提交至 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：40-65% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到純的 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,3-二

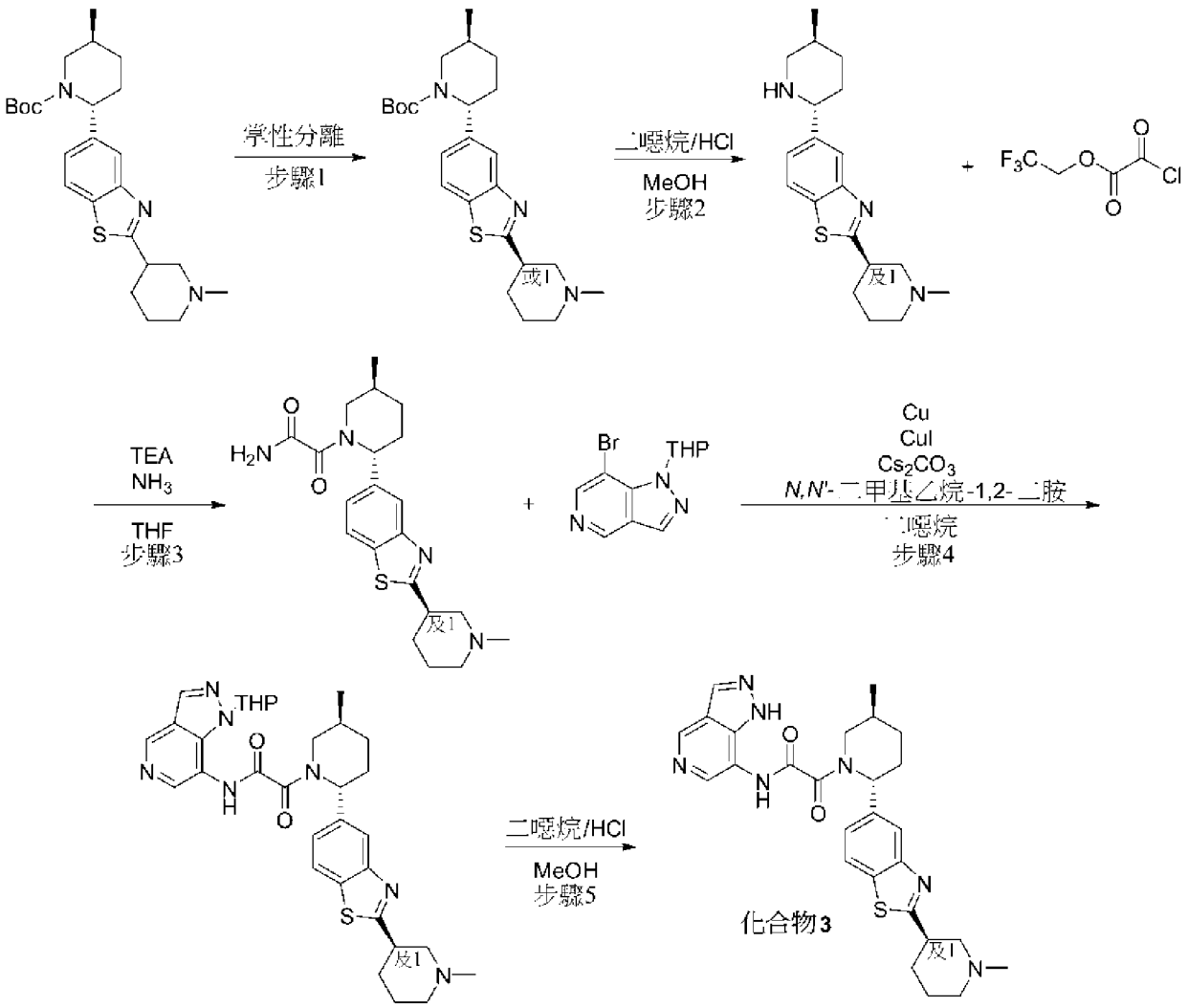
甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(46 mg，67.95 μmol，20.71%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 676.2；實測值 677.2；Rt = 2.392 min。

步驟 10：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 31)之合成

【0897】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(46 mg，67.95 μmol)於 TFA (774.79 mg，6.80 mmol，523.51 μL)中之溶液在 25℃下攪拌 2 h。藉由 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相 40-90% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化粗製物，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(30.7 mg，82.6%)。

化合物 31：LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 546.2；實測值 547.2；Rt = 0.949 min。

實例 35. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 3)之合成



【0898】 *(2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成係在中間物 20 中給出。*

步驟 1：掌性分離

【0899】 對外消旋(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸*三級*丁酯(0.99 g，2.30 mmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak AD-H-III (250*20 mm，5 mkm)，己烷- IPA-MeOH，80-10-10，12 ml/min)，獲得(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸*三級*丁酯(373 mg，868.21 μmol，75.35%產率)

【0900】 在分析條件(管柱：AD-H，己烷-IPA-MeOH，80-10-10，0.8 ml/min 作為流動相)下該異構物之保留時間 8.88 min。

保留時間：8.88 min LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt =

1.266 min。

步驟 2：5-((*2R*,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(*rac*-(*R*)-1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【0901】 將(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(373 mg，868.21 μmol)於 MeOH (3.60 mL)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(633.12 mg，17.36 mmol，791.40 μL)中之溶液在 25℃下攪拌 3 h。蒸發溶劑，得到 5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(381 mg，868.11 μmol，99.99%產率，3HCl)。

【0902】 在 HCl 脫保護步驟期間由於完全外消旋而獲得呈外消旋物形式之化合物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.732 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(*rac*-(*r*)-1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0903】 在 0℃下向經攪拌之 5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(180 mg，410.13 μmol，3HCl)及 TEA (249.01 mg，2.46 mmol，342.98 μL)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(156.26 mg，820.26 μmol)。將所得混合物攪拌 12 h。在 0℃下透過溶液鼓泡氨達 10 min。將所得混合物攪拌 1 h，過濾掉沉澱。蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(160 mg，399.46 μmol，97.40%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 0.915 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(*rac*-(*R*)-1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0904】 向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(160 mg，399.46 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(135.24 mg，479.36 μmol)、碘化銅(I)(76.08 mg，399.46 μmol，13.54 μL)、碳酸銫(260.31 mg，798.93 μmol)及 *Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷*-1,2-二胺(85.23 mg，599.20 μmol)於二噁烷中之混合物中添加銅(5.08 mg，79.89 μmol)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 48 h 並冷卻。過濾無機沉澱並對溶液進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 55-100% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(47 mg，78.10 μmol，19.55%產率。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 601.2；實測值 602.2；Rt = 2.183 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 3)之合成

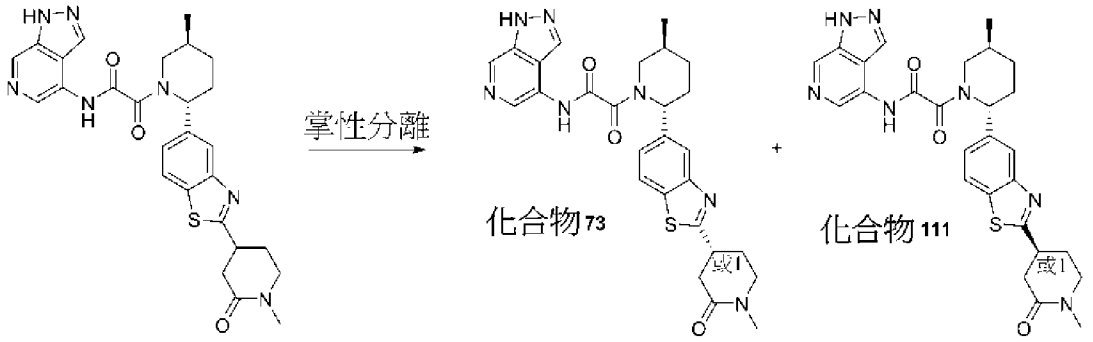
【0905】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(47 mg，78.10 μmol)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2 g，54.85 mmol，2.50 mL)於 MeOH (2 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 12 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(11 mg，21.25 μmol，27.21%產率)。

【0906】 最終化合物之掌性分析顯示外消旋混合物。在 THP-脫保護及 boc-脫保護期間發生外消旋。

化合物 3：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.31 – 1.45 (m, 1H), 1.52 – 1.65 (m, 2H), 1.69 – 1.80 (m, 2H), 1.83 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 2.20 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.24 – 2.37 (m, 2H), 2.61 – 2.69 (m, 2H), 2.86 – 3.07 (m, 2H), 3.79 – 4.10 (m, 1H), 5.55 – 5.83 (m, 1H), 7.37 – 7.47 (m, 1H), 7.86 – 7.95 (m, 1H), 8.01 – 8.11 (m, 1H), 8.28 – 8.39 (m, 1H), 8.42 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 9.00 (m, 1H), 11.01 – 11.31 (m, 1H), 12.86 – 13.25 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 2.105 min。

實例 36.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 111 及化合物 73)之合成



【0907】　*化合物由如實例 40 中所述製備之 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺開始遵循流程 S3 中之一般程序以步驟 3A 開始來製備*

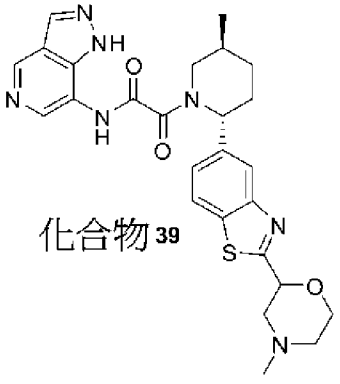
【0908】　**掌性分離** 對外消旋 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.0198 g，37.24 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA-III (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：IPA-MeOH，50-50 流速：12 mL/min)，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*4S*)-1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.01455 g，27.37 μmol，73.48%產率)及 *N*-

(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(*2S,5R*)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)。在分析條件(管柱：IA，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 111 之保留時間 44.85 min 且化合物 73 之保留時間 31.73 min。

化合物 111：保留時間：44.85 min。^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.05 – 1.09 (m, 3H), 1.34 – 1.39 (m, 1H), 1.69 – 1.76 (m, 1H), 1.84 – 1.98 (m, 2H), 2.06 – 2.17 (m, 2H), 2.26 – 2.35 (m, 2H), 2.62 – 2.67 (m, 1H), 2.70 – 2.74 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.92 – 3.10 (m, 1H), 3.36 – 4.10 (m, 3H), 5.22 – 5.78 (m, 1H), 7.38 – 7.51 (m, 1H), 7.90 – 8.01 (m, 1H), 8.02 – 8.13 (m, 1H), 8.16 – 8.38 (m, 1H), 8.52 – 8.67 (m, 1H), 8.74 – 8.87 (m, 1H), 10.92 – 11.71 (m, 1H), 13.66 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 1.083 min。

化合物 73：保留時間：31.73 min。^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 – 1.17 (m, 4H), 1.34 – 1.40 (m, 1H), 1.68 – 2.00 (m, 3H), 2.05 – 2.18 (m, 2H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 2.61 – 2.66 (m, 1H), 2.70 – 2.75 (m, 1H), 2.78 – 2.92 (m, 4H), 3.40 – 4.09 (m, 3H), 5.22 – 5.80 (m, 1H), 7.33 – 7.53 (m, 1H), 7.87 – 8.01 (m, 1H), 8.03 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 8.38 (m, 1H), 8.48 – 8.65 (m, 1H), 8.69 – 8.85 (m, 1H), 11.39 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 1.084 min。

實例 37.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(4-甲基嗎啉-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 39)之合成

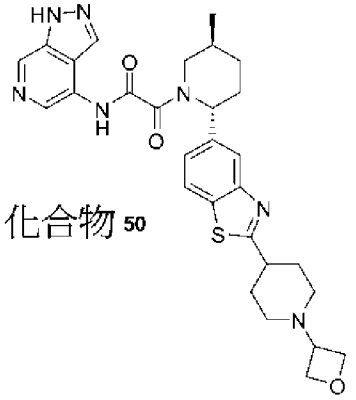


化合物 39

【0909】 *化合物根據流程 S3，以步驟 2 及 3A 開始且使用 4-甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)嗎啉(中間物 15)來製備。*

化合物 39：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.31 – 1.47 (m, 1H), 1.71 – 1.79 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.07 – 2.17 (m, 3H), 2.24 (d, 3H), 2.28 – 2.35 (m, 1H), 2.64 – 2.91 (m, 2H), 3.13 – 3.19 (m, 1H), 3.76 – 4.11 (m, 3H), 4.88 – 4.96 (m, 1H), 5.59 – 5.79 (m, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 1H), 7.92 – 7.98 (m, 1H), 8.06 – 8.16 (m, 1H), 8.29 – 8.38 (m, 1H), 8.40 – 8.54 (m, 1H), 8.88 – 8.98 (m, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 519.2；實測值 520.2；Rt = 2.291 min。

實例 38. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 50)之合成



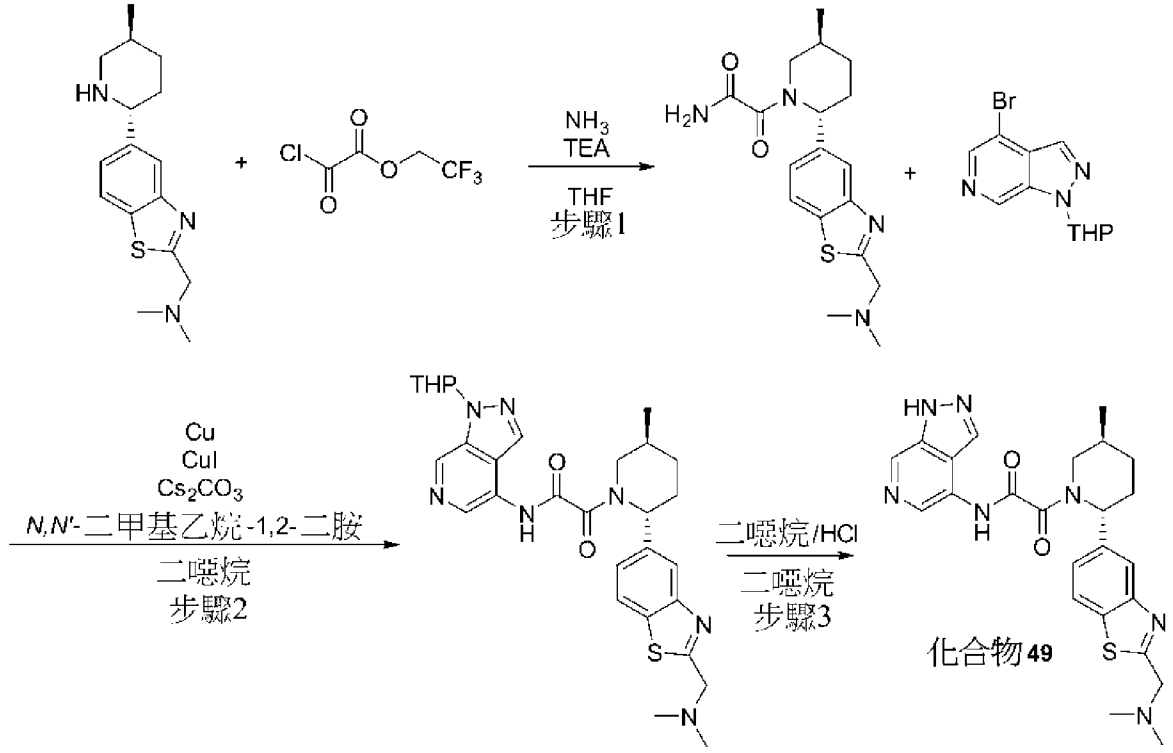
化合物 50

【0910】 *化合物由 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2 側氧基乙醯胺(中間物 16)根據流程 S3 由步驟 3A* 開始來製備。

化合物 50：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.11 (m, 3H), 1.33 – 1.42 (m, 1H), 1.68 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.90 (m, 3H), 1.93 – 1.98 (m, 2H), 2.07 – 2.13 (m, 2H), 2.14 – 2.28 (m, 1H), 2.29 – 2.36 (m, 1H), 2.73 – 2.81 (m, 2H), 2.90 – 2.96 (m, 0.3H), 3.08 – 3.16 (m, 1H), 3.33 – 3.38 (m, 0.7H), 3.40 – 4.11 (m, 2H), 4.40 – 4.46

(m, 2H), 4.51 – 4.56 (m, 2H), 5.22 – 5.80 (m, 1H), 7.36 – 7.50 (m, 1H), 7.82 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 8.12 (m, 1H), 8.16 – 8.40 (m, 1H), 8.50 – 8.70 (m, 1H), 8.74 – 8.91 (m, 1H), 11.22 – 11.46 (m, 1H), 13.58 – 13.81 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 559.2；實測值 560.2；Rt = 2.384 min。

實例 39.　2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 49)之合成



【0911】　*N,N-二甲基-1-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)甲胺之合成係在中間物 17 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0912】　在 0°C下在氬氣下向 *N,N*-二甲基-1-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]甲胺(0.32 g，1.11 mmol)及 TEA (223.75 mg，2.21 mmol，308.19 µL)於 THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(210.62 mg，1.11 mmol)。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 5 h，然後添加銨(398.90

mg，22.11 mmol)。將所得溶液在 20℃下攪拌 5 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.38 g，1.05 mmol，95.35%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 0.712 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺之合成

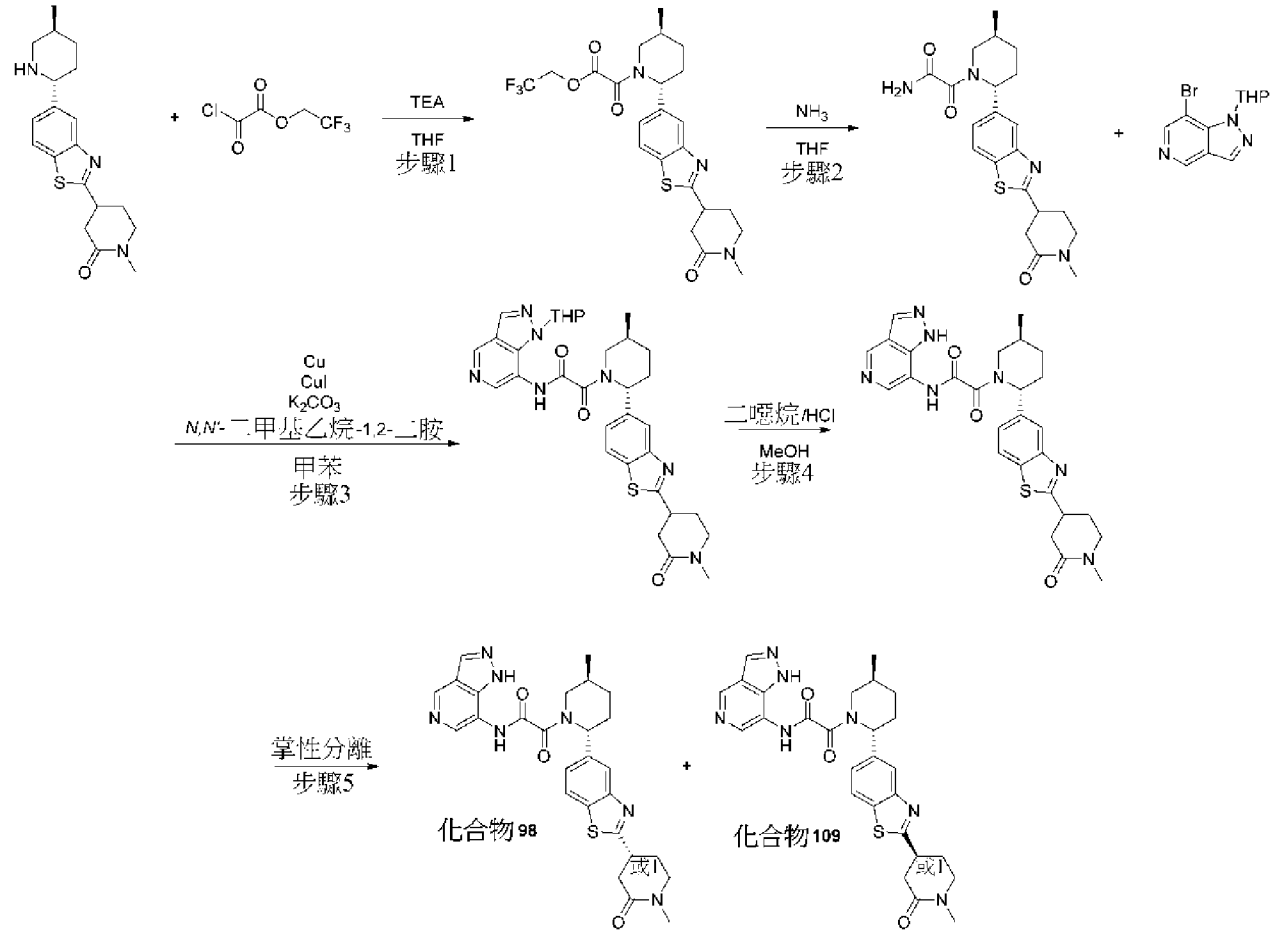
【0913】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：150 mg 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 561.2；實測值 562.2；Rt = 1.050 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺之合成

【0914】　將 2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(0.15 g，267.05 μmol)溶解於二噁烷(2 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (5 mL)。將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (2-10 min 10-50%水/MeOH+FA 30ml/min；裝載泵 4ml/min MeOH+FA；管柱 SunFire 19*100mm)純化，獲得 2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(2.10 mg，4.40 μmol，1.65%產率)。

化合物 49：LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 477.2；實測值 478.2；Rt = 1.676 min。

實例 40.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 98 及化合物 109)之合成



【0915】 *1-甲基-4-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-2-酮之合成係在中間物 18 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【0916】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：2 g (92.05%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 497.2；實測值 498.2；Rt = 1.280 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0917】 藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：1 g (70.60%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 415.2；Rt = 2.464 min。

**步驟 3：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺

之合成

【0918】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：85 mg (19.07%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 40-80%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 615.2；實測值 616.2；Rt = 2.667 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0919】 在 21℃下向 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.085 g，138.04 μmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 6 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (10-10-25% 0-1-6 min H_2O/MeCN/0.1,% NH_4OH 流速：30ml/min；管柱：YMX Triart C18 100x20mmx5um)，得到 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.0172 g，32.35 μmol，23.44%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.452 min。

步驟 5：掌性分離(化合物 98 及化合物 109)

【0920】 對外消旋 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.0172 g，32.35 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak AD-H (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：IPA-MeOH，50-50 流速：10 mL/min)，獲得 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[rel-(*4R*)-1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)及 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[rel-(*4S*)-1-甲基-2-側氧基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-

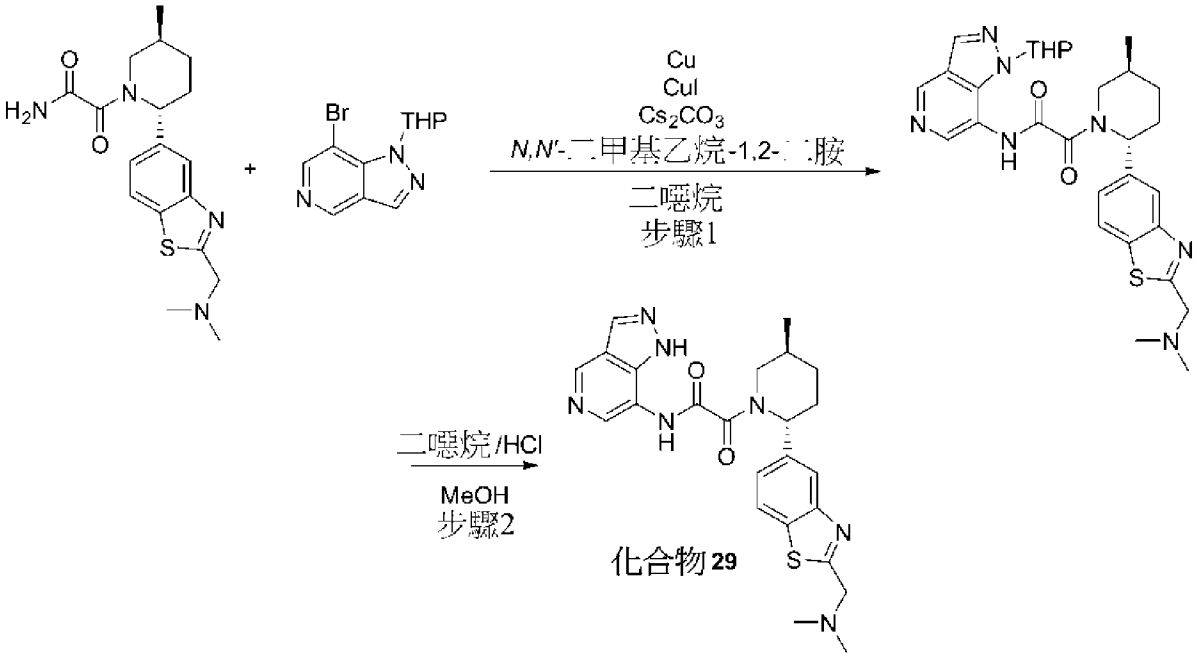
側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(5.06 mg，9.52 μmol，29.42%產率)。

【0921】　在分析條件(管柱：AD-H，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 98 之保留時間 41.05 min 且化合物 109 之保留時間 82.40 min。

化合物 98：保留時間：41.05 min。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 0.868 min。

化合物 109：保留時間：82.40 min。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 0.869 min。

實例 41.　2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 29)之合成



【0922】　*2-((2R,5S)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-*側氧基乙醯胺之合成係在實例 *39 中給出*。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0923】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：8.6 mg (5.52%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 10-50%水-

MeOH+NH_3，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH+NH_3)。

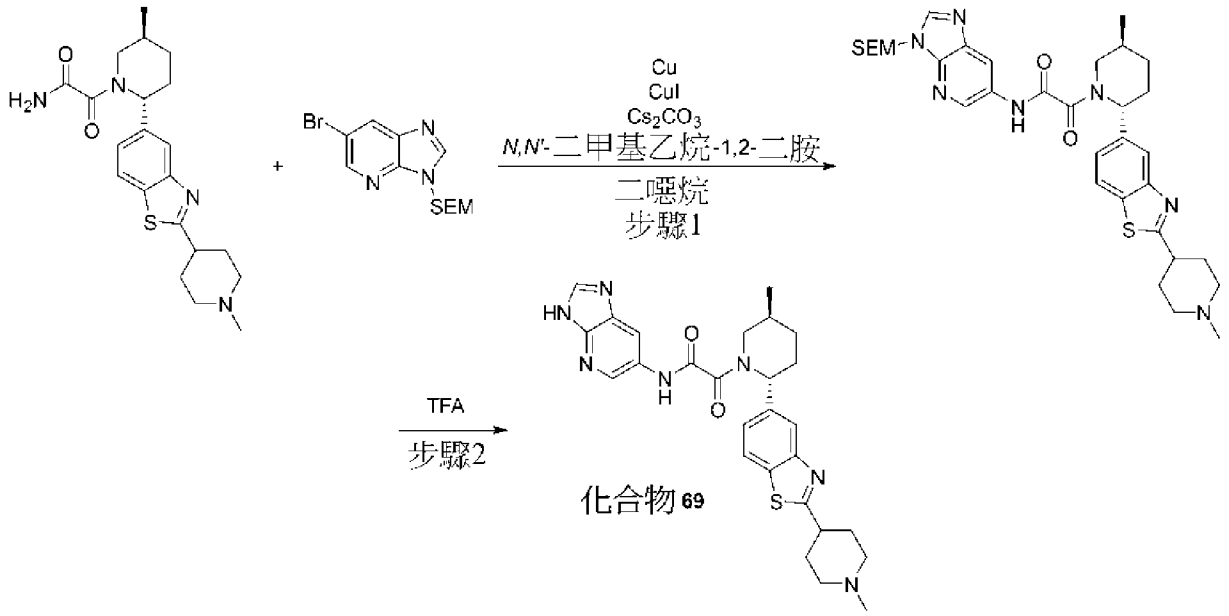
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 561.2；實測值 562.2；Rt = 0.825 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0924】 將 2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(8.6 mg，15.31 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加 HCl/二噁烷(1 mL)。將所得混合物攪拌 2 h。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC 純化，獲得 2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(二甲基胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.007 g，11.93 μmol，77.89%產率，3HCl)。

化合物 29：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 – 1.12 (m, 3H), 1.37 – 1.49 (m, 1H), 1.68 – 1.74 (m, 1H), 1.78 – 2.06 (m, 2H), 2.14 – 2.28 (m, 1H), 2.88 – 2.91 (m, 6H), 3.76 – 4.14 (m, 2H), 4.81 – 4.87 (m, 2H), 4.87 – 5.90 (m, 1H), 7.55 – 7.69 (m, 1H), 7.98 – 8.06 (m, 1H), 8.16 – 8.27 (m, 1H), 8.40 – 8.76 (m, 1H), 8.78 – 8.94 (m, 1H), 9.24 – 9.43 (m, 1H), 10.71 – 11.14 (m, 1H), 11.59 – 11.95 (m, 1H), 13.88 – 14.45 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 477.2；實測值 478.2；Rt = 1.875 min。

實例 42. *N*-(*3H*-咪唑并[*4,5-b*]吡啶-6-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 69)之合成



【0925】 *2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在中間物 19 中給出。*

【0926】 *2-[(6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷之合成 係在中間物 38 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*3H*-咪唑并[*4,5-b*]吡啶-6-基)乙醯胺之合成

【0927】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：113 mg (17.46%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 647.2；實測值 648.2；Rt = 3.243 min。

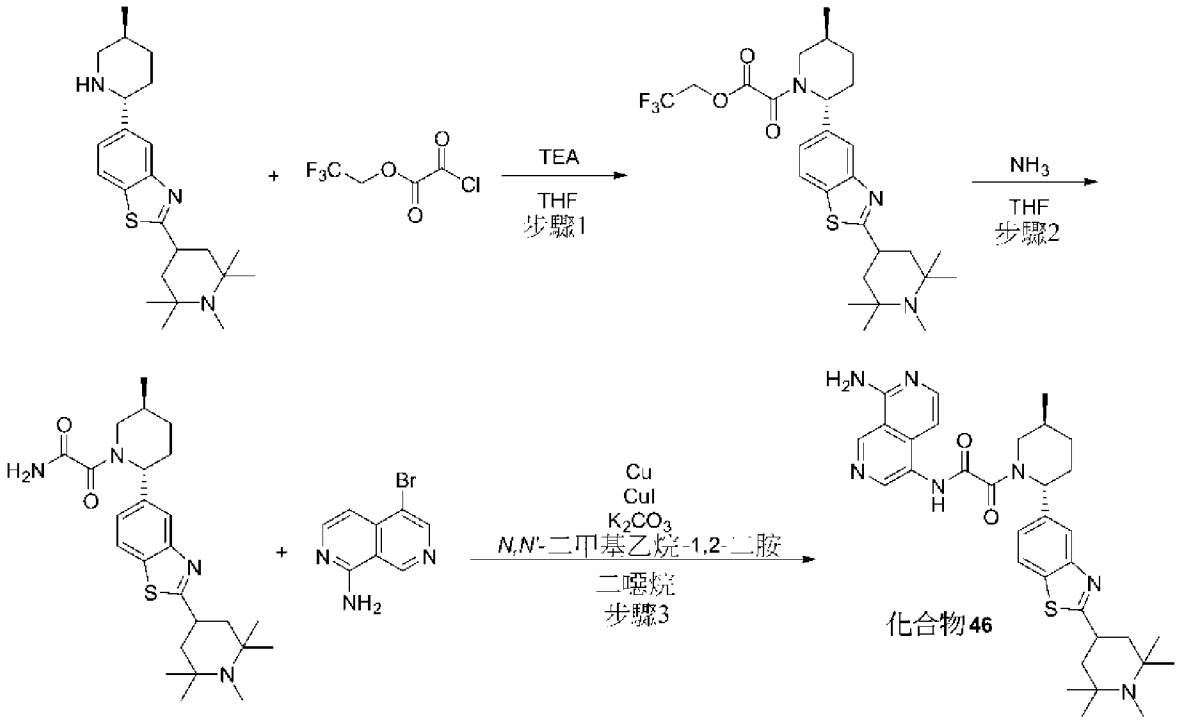
步驟 2：*N*-(*3H*-咪唑并[*4,5-b*]吡啶-6-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 69)之合成

【0928】 將 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-[3-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)咪唑并[*4,5-b*]吡啶-6-基]乙醯胺(110 mg，169.78 μmol)用 TFA (1.78 g，15.58 mmol，1.20 mL)稀釋。將所得混合物在 25°C下攪拌 1 h。在真空中蒸發 TFA。藉由反相 HPLC (系統 20-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量

517.66 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化殘餘物，得到 *N*-(*3H*-咪唑并[*4,5-b*]吡啶-6-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(47 mg，90.80 μmol，53.48%產率)。

化合物 69：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 – 1.11 (m, 3H), 1.30 – 1.43 (m, 1H), 1.69 – 1.95 (m, 4H), 1.99 – 2.16 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.28 – 2.36 (m, 1H), 2.81 – 2.88 (m, 2H), 3.00 – 3.11 (m, 1H), 3.32 – 3.37 (m, 1H), 3.46 – 4.11 (m, 1H), 5.25 – 5.79 (m, 1H), 7.31 – 7.48 (m, 1H), 7.84 – 7.94 (m, 1H), 7.99 – 8.10 (m, 1H), 8.20 – 8.43 (m, 2H), 8.43 – 8.60 (m, 1H), 10.90 – 11.27 (m, 1H), 12.36 – 13.38 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 2.256 min。

實例 43.　*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 46)之合成



【0929】　*5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 7 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【0930】　藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：1.2 g (61.25%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 539.2；實測值 540.2；Rt = 2.938 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

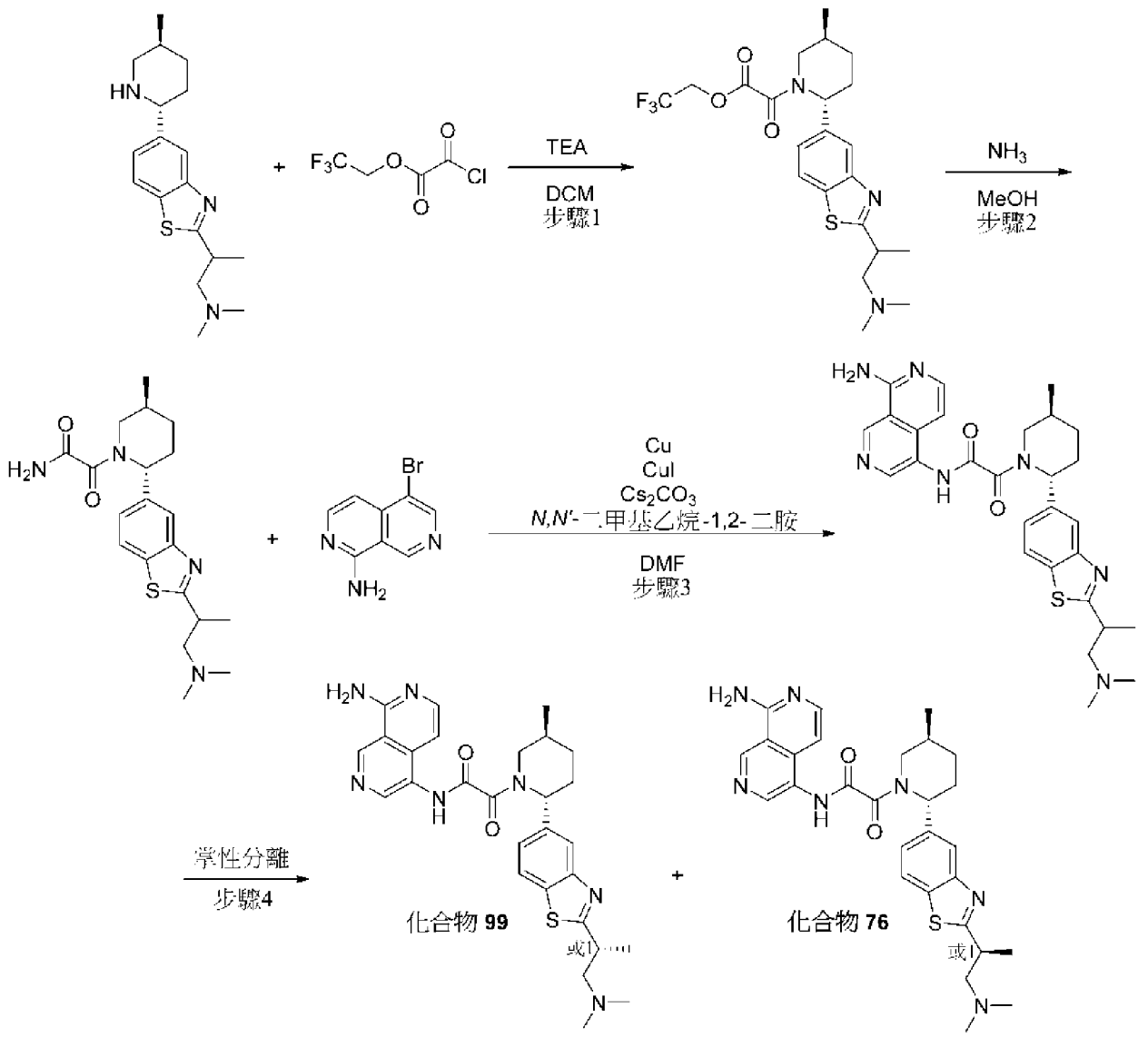
【0931】　藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：1 g (98.48%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 456.2；實測值 457.2；Rt = 2.293 min。

步驟 3：*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 46)之合成

【0932】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：5.2 mg (1.58%)。**HPLC 條件**：管柱：YMC Triart C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 20-60%水-MeCN+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

化合物 **46**：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.10 (m, 14H), 1.37 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 4.05 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.95 (m, 3H), 8.71 (m, 1H), 9.34 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 599.2；實測值 600.2；Rt = 2.387 min。

實例 44.　*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺及 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*S*)-1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 99 及化合物 76)之合成



【0933】 *N,N-二甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成係在中間物 8 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【0934】 將 *N,N*-二甲基-2-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.2 g，629.94 μmol)及 TEA (95.62 mg，944.91 μmol，131.70 μL)一起混合於 DCM (10 mL)中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 5°C。將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(132.01 mg，692.93 μmol)逐滴添加到先前溶液中並使所得混合物升溫至 rt 並攪拌 4 h。在反應完成後，將混合物用鹽水(2*20ml)洗滌，將有機層經

Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 471.2；實測值 472.2；Rt = 1.020 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0935】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，636.22 μmol)溶解於 NH_3/MeOH (10 mL)中並將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。在完成後，將所得混合物蒸發至乾燥，得到粗產物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 388.2；實測值 389.2；Rt = 0.873 min。

步驟 3：N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0936】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.185 g，476.16 μmol)、5-溴-2,7-萘啶-1-胺(106.69 mg，476.16 μmol)、Cu (30.26 mg，476.16 μmol)、碳酸銫(310.28 mg，952.32 μmol)、CuI (90.68 mg，476.16 μmol，16.14 μL)及(*1S,2S*)-*N,N'*-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(101.59 mg，714.24 μmol，112.63 μL)混合於 DMF (3.87 mL)中。使所得混合物在小瓶中在 100°C下攪拌 15 h。在反應完成後，蒸發二噁烷並對殘餘物進行 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：10-35% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN)，得到 ***N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺***(13.2 mg，24.85 μmol，5.2%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.186 min。

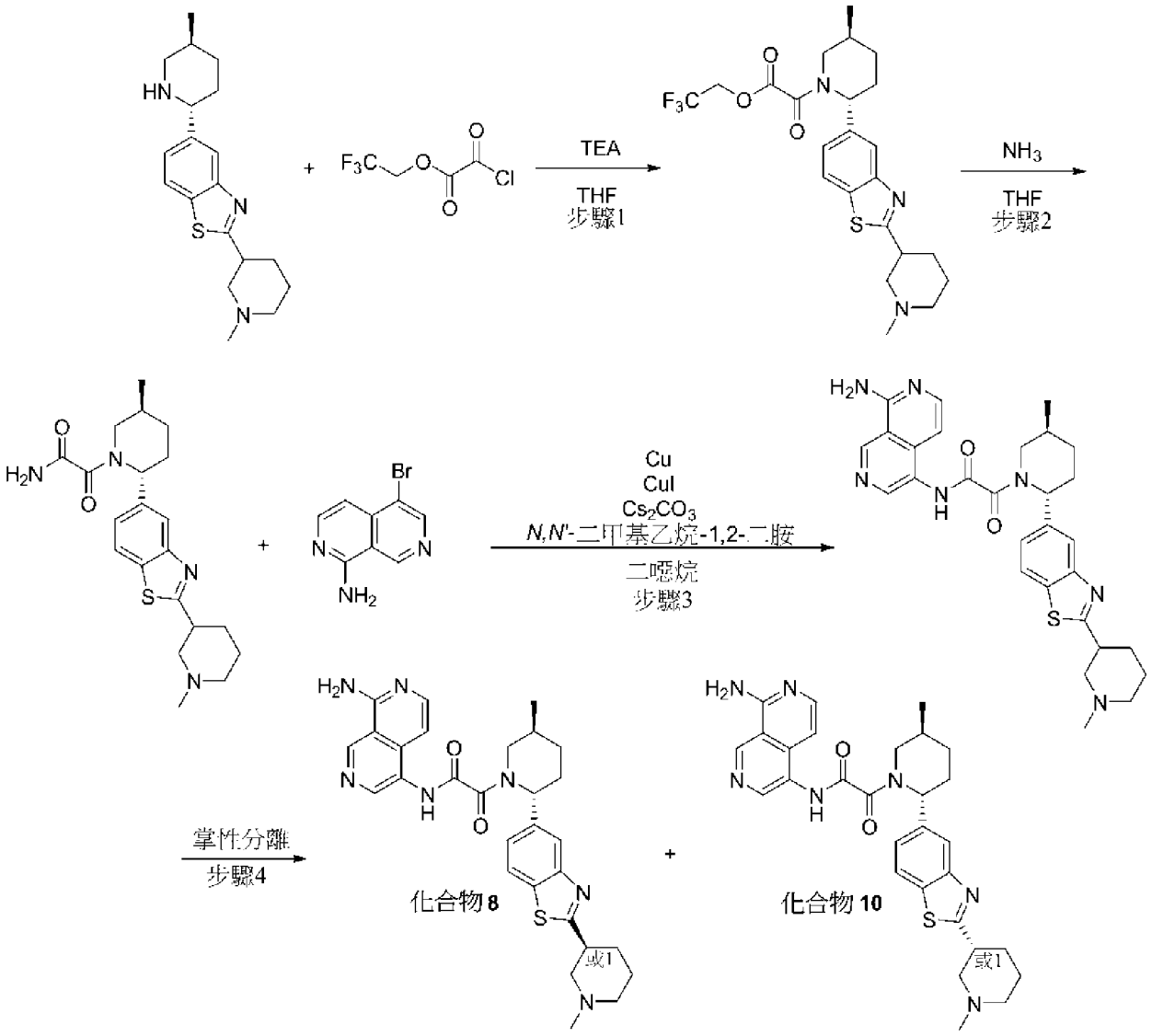
步驟 4：掌性分離(化合物 99 及化合物 76)

【0937】 對外消旋 ***N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺***(13.2 mg，24.85 umol)進行掌性分離(管柱：Chiralcel OJ-H-I (250*20，5mkm)，己烷-MeOH-IPA，70-15-15，12 ml/min)，獲得 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(rel-(*R*)-1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(1.91 mg，5.9 μmol，14.94%產率) (RT=18.33 min)及 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(rel-(*S*)-1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(2.67 mg，7.17 μmol，20.7%產率) (RT=25.22 min)。

【0938】 在分析條件(管柱：OJ-H，己烷-IPA-MeOH，70-15-15，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 99 之保留時間 16.50 min 且化合物 76 之保留時間 27.02 min。**化合物 99：保留時間：16.50 min。**LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.114 min。

化合物 76：保留時間：27.02 min。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.111 min。

實例 45. *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 8 及化合物 10)之合成



【0939】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 20 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【0940】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：0.85 g (96.54%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 483.2；實測值 484.2；Rt = 1.107 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0941】 藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 0.837 min。

步驟 3：*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0942】 向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，998.66 μmol)、5-溴-2,7-萘啶-1-胺(223.76 mg，998.66 μmol)、銅(12.69 mg，199.73 μmol)、碘化銅(I)(190.19 mg，998.66 μmol，33.84 μL)、碳酸銫(650.77 mg，2.00 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(213.07 mg，1.50 mmol)之混合物中添加二噁烷(6 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 36 h 並冷卻。過濾無機沉澱並對溶液進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 30-75% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 544 管柱：XBridge BEH C18 5um 130A)，得到 110 mg 粗產物，再純化該粗產物(裝置(流動相，管柱)：系統 5-35% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 目標質量 544 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)，得到 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(60 mg，110.36 μmol，11.05%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 2.042 min。

步驟 4：掌性分離(化合物 8 及化合物 10)

【0943】 對外消旋 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(60 mg，110.36 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：IPA-MeOH，50-50. 流速：12 mL/min)，獲得 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[rel-(*3S*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(19 mg，34.95 μmol，63.33%產率)及 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[rel-(*3R*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(17 mg，

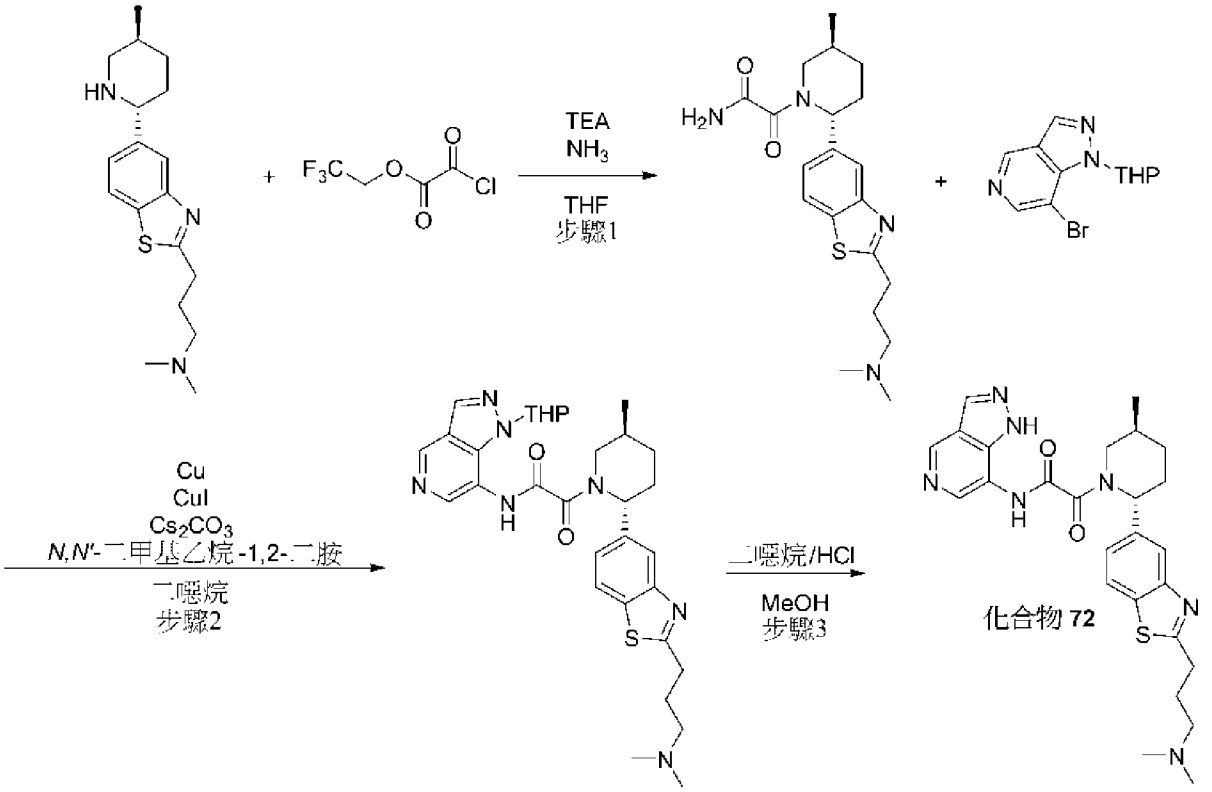
31.27 μmol，56.67%產率)。RT (異構物 A) = 52.97 min；RT (異構物 B) = 77.25 min。

【0944】　在分析條件(管柱：IA，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 8 之保留時間 73.45 min 且化合物 10 之保留時間 54.36 min。

化合物 8：保留時間：73.45 min。^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.69 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.91 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 1.776 min。

化合物 10：保留時間：54.36 min。^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.69 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.91 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 0.764 min。

實例 46.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 72)之合成



【0945】 *N,N-二甲基-3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成係在中間物 21 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0946】 在 25℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(546.03 mg，2.87 mmol)緩慢添加到經攪拌之 *N,N*-二甲基-3-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(700 mg，2.20 mmol)及 TEA (557.76 mg，5.51 mmol，768.26 µL)於無水 THF (30 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，然後在 25℃下將氣態氨鼓泡透過反應混合物達 0.5-1 h。過濾所得氯化銨沉澱並丟棄，在真空中濃縮濾液，得到呈淡棕色膠狀物之粗製物 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(850 mg，2.19 mmol，99.23%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 388.2；實測值 389.2；Rt = 2.089 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0947】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：140 mg (36.89%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 589.2；實測值 590.2；Rt = 1.806 min。

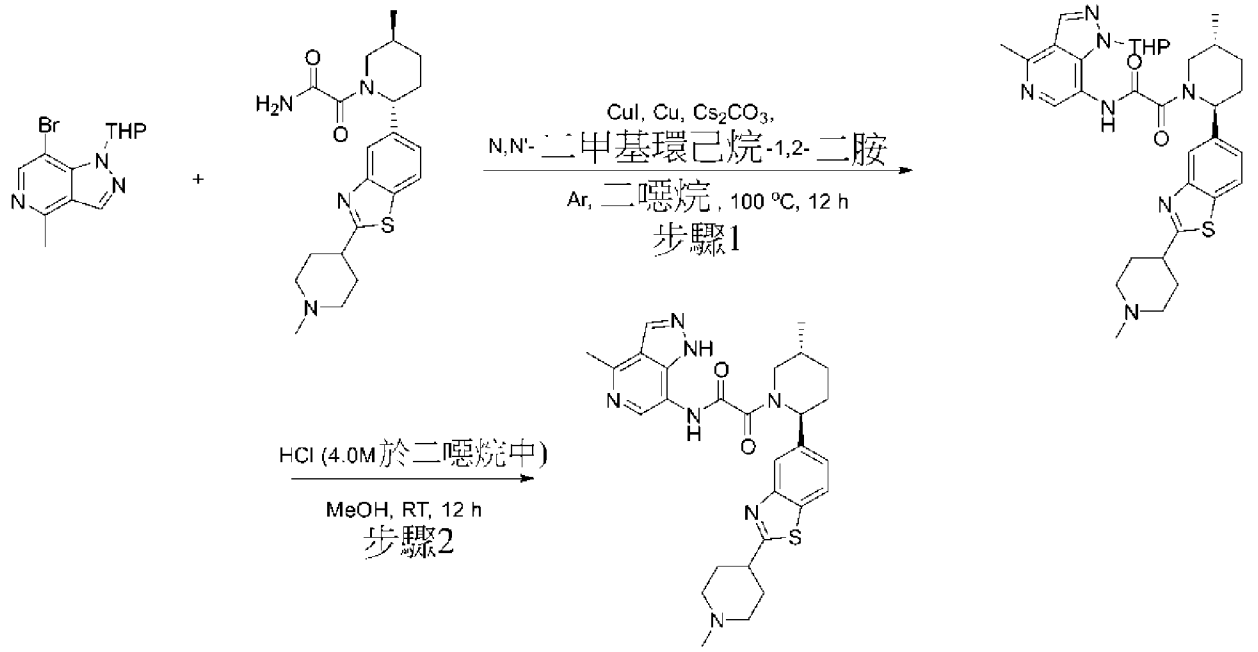
步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(二甲基胺基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 72)之合成

【0948】 在 25°C下將氯化氫 4M 於二噁烷中之溶液 99% (787.50 mg，3.00 mmol，0.75 mL，13.9%純度)一次性添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(140 mg，237.39 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 5 h，並然後在真空中蒸發至乾燥。將所得淡黃色固體提交至反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：40-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH))，得到呈淡黃色固體之化合物 72 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(73 mg，144.37 μmol，60.82%產率)。

化合物 72：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.09 (m, 3H), 1.33 – 1.43 (m, 1H), 1.70 – 1.80 (m, 1H), 1.88 – 1.97 (m, 3H), 2.11 – 2.16 (m, 7H), 2.25 – 2.34 (m, 3H), 2.87 – 3.12 (m, 3H), 3.76 – 4.13 (m, 1H), 5.52 – 5.81 (m, 1H), 7.36 – 7.45 (m, 1H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 7.99 – 8.09 (m, 1H), 8.29 – 8.37 (m, 1H), 8.42 – 8.55 (m, 1H), 8.88 – 8.98 (m, 1H), 11.03 – 11.29 (m, 1H), 12.99 – 13.25 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 506.2；Rt = 2.083 min。

實例 47.　N-(4-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 9)之合成



化合物 9

【0949】　*2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-*側氧基乙醯胺之合成係在中間物 *19 中給出。*

【0950】　*7-溴-4-甲基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成係在中間物 39 中給出。*

步驟 1：N-(4-甲基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【0951】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：8.1 mg (10.31%)。

HPLC 條件：2 – 10 min 50 – 75%水 NeCN+FA 30 mL/min；裝載泵 4 mL/min ACN；管柱 SunFire 19*100 mm

LCMS(ESI): $[M+2]^+$ m/z：計算值 617.2；實測值 617.2；Rt = 0.943 min

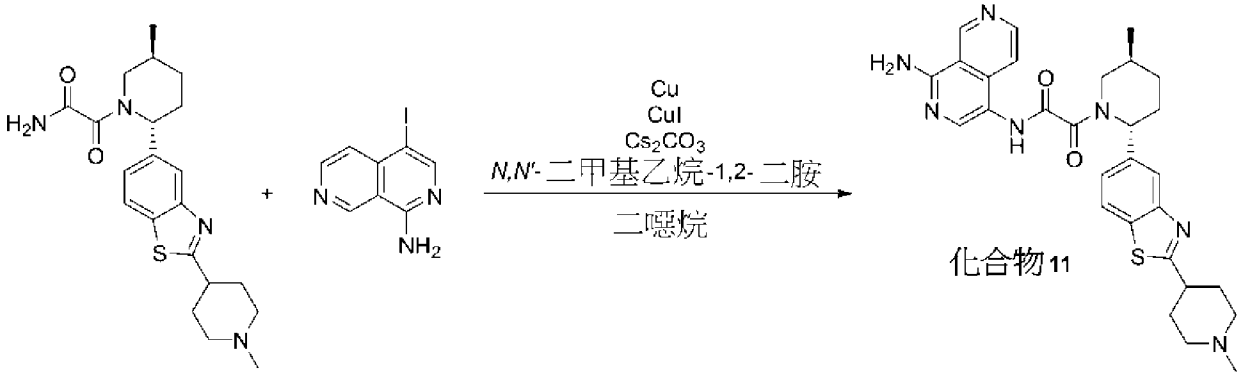
步驟 2：N-(4-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-

(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 9)之合成

【0952】 將 N-(4-甲基-1-四氫哌嗪-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(8.1 mg，13.15 μmol)之混合物在二噁烷/ HCl (0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中在 35°C下攪拌 12 h。蒸發溶劑，獲得 N-(4-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(7 mg，粗製物，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 532.2；實測值 532.2；Rt = 2.108 min。

實例 48. *N*-(1-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 11)之合成



【0953】 *2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在中間物 19 中給出。*

【0954】 *4-碘-2,7-萘啶-1-*胺之合成係在中間物 *40 中給出。*

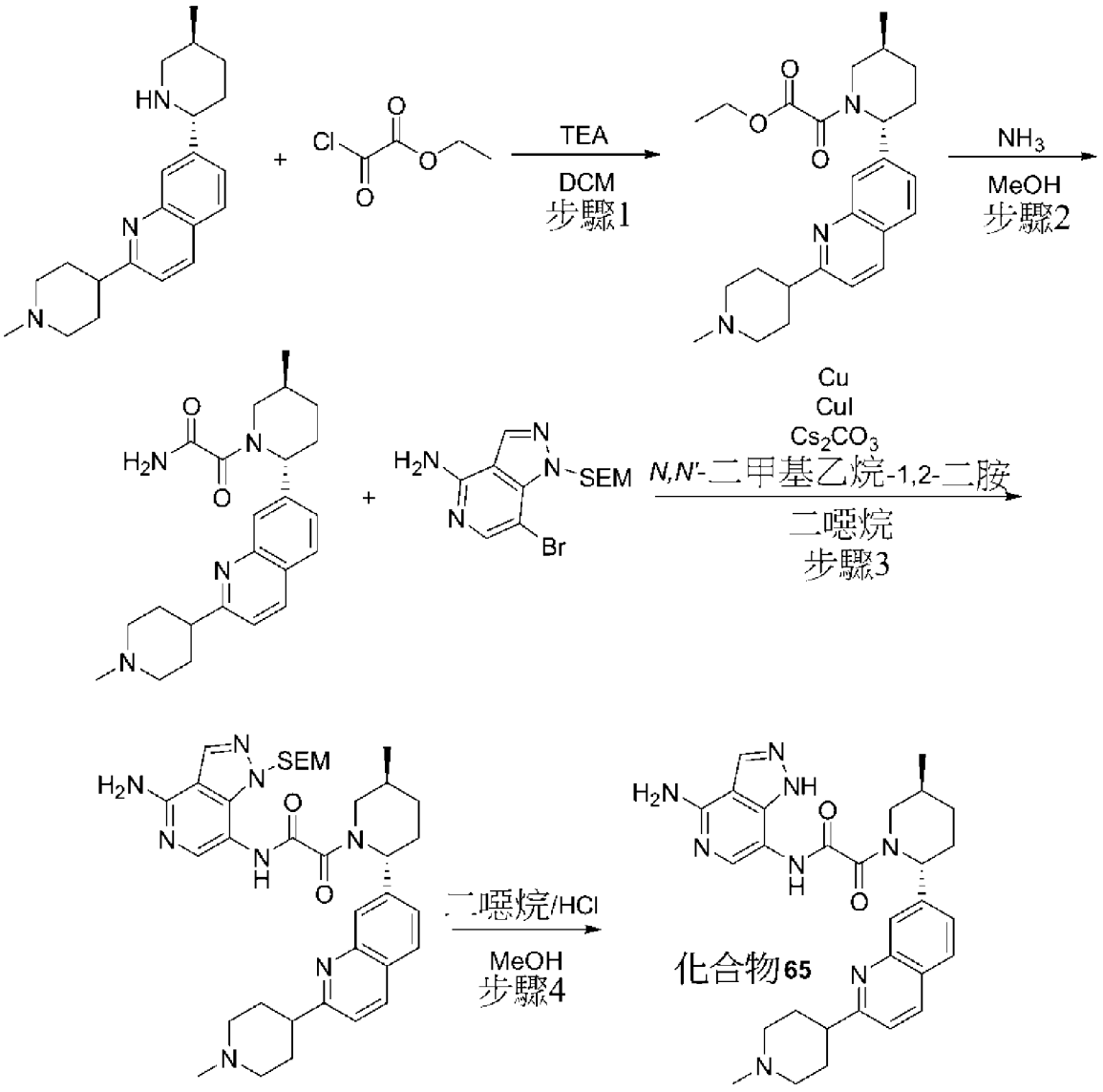
【0955】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 類似地製備兩個單獨批次。產率：6.3 mg (3.64%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 25-75%水-MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

藉由掌性 HPLC (Chiralcel IC-III (250*20mm，5mkm)，IPA-MeOH，50-50，10 ml/min)純化產物。

化合物 11：保留時間：37.98 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 – 1.12 (m, 3H), 1.36 – 1.41 (m, 1H), 1.72 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 2.01 (m, 4H), 2.09 – 2.16 (m, 3H), 2.17 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.34 (m, 2H), 2.89 – 3.18 (m, 4H), 3.52 – 4.11 (m, 2H), 5.25 – 5.80 (m, 1H), 7.14 – 7.41 (m, 2H), 7.42 – 7.63 (m, 2H), 7.89 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 8.05 (m, 1H), 8.07 – 8.11 (m, 1H), 8.35 – 8.69 (m, 1H), 9.45 – 9.59 (m, 1H), 10.41 – 10.65 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 1.914 min。

實例 49.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 65)之合成



【0956】 *2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成係在中間物 22 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸乙酯之合成

【0957】 將 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(200 mg，432.80 μmol)及 TEA (87.59 mg，865.60 μmol，120.65 μL)溶解於 DCM (15 mL)中，用冰水浴冷卻並然後逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(76.82 mg，562.64 μmol，62.97 μL)。將溶液在 25°C下攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(240 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 423.2；實測值 424.2；Rt = 1.060 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0958】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(240 mg，481.65 μmol)溶解於 NH_3/MeOH (20 mL)溶液(按重量計 10% NH_3)中並攪拌隔夜。將 RM 在真空中濃縮，然後溶解於 DCM (30 ml)中並用水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 394.2；實測值 395.2；Rt = 0.734 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0959】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(120 mg，255.51 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)

吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(105.26 mg，306.61 μmol)、Cu (16.24 mg，255.51 μmol)、碳酸銫(166.50 mg，511.02 μmol)、碘化銅(I)(48.66 mg，255.51 μmol，8.66 μL)及N,N'-二甲基乙烷-二胺(54.52 mg，383.26 μmol，60.44 μL)混合於二噁烷(5.00 mL)中。使所得混合物在小瓶中在 100°C下攪拌 12 h。將 RM 過濾，在真空中濃縮，並進行 HPLC (2-10 min10-40% MeCN+NH_3 30 ml/min (裝載泵 4m MeCN) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM)。獲得 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(48.5 mg，73.83 μmol，28.90%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 656.2；實測值 657.2；Rt = 1.163 min。

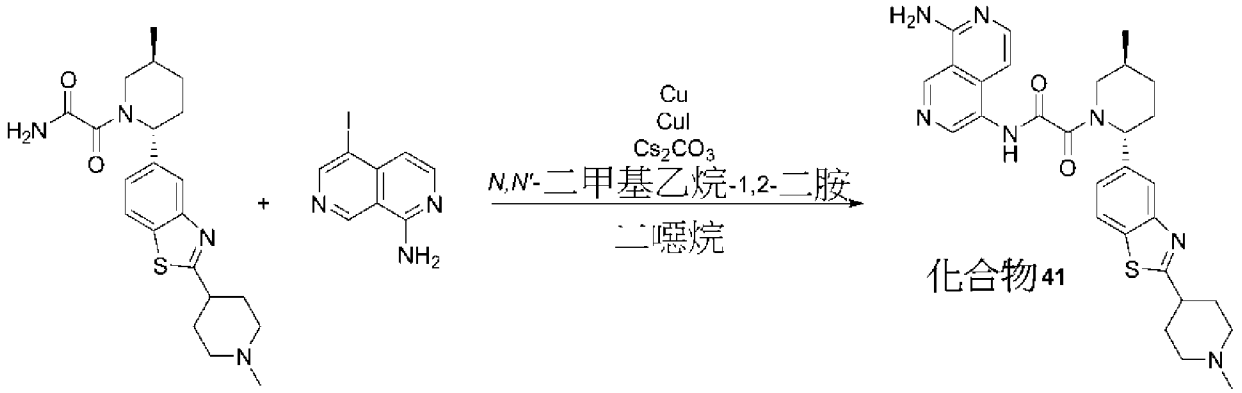
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 65)之合成

【0960】 *將 N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(47.5 mg，60.02 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中，接著添加 3 ml HCl/二噁烷(60.02 μmol，3 mL) (按重量計 10% HCl)並攪拌隔夜。將 RM 在真空中濃縮，然後溶解於 1 ml DMSO 中並進行 HPLC (2-10min 25-50%水 MeCN+FA 30/min；裝載泵 4ml/min MeCN 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(10.3 mg，17.99 μmol，29.97%產率，HCOOH)。

化合物 65：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.73 – 1.12 (m, 3H), 1.27 – 1.46 (m, 1H), 1.68 – 1.79 (m, 1H), 1.88 – 2.04 (m, 5H), 2.12 – 2.35 (m, 1H), 2.65 – 2.84 (m, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 2H), 3.13 – 3.22 (m, 7H), 3.81 – 4.19 (m, 1H), 5.19 – 5.84 (m, 1H), 6.61 – 7.04 (m, 2H), 7.44 – 7.60 (m, 2H), 7.63 – 7.77 (m, 1H), 7.81 – 7.88 (m, 1H), 7.90 – 7.99 (m, 1H), 8.14 – 8.23 (m, 1H), 8.24 – 8.32 (m, 1H), 9.55 – 10.68 (m, 1H),

12.53 – 13.38 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 526.2；實測值 527.2；Rt = 1.777 min。

實例 50.　*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 41)之合成



【0961】　*2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在中間物 19 中給出。*

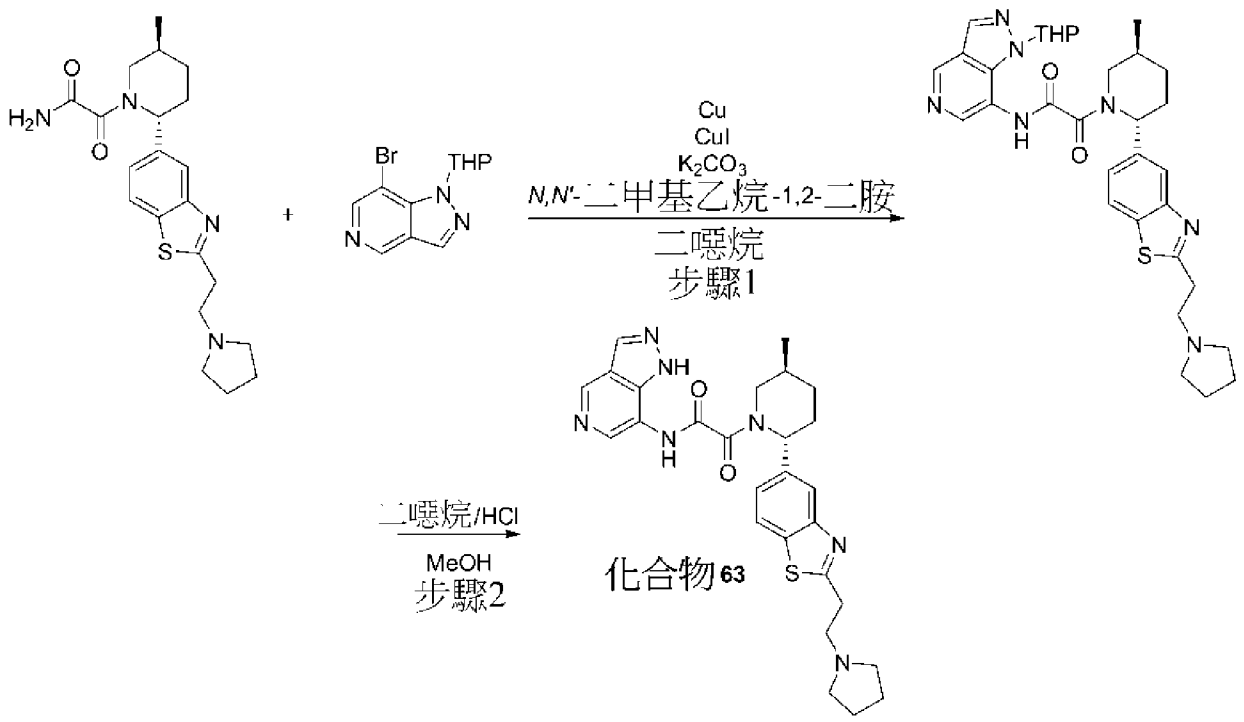
5-碘-2,7-萘啶-1-胺之合成係在中間物 41 中給出

【0962】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：11 mg (6.36%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 10-35%水-MeCN+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

化合物 41：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.07 – 1.15 (m, 3H), 1.33 – 1.42 (m, 1H), 1.71 – 1.83 (m, 3H), 1.88 – 1.97 (m, 1H), 2.03 – 2.13 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.21 – 2.28 (m, 1H), 2.29 – 2.35 (m, 1H), 2.83 – 2.88 (m, 2H), 3.04 – 3.10 (m, 1H), 3.51 – 4.14 (m, 1H), 5.25 – 5.80 (m, 1H), 6.60 – 6.98 (m, 1H), 7.30 – 7.48 (m, 3H), 7.81 – 7.92 (m, 1H), 7.96 – 8.09 (m, 2H), 8.60 – 8.83 (m, 1H), 9.31 – 9.47 (m, 1H), 10.72 – 11.07 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 2.069 min。

實例 51.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 63)之合成



【0963】 *2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-*側氧基乙醯胺之合成係在中間物 *23* 中給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0964】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：56 mg (18.64%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-100%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 601.2；實測值 602.2；Rt = 1.877 min。

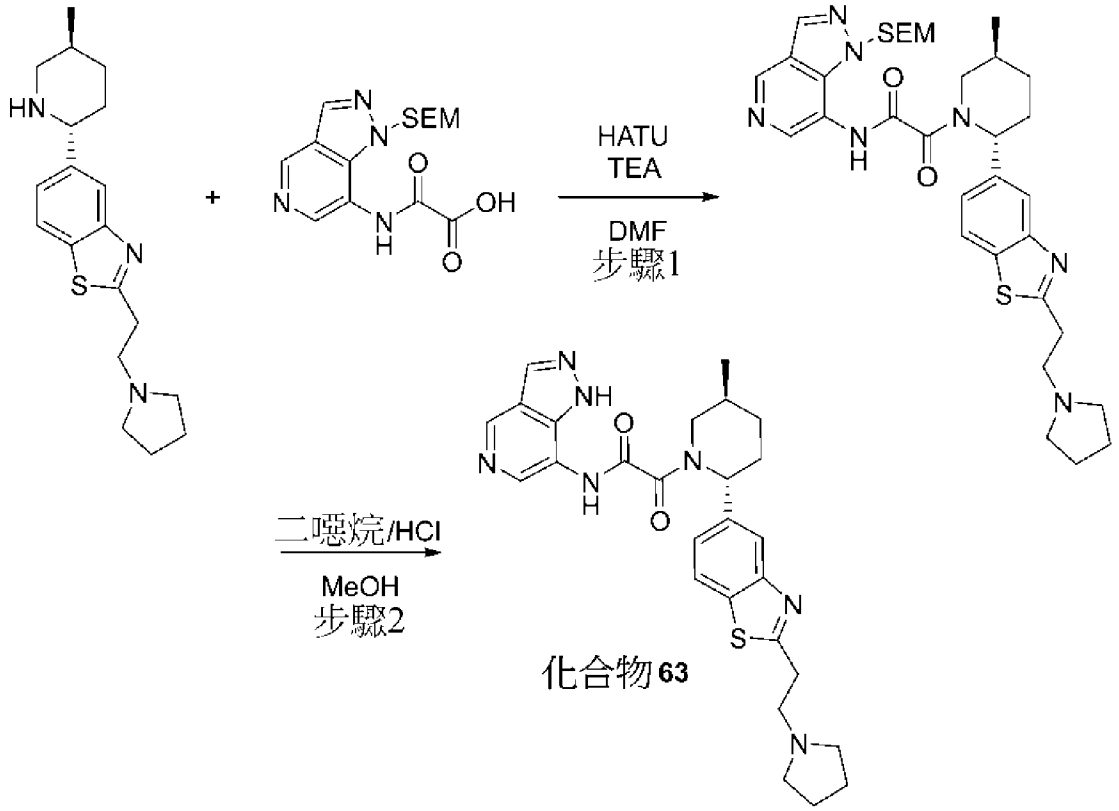
步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 63)之合成

【0965】 在 21℃下向 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(56 mg，93.06 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.36 g，37.22 mmol，1.70 mL)。將所得混合物攪拌 15 min。將所得混合物

蒸發至乾燥並進行 HPLC (5-5-20% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um)，得到化合物 63 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(38 mg，60.60 μmol，65.12%產率，3HCl)。

化合物 63：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.33 – 1.43 (m, 1H), 1.64 – 1.80 (m, 6H), 1.86 – 1.96 (m, 1H), 2.13 – 2.34 (m, 2H), 2.83 – 2.91 (m, 3H), 3.22 – 3.26 (m, 5H), 3.75 – 4.13 (m, 1H), 5.56 – 5.81 (m, 1H), 7.35 – 7.44 (m, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 1H), 7.98 – 8.08 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.29 – 8.38 (m, 1H), 8.41 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 8.99 (m, 1H), 11.09 – 11.26 (m, 1H), 13.00 – 13.21 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 1.785 min。

實例 52.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 63)之替代性合成



【0966】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 23 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0967】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：223 mg (20.16%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 45-70%水-MeCN+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 647.2；實測值 648.2；Rt = 3.364 min。

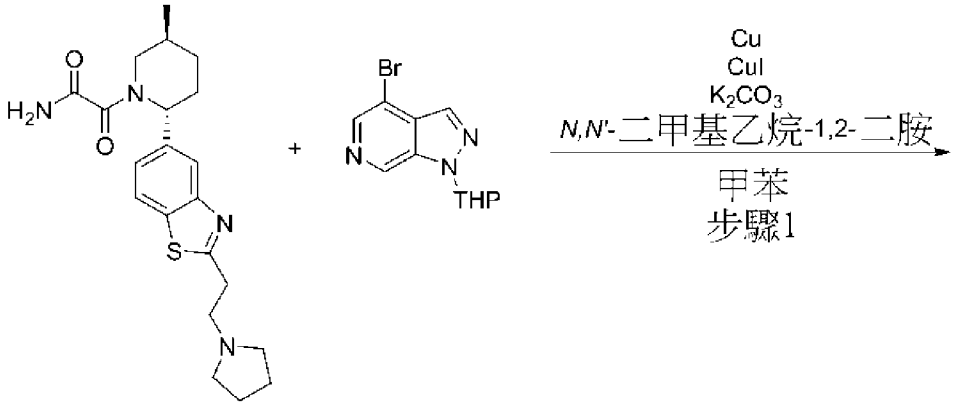
步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 63)之合成

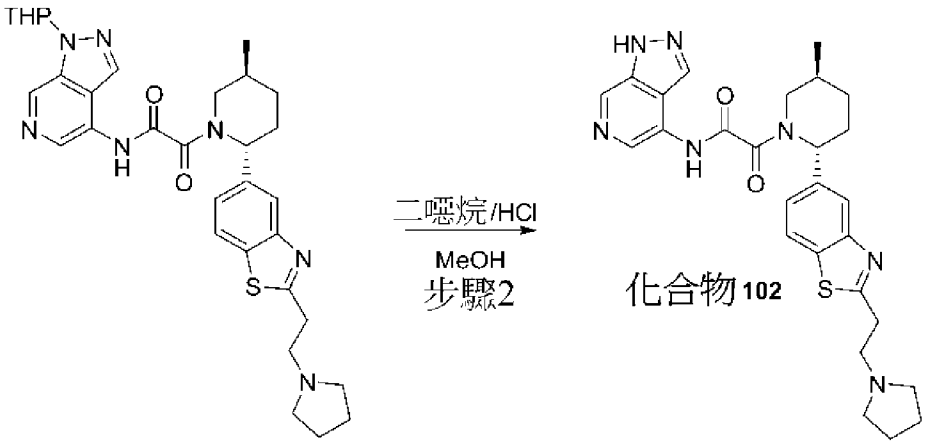
【0968】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(223 mg，344.19 μmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.88 g，5.16 mmol，2.35 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；50-50-80% 0-1.5-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 63 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(97 mg，187.39 μmol，54.44%產率)。

化合物 63：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.83 – 1.08 (m, 3H), 1.29 – 1.45 (m, 1H), 1.65 – 1.72 (m, 4H), 1.73 – 1.82 (m, 1H), 1.85 – 2.01 (m, 1H), 2.09 – 2.26 (m, 1H), 2.29 – 2.37 (m, 1H), 2.52 – 2.55 (m, 2H), 2.85 – 2.90 (m, 2H), 3.20 – 3.29 (m, 4H), 3.36 – 3.37 (m, 1H), 3.76 – 4.13 (m, 1H), 5.58 – 5.93 (m, 1H), 7.36 – 7.45 (m, 1H),

7.87 – 7.94 (m, 1H), 7.98 – 8.09 (m, 1H), 8.28 – 8.40 (m, 1H), 8.41 – 8.58 (m, 1H), 8.84 – 9.04 (m, 1H), 11.05 – 11.27 (m, 1H), 12.94 – 13.34 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 1.878 min。

實例 53.　2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 102)之合成





步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺之合成

【0969】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 使用中間物 23 製備。產率：31 mg (17.19%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-50-80%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

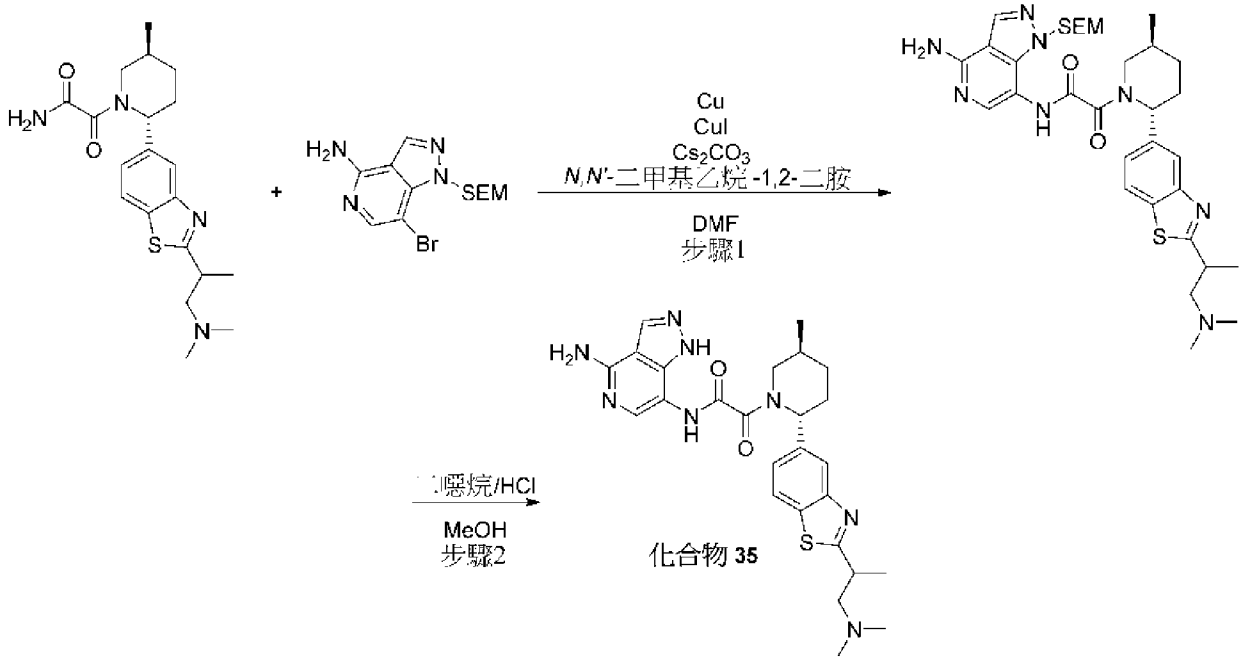
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 601.2；實測值 602.2；Rt = 2.480 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 102)之合成

【0970】 在 21℃下向 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(31 mg，51.52 μmol)於 MeOH(1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(751.32 mg，20.61 mmol，939.15 μL)。將所得混合物攪拌 15 min。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (5-5-20% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.1,% FA 流速：30ml/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um)，得到 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(10.5 mg，20.28 μmol，39.37%產率)。

化合物 102：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.10 (m, 3H), 1.34 – 1.43 (m, 1H), 1.66 – 1.76 (m, 5H), 1.83 – 1.96 (m, 1H), 2.13 – 2.25 (m, 1H), 2.30 – 2.35 (m, 1H), 2.84 – 2.89 (m, 2H), 3.21 – 3.23 (m, 2H), 3.24 – 3.27 (m, 1H), 3.33 – 3.34 (m, 2H), 3.36 – 3.37 (m, 2H), 3.44 – 4.07 (m, 1H), 5.25 – 5.77 (m, 1H), 7.34 – 7.48 (m, 1H), 7.85 – 7.96 (m, 1H), 7.99 – 8.08 (m, 1H), 8.10 – 8.39 (m, 2H), 8.53 – 8.68 (m, 1H), 8.76 – 8.89 (m, 1H), 11.20 – 11.58 (m, 1H), 13.69 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 518.2；Rt = 2.261 min。

實例 54. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 35)之合成



【0971】 *2-((2R,5S)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-*側氧基乙醯胺之合成係在實例 *44* 中給出。

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0972】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，514.77 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(176.72 mg，514.77 μmol)、Cu (32.71 mg，514.77 μmol)、碳酸銫(335.44 mg，1.03 mmol)、CuI (98.04 mg，514.77 μmol，17.44 μL)及 N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(109.83 mg，772.15 μmol，121.77 μL)混合於 DMF (4 mL)中。使所得混合物在小瓶中在 100°C下攪拌 17 h。在反應完成後，蒸發二噁烷並對殘餘物進行 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN)，得到分兩部分之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-

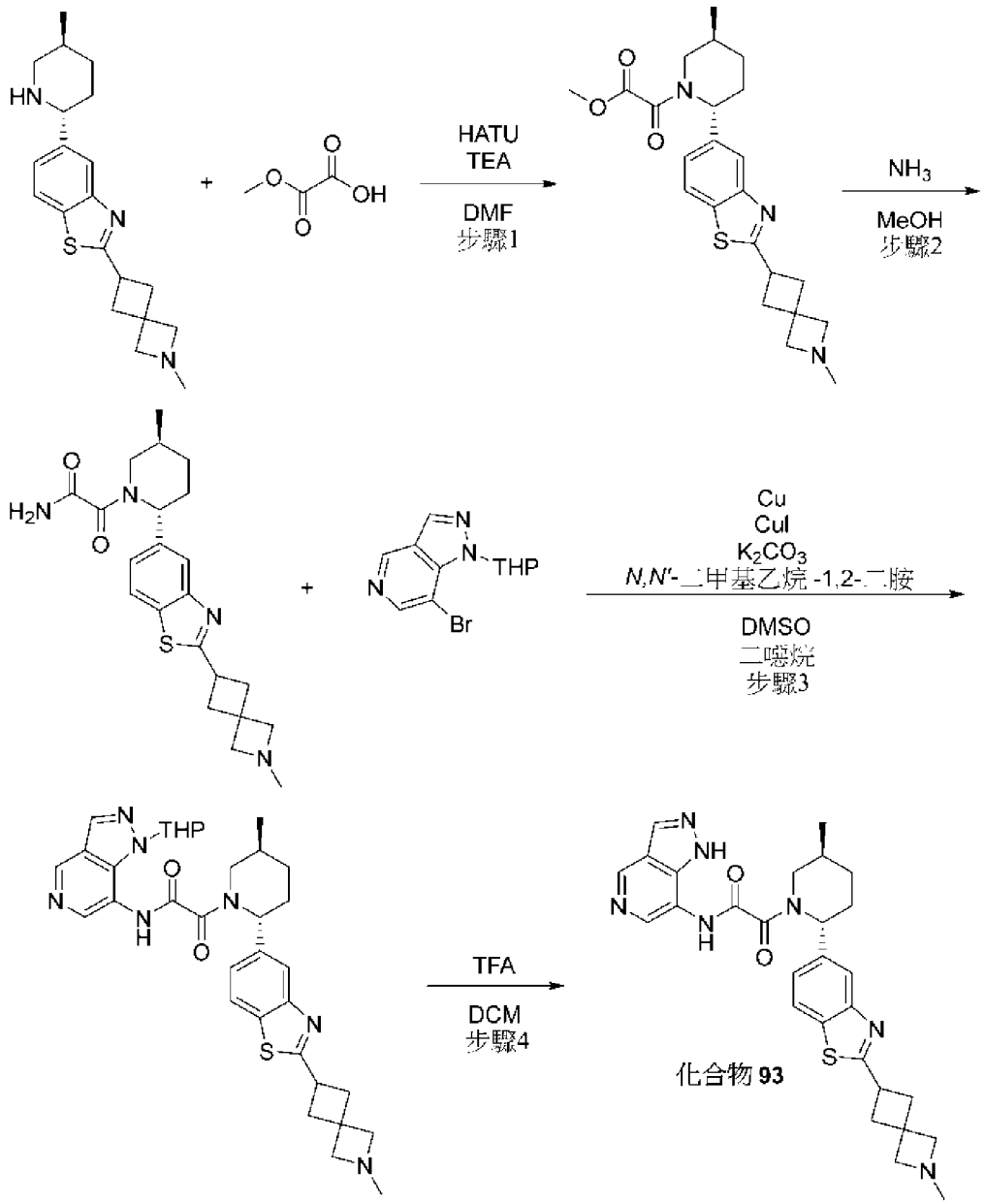
基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(40.4 mg，62.07 μmol，12.06%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 650.2；實測值 651.2；Rt = 2.890 min。

步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 35)之合成

【0973】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(40.46 mg，62.16 μmol)溶解於二噁烷/HCl (1 mL)及 MeOH (1 mL)之混合物中，將所得混合物在 rt 下攪拌 17 h。在反應完成後，將所得混合物蒸發至乾燥，獲得粗產物。對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm，5um；流動相：0-25% 0-5min H_2O/MeCN/0.1% FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(15.3 mg，25.78 μmol，41.47%產率，2HCl)。

化合物 35： ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.53 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 5.65 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 10.70 (m, 1H), 13.06 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 519.2；實測值 520.2；Rt = 2.106 min。

實例 55. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 93)之合成



【0974】 *2-(2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 13 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸甲酯之合成

【0975】 向經攪拌之 2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(975 mg，2.85 mmol)、2-甲氧基-2-側氧基-乙酸(445.63 mg，4.28 mmol)及 TEA (1.44 g，14.27 mmol，1.99 mL)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加 HATU (1.74 g，4.57 mmol，2.39 mL)。將所得反應混合物在 20°C下攪拌 4

h。然後，將其用水(40 ml)稀釋並用乙酸乙酯(70 ml)萃取。將有機層用水(2x30 ml)及鹽水(30 ml)連續洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(1.24 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.051 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0976】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(1.24 g，2.90 mmol)溶解於氨(7N 於 MeOH 中) (15.58 g，139.97 mmol，20 mL，15.3%純度)中。將所得溶液在 45°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑，留下 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(1.21 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 413.2；Rt = 0.862 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0977】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(600 mg，1.45 mmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(492.40 mg，1.75 mmol)、銅(18.49 mg，290.88 μmol)、碘化銅(I)(83.10 mg，436.31 μmol，14.79 μL)、*N,N'*-二甲基乙二胺(62.06 mg，436.31 μmol，68.80 μL)及碳酸鉀(402.02 mg，2.91 mmol，175.55 μL)一起混合於二噁烷(15 mL)及 DMSO (5 mL)中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 105°C下在惰性氣氛下攪拌 20 h。然後，在減壓下去除二噁烷並對殘餘物進行 HPLC (40-40-90% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：YMC Triart C18

100x20mm，5um)，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(240 mg，391.03 μmol，26.89%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 613.2；實測值 614.2；Rt = 0.992 min。

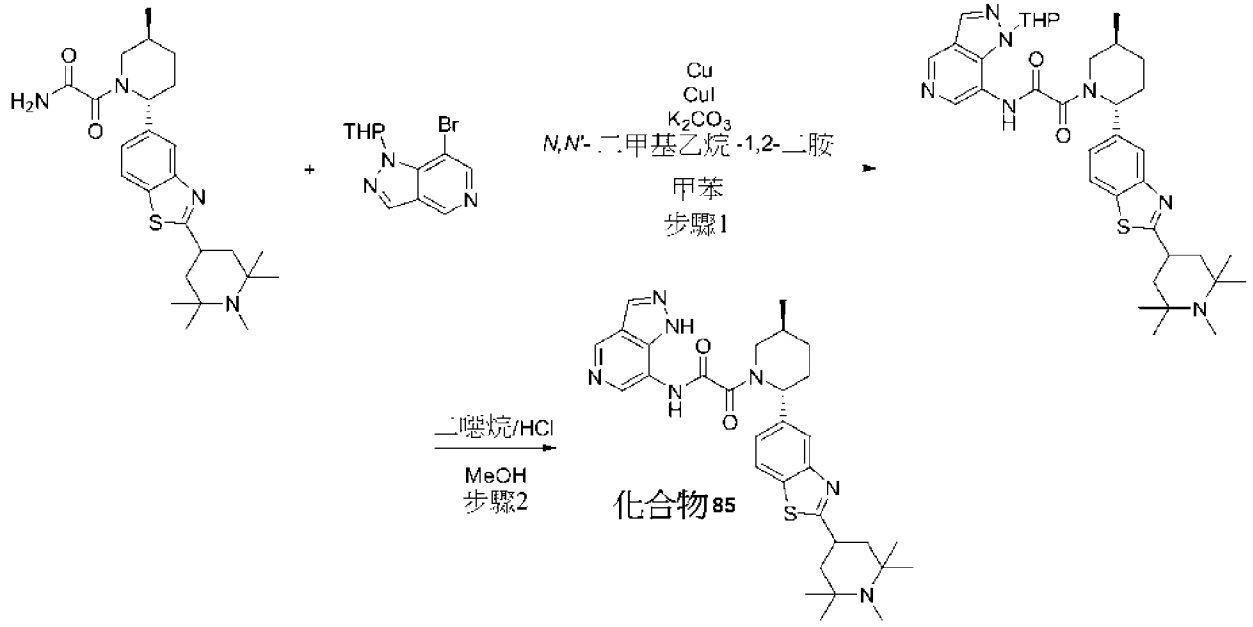
步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 93)之合成

【0978】　將 TFA (1.48 g，12.98 mmol，1 mL)添加到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(240 mg，391.03 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 6 h。然後，在減壓下去除揮發物並對殘餘物進行 HPLC (第 1 次運行：5-5-40% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.2%FA，流速：30ml/min；管柱：Chromatorex 18 SMB 100-5T 100x19mm 5um；第 2 次運行：40-40-80% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(58 mg，109.51 μmol，28.00%產率)。

化合物 93： ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.10 (m, 3H), 1.31 – 1.44 (m, 1H), 1.69 – 1.80 (m, 1H), 1.83 – 1.97 (m, 1H), 2.11 – 2.34 (m, 5H), 2.43 – 2.46 (m, 2H), 2.57 – 2.92 (m, 3H), 3.03 – 3.08 (m, 2H), 3.20 – 3.23 (m, 2H), 3.76 – 4.13 (m, 2H), 5.52 – 5.78 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 1H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 7.98 – 8.08 (m, 1H), 8.29 – 8.38 (m, 1H), 8.41 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 8.99 (m, 1H), 10.88 – 11.37 (m, 1H), 12.83 – 13.29 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 529.2；實測值 530.2；Rt = 2.108 min。

實例 56.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)

哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 85)之合成



【0979】 *5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 7 中給出。草醯胺根據此項技術中已知之程序形成(參見例如中間物 26 及中間物 28)。*

步驟 1:2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【0980】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：2120 mg (49%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 60-60-100% 水-MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 657.2；實測值 658.2；Rt = 1.700 min。

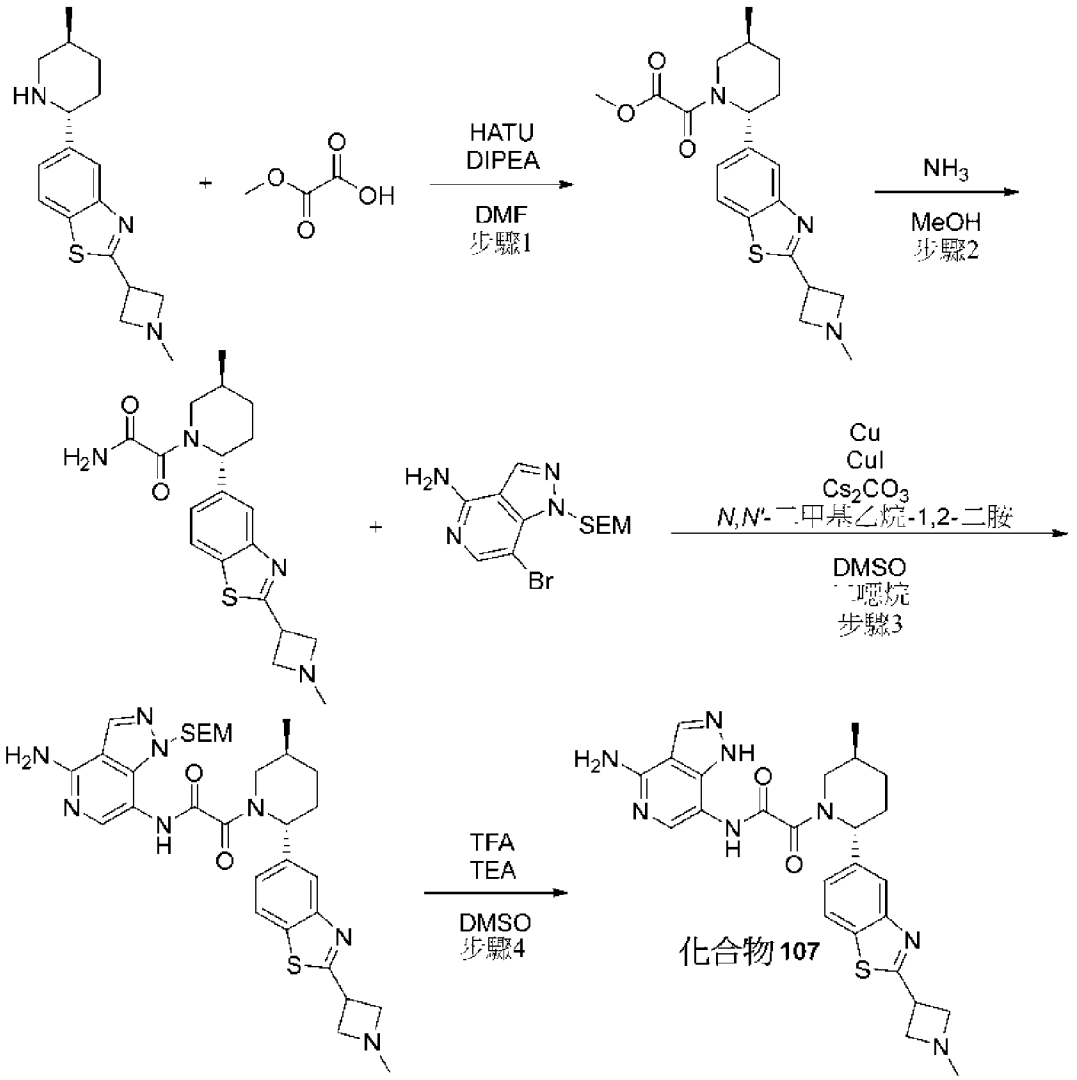
步驟 2:2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 85)之合成

【0981】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.12 g，182.41 μmol)於 MeOH (9.99 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於

二噁烷中之溶液(1.60 g，43.88 mmol，2 mL)。將所得混合物攪拌 8 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (25-60% 0-6 min H_2O/MeCN/0.1,% NH_4OH 流速：30ml/min；管柱：XBridge C 18 100x20mm 5um)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.0161 g，28.06 μmol，15.38%產率)。

化合物 85：^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 1.04 – 1.08 (m, 9H), 1.11 – 1.15 (m, 6H), 1.16 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.44 (m, 1H), 1.58 – 1.66 (m, 2H), 1.68 – 1.78 (m, 1H), 1.81 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 2.04 (m, 3H), 2.09 – 2.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.79 – 2.90 (m, 1H), 3.49 – 3.53 (m, 2H), 3.76 – 4.13 (m, 1H), 5.55 – 5.82 (m, 1H), 7.37 – 7.50 (m, 1H), 7.87 – 7.97 (m, 1H), 7.99 – 8.10 (m, 1H), 8.23 – 8.34 (m, 1H), 8.35 – 8.51 (m, 1H), 8.78 – 8.94 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 573.2；實測值 574.2；Rt = 1.466 min。

實例 57.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 107)之合成



【0982】 *2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物6中給出。*

步驟1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸之合成

【0983】 在25°C下將HATU (832.49 mg，2.19 mmol)分小批次添加到經攪拌之2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(0.55 g，1.82 mmol)、2-甲氧基-2-側氧基-乙酸(284.79 mg，2.74 mmol)及DIPEA (707.42 mg，5.47 mmol，953.39 μL)於DMF (5 mL)中之混合物中。將所得混合物在25°C下攪拌2 h。蒸發揮發物，將殘餘物與水(20 mL)混合，用EtOAc (2x10 mL)萃取，將經合併之有機層用水(2x5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，得到粗製物2-((*2R,5S*)-5-甲

基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸(0.5 g，1.34 mmol，73.38%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 388.2；Rt = 2.468 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0984】　在 0°C下將氨(114.00 mg，6.69 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(518.78 mg，1.34 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液達 0.5 h，然後將反應混合物在封閉燒瓶中在 30°C下攪拌 14 h。蒸發揮發物並將殘餘物提交至 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相 15-30% 0-6min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到純的 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.05 g，134.23 μmol，10.03%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 2.100 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0985】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，114.10 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(43.09 mg，125.51 μmol)、銅(5.26 mg，82.82 μmol)、碘化銅(I)(10.53 mg，55.27 μmol，1.87 μL)、碳酸銫(111.53 mg，342.30 μmol)及 N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(31.65 mg，222.49 μmol)於二噁烷(4.00 mL)中之混合物在 90°C下在氬氣氣氛下攪拌 80 h。12 h 後，取得等分試樣並顯示 30%轉化。將 DMSO (1 mL)添加到反應混合物中並在 100°C下攪拌 80 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2x1 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液濃縮，得到粗製物 *N*-[4-胺

基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(72 mg，113.41 μmol，99.40%產率) (於 DMSO 中之溶液(1 mL)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 634.2；實測值 635.2；Rt = 2.810 min。

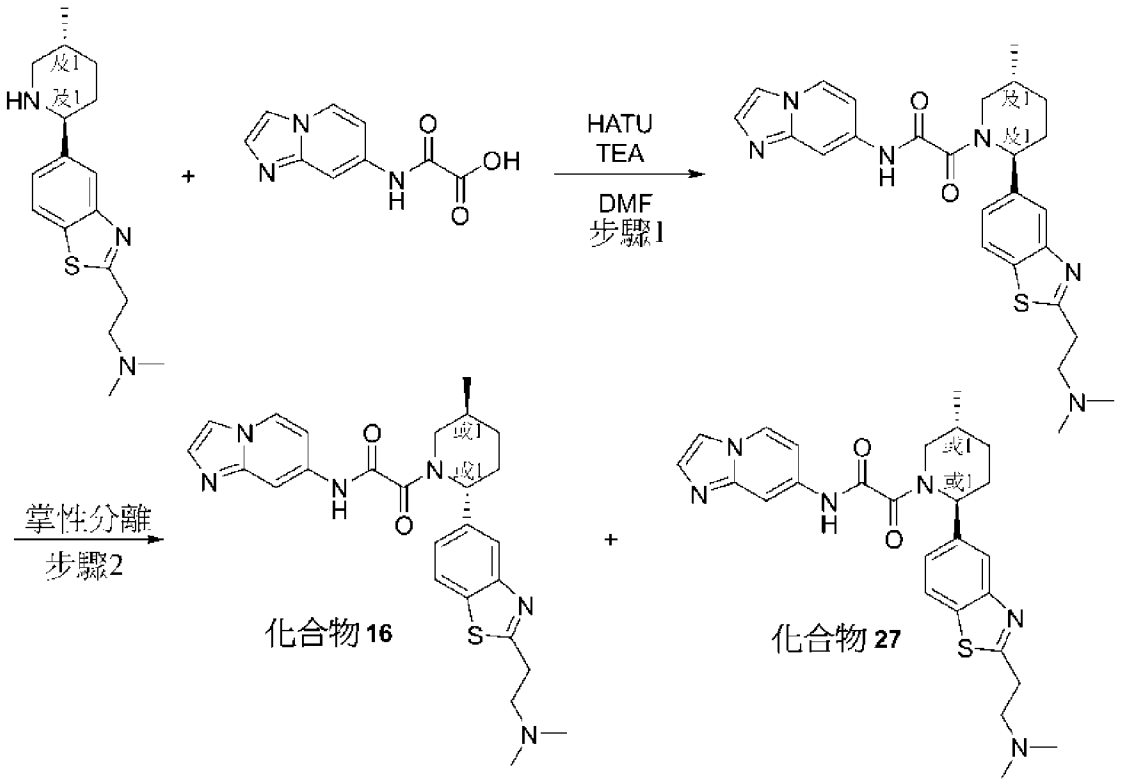
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 107)之合成

【0986】 將 TFA (1.26 g，11.03 mmol，849.45 μL)添加到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(70 mg，110.26 μmol)於 DMSO (923.09 μL)中之溶液中並在 25°C下攪拌 24 h。蒸發揮發物，將殘餘物冷卻至 0°C，添加 TEA (55.79 mg，551.30 μmol，76.84 μL)，在真空中濃縮並提交至 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：25-25-75% 0-1-8min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到粗產物(25 mg，76%)。在第 2 次 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；流動相：0-0-25% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min)後，獲得純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(15 mg，27.24 μmol，24.71%產率，HCOOH)。

化合物 107：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.93 – 1.07 (m, 3H), 1.32 – 1.43 (m, 1H), 1.67 – 1.79 (m, 1H), 1.85 – 1.95 (m, 1H), 2.09 – 2.23 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.76 – 3.07 (m, 3H), 3.68 – 3.72 (m, 2H), 3.74 – 4.13 (m, 3H), 5.12 – 5.80 (m, 1H), 6.62 – 7.01 (m, 2H), 7.29 – 7.48 (m, 1H), 7.62 – 7.79 (m, 1H), 7.89 – 7.96 (m, 1H), 7.99 – 8.10 (m, 1H), 8.14 – 8.21 (m, 1H), 10.48 – 10.63 (m, 1H), 12.55 – 13.40 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 505.2；Rt = 1.952 min。

實例 58. 2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-

(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 16 及化合物 27)之合成



【0987】 *rac-N,N-二甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙胺之合成係在中間物 24 中給出。*

步驟 1：2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0988】 藉由一般程序流程 S4 步驟 6A 製備。產率：243 mg (40.65%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 35-75%水-MeOH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 490.2；實測值 491.2；Rt = 2.093 min。

步驟 2：掌性分離(化合物 16 及化合物 27)

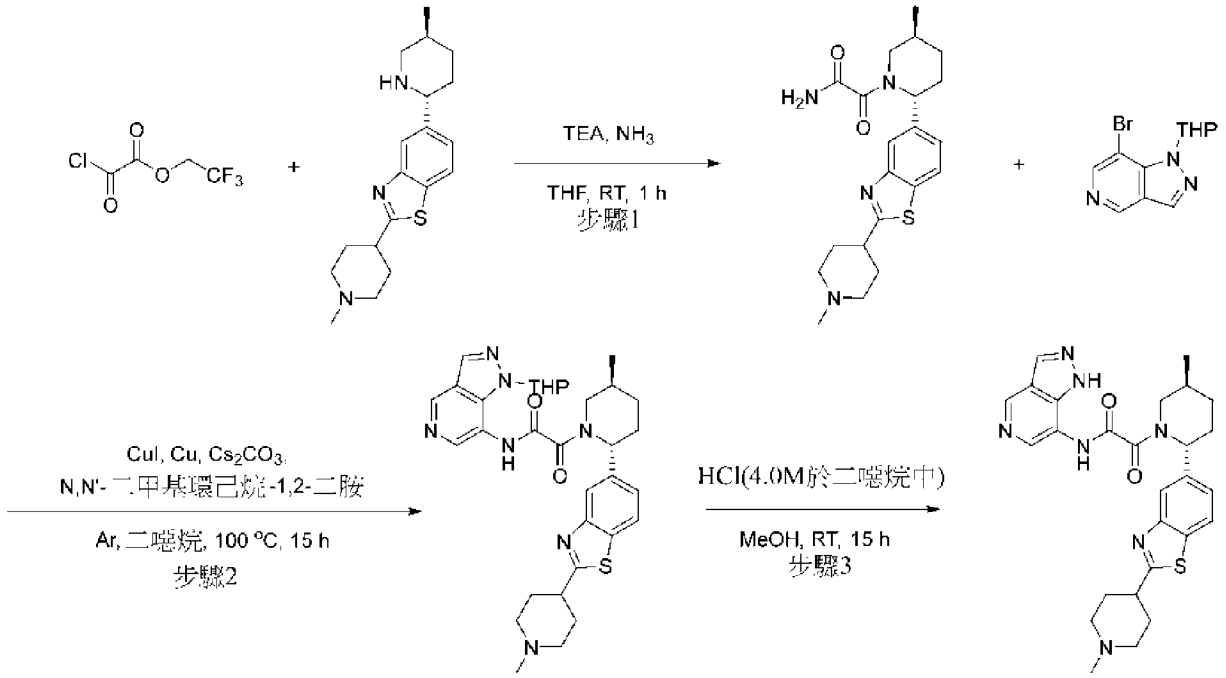
【0989】 對外消旋 2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(57 mg，118.60 umol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IA-II (250*20，5 mkm)，MeOH-IPA，50-50，10 ml/min)，獲得 *N*-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基)-2-[rel-(*2S,5R*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯

并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(18.7 mg，38.91 umol，65.61%產率) (RT=33.47 min)及 *N*-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基)-2-[rel-(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(20 mg，41.61 umol，70.18%產率) (RT=57.96 min)。

【0990】　在分析條件(管柱：OJ-H，己烷-IPA-MeOH，60-20-20，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 16 之保留時間 15.71 min 且化合物 27 之保留時間 37.52 min。**化合物 16：保留時間：15.71 min。**^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.06 (m, 3H), 1.33 – 1.40 (m, 1H), 1.69 – 1.73 (m, 1H), 1.87 – 1.92 (m, 1H), 2.09 – 2.32 (m, 8H), 2.78 – 2.89 (m, 2H), 3.23 – 3.25 (m, 2H), 3.48 – 4.05 (m, 2H), 5.29 – 5.72 (m, 1H), 7.01 – 7.10 (dd, 1H), 7.35 – 7.42 (dd, 1H), 7.45 – 7.50 (d, 1H), 7.81 – 7.89 (m, 2H), 8.02 – 8.12 (m, 2H), 8.41 – 8.50 (dd, 1H), 11.08 – 11.19 (d, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 490.2；實測值 491.2；Rt = 1.431 min。

化合物 27：保留時間：37.52 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.06 (m, 3H), 1.33 – 1.41 (m, 1H), 1.69 – 1.93 (m, 2H), 2.09 – 2.33 (m, 8H), 2.77 – 2.89 (m, 2H), 3.22 – 3.25 (m, 3H), 3.48 – 4.05 (m, 1H), 5.29 – 5.71 (m, 1H), 7.01 – 7.10 (dd, 1H), 7.35 – 7.42 (dd, 1H), 7.45 – 7.50 (d, 1H), 7.81 – 7.89 (m, 2H), 8.02 – 8.06 (m, 2H), 8.41 – 8.50 (dd, 1H), 11.08 – 11.19 (d, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 490.2；實測值 491.2；Rt = 1.422 min。

實例 59.　2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 94)之合成



化合物 94

【0991】 *胺 5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 2 中給出。*

步驟 1：2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0992】 藉由一般程序流程 S5 步驟 1 製備。產率：1.5 g (91.41%)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 0.823 min。

步驟 2：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成藉由一般程序流程 S5 步驟 2 製備。產率：80.0 mg (31.32%)。

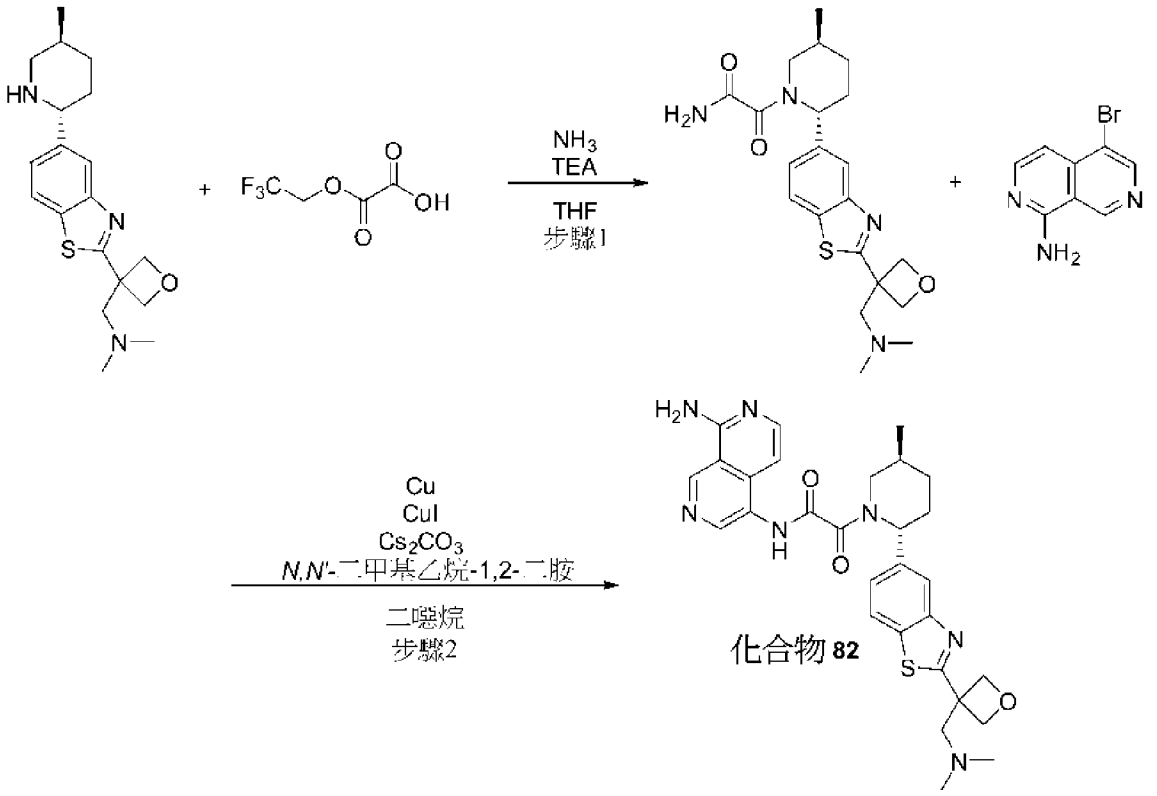
HPLC 條件：0 - 5 min 25 - 45% H_2O/MeCN/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 乙腈) 目標質量 601 管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 601.2；實測值 602.2；Rt = 2.045 min。

步驟 3：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 94)之合成：

【0993】 向經攪拌之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(80 mg，132.94 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(400.00 mg，10.97 mmol，0.5 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC (30 - 80% 0 – 5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH) 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(39 mg，75.34 μmol，56.67%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.38 (dd, 1H), 1.81 (m, 5H), 2.04 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 13.00 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+2]^+$ m/z：計算值 519.2；實測值 519.2；Rt = 1.865 min。

實例 60. *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 82)之合成



【0994】 *N,N-二甲基-1-(3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)氧呾-3-基)甲胺之合成係在中間物 4 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0995】 將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(143.36 mg，752.53 μmol)緩慢添加到冷卻至-10°C之 *N,N*-二甲基-1-[3-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]氧呾-3-基]甲胺(200 mg，578.87 μmol)及 TEA (292.88 mg，2.89 mmol，403.41 μL)於 THF (15 mL)中之溶液中。使所得混合物升溫至 25°C並攪拌 2 h。在 25°C下將氣態氨(9.86 mg，578.87 μmol)劇烈鼓泡透過它達 1 h。過濾所得混合物，以去除氯化銨；將濾餅用 THF (3*5 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈黃色膠狀物之粗製物 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-[(二甲基胺基)甲基]氧呾-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(400 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 416.2；實測值 417.2；Rt = 2.099 min。

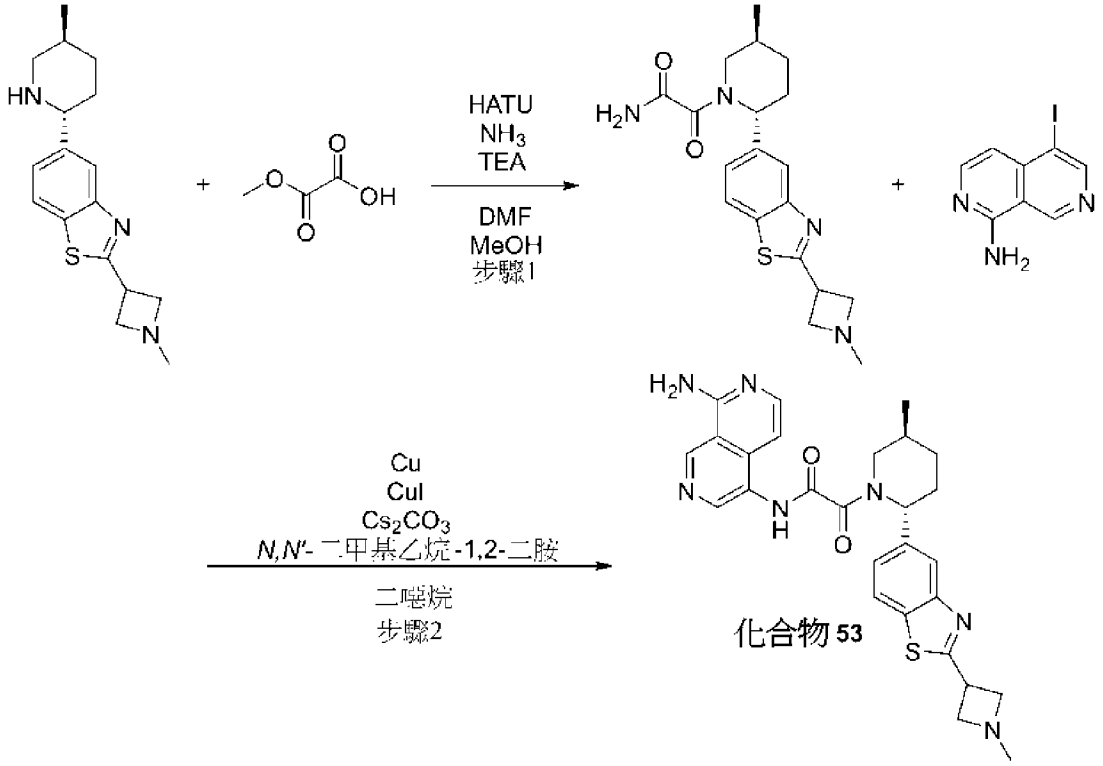
步驟 2：*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧呾-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 82)之合成

【0996】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-[(二甲基胺基)甲基]氧呾-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(400 mg，816.26 μmol)、5-溴-2,7-萘啶-1-胺(219.47 mg，979.51 μmol)、銅(15 mg，236.03 μmol)、碘化銅(I)(31.09 mg，163.25 μmol，5.53 μL)、碳酸銫(664.88 mg，2.04 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(58.05 mg，408.13 μmol)於二噁烷(6 mL)中之混合物在氬氣下在 105°C下攪拌 72 h，然後冷卻並用 DMSO (2 ml)稀釋。將所得混合物提交至反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：45-90% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到粗產物(2 個流份，96 mg，藉由 LCMS 得到 58- 65%純度)，藉由反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：15-40% 0-6min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH；流速：30mL/min(裝載泵 4ml/min MeOH))再純化該粗產物，得到粗產物(藉由 LCMS 得到 85%純度) (38 mg)，藉由製備型掌性 HPLC (管柱：Chiralpak IA III (250*20 mm，5 mkm)；流動相：己烷-IPA-MeOH，50-25-25，流速：12 ml/min)再純化該粗產物，得到呈米黃色固體之化合物 82 (保留時間 = 58.484 min.) *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[3-[(二甲基胺基)甲基]氧呾-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(25 mg，44.67 μmol，5.47%產率)。

化合物 82：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.10 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.24 (m, 6H), 2.92 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.94 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 559.2；實測值 560.2；Rt = 1.959 min。

實例 61. *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖呾-3-基)

苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 53)之合成



【0997】 *2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 6 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【0998】 在 25°C下將 HATU (454.08 mg，1.19 mmol)分小批次添加到經攪拌之 2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(300 mg，995.19 μmol)、2-甲氧基-2-側氧基-乙酸(155.34 mg，1.49 mmol)及 TEA (503.52 mg，4.98 mmol，693.55 μL)於 DMF (4 mL)中之混合物中。將所得混合物在 25°C下攪拌 2 h。LCMS 指示形成所需醯胺-酯產物(於反應混合物中為 23%)。將反應混合物用 MeOH (15 mL)稀釋並在 30 min 期間將氣態氨劇烈鼓泡透過它。LCMS 顯示在反應混合物中僅 1%所需產物。將反應混合物緊密密封並使其在 25°C下攪拌 15 h。LCMS 顯示 24%所需產物。在真空中去除 MeOH，將所得漿液提交至反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：20-20-45% 0-1-4min

H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；(裝載泵 4ml/min 乙腈))，得到呈淡棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(95 mg，255.04 μmol，25.63%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 1.862 min。

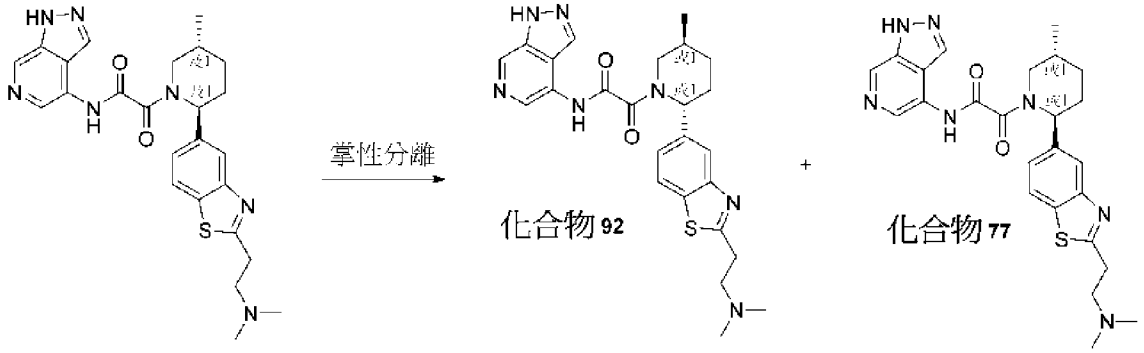
步驟 2：*N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 53)之合成

【0999】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(95 mg，216.79 μmol)、5-碘-2,7-萘啶-1-胺(64.64 mg，238.47 μmol) (中間物 41)、銅(10 mg，157.36 μmol)、碘化銅(I)(20 mg，105.01 μmol，3.56 μL)、碳酸銫(211.90 mg，650.36 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(60 mg，421.82 μmol)於二噁烷(4.00 mL)中之混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 24 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*1 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液提交至反相 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：20-70% 0-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到粗產物(90mg，藉由 LCMS 得到 82%純度)，藉由反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；流動相：0-0-25% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.1%FA；流速：30mL/min(裝載泵 4ml/min MeCN))再純化該粗產物，得到呈黃色固體之純的化合物 53 *N*-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(46.9 mg，83.50 μmol，38.52%產率，HCOOH)。

化合物 53：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.05 – 1.13 (m, 3H), 1.35 – 1.43 (m, 1H), 1.70 – 1.77 (m, 1H), 1.85 – 1.96 (m, 1H), 2.11 – 2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.31 – 2.35 (m, 1H), 2.90 – 2.95 (m, 1H), 3.65 – 3.70 (m, 3H), 4.01 – 4.12 (m, 2H), 5.27 – 5.79 (m, 1H), 6.61 – 7.00 (m, 1H), 7.28 – 7.38 (m, 2H), 7.39 – 7.49 (m, 1H), 7.91 – 7.98

(m, 1H), 8.01 – 8.36 (m, 3H), 8.61 – 8.77 (m, 1H), 9.31 – 9.45 (m, 1H), 10.80 – 11.02 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 515.2；實測值 516.2；Rt = 1.890 min。

實例 62.　2-(2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 92 及化合物 77)之合成



【1000】　*化合物根據一般流程 S5 以步驟 2A 開始使用 rac-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(合成係在實例 11 中給出)製備。*

掌性分離(化合物 92 及化合物 77)

【1001】　對外消旋 2-[2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(0.04 g，81.37 μmol)進行掌性分離(管柱：ChiralArt YMC (250-20 mm-5 m)；流動相：IPA-MeOH，50-50 流速：10 mL/min)，獲得 *rel*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(15.10 mg，30.72 μmol，37.75%產率)及 *Rel*-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)。

【1002】　在分析條件(管柱：IC，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 92 之保留時間 29.74 min 且化合物 5 之保留時間 22.52 min。

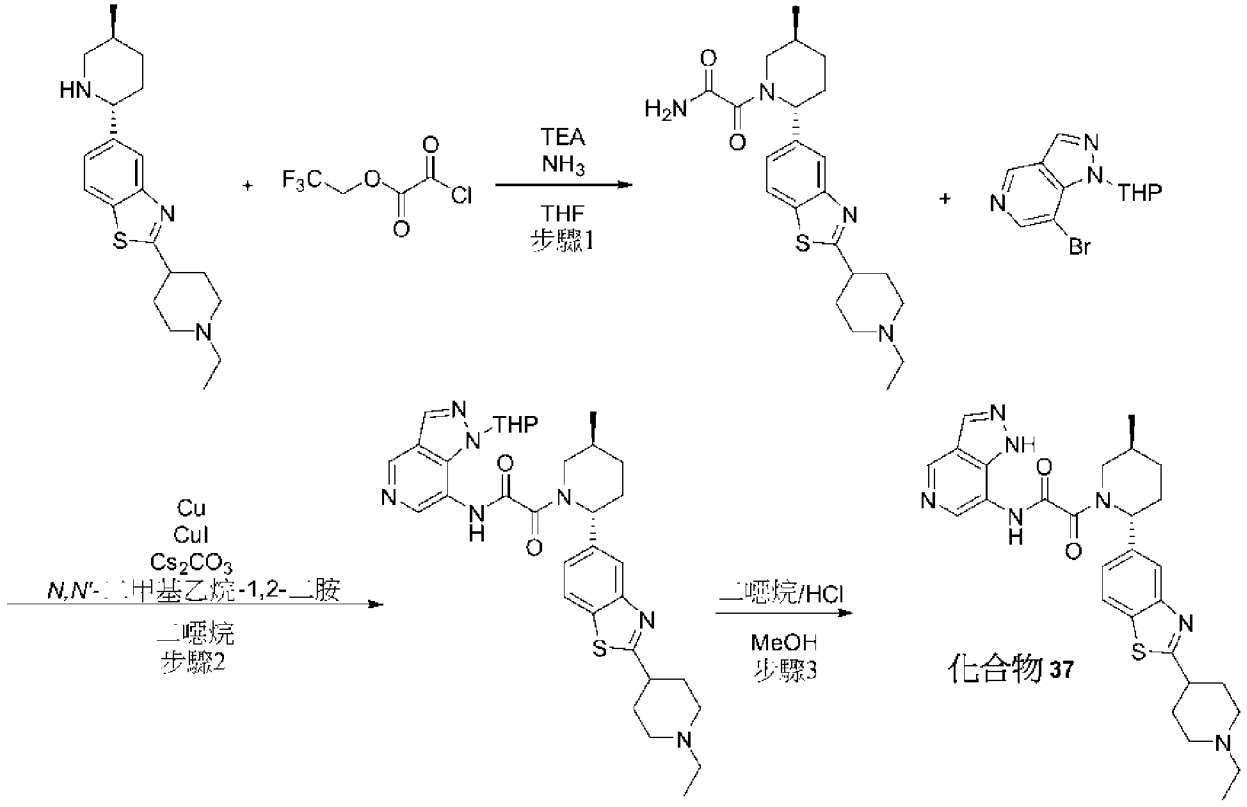
化合物 92：保留時間：29.74 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 –

1.10 (m, 3H), 1.34 – 1.43 (m, 1H), 1.68 – 1.78 (m, 1H), 1.85 – 1.96 (m, 1H), 2.01 – 2.29 (m, 8H), 2.29 – 2.35 (m, 1H), 2.67 – 2.72 (m, 2H), 2.87 – 3.38 (m, 2H), 3.43 – 4.11 (m, 1H), 5.24 – 5.78 (m, 1H), 7.35 – 7.47 (m, 1H), 7.86 – 7.96 (m, 1H), 7.98 – 8.08 (m, 1H), 8.18 – 8.39 (m, 1H), 8.53 – 8.67 (m, 1H), 8.75 – 8.87 (m, 1H), 11.17 – 11.48 (m, 1H), 13.71 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 1.688 min。

化合物 77：保留時間：22.52 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.12 (m, 3H), 1.33 – 1.44 (m, 1H), 1.67 – 1.79 (m, 1H), 1.82 – 2.29 (m, 9H), 2.30 – 2.35 (m, 1H), 2.66 – 2.73 (m, 2H), 2.87 – 3.39 (m, 2H), 3.43 – 4.10 (m, 1H), 5.23 – 5.77 (m, 1H), 7.34 – 7.48 (m, 1H), 7.85 – 7.96 (m, 1H), 7.99 – 8.09 (m, 1H), 8.18 – 8.40 (m, 1H), 8.52 – 8.68 (m, 1H), 8.75 – 8.87 (m, 1H), 11.15 – 11.49 (m, 1H), 13.71 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 1.689 min。

實例 63.　2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 37)之合成



【1003】 *2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 25 中給出。*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1004】 在 25℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(216.28 mg，1.14 mmol)緩慢添加到經攪拌之 2-(1-乙基-4-哌啶基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(300 mg，873.29 μmol)及 TEA (220.92 mg，2.18 mmol，304.30 μL)於無水 THF (20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，然後在 25℃下將氣態氨鼓泡透過反應混合物達 1 h。過濾所得氯化銨沉澱並丟棄，在真空中濃縮濾液，得到呈淡黃色膠狀物之粗製物 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-乙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250 mg，603.04 μmol，69.05%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 415.2；Rt = 2.021 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1005】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：70 mg (18.85%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1%NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 615.2；實測值 616.2；Rt = 2.443 min。

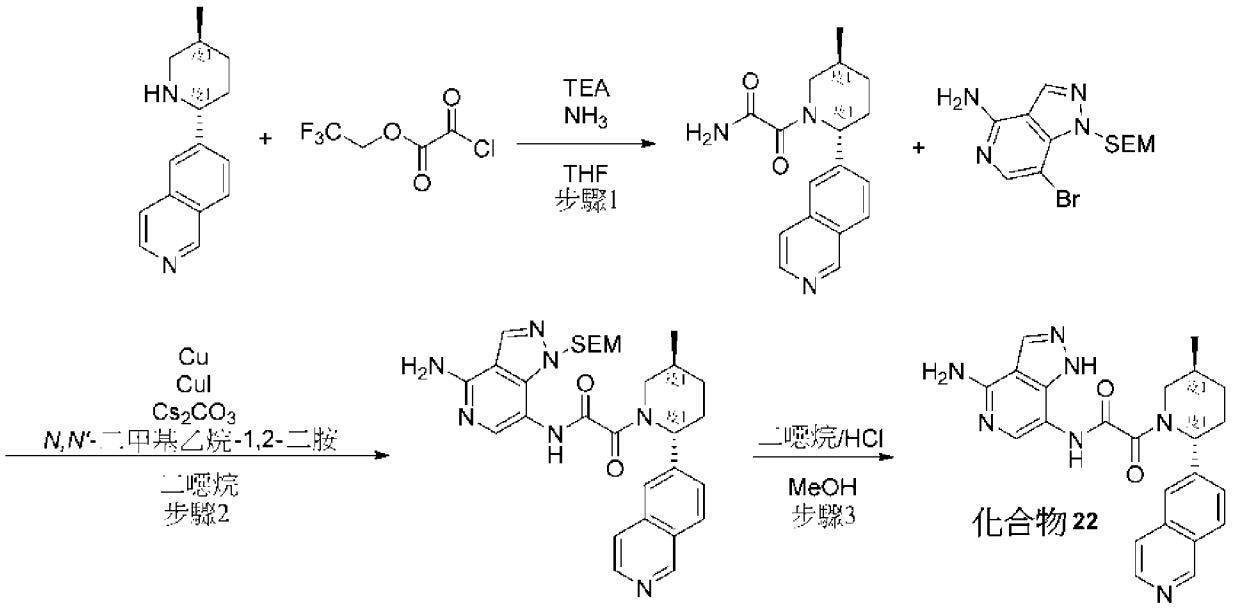
步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 37)之合成

【1006】 在 25℃下將氯化氫 4M 於二噁烷中之溶液 99% (787.50 mg，3.00 mmol，0.75 mL，13.9%純度)一次性添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-乙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并

[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(70 mg，113.68 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 3 h，並然後在真空中蒸發至乾燥。將所得淡黃色固體提交至反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH))，得到呈淡黃色固體之化合物 37 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-乙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(22.9 mg，43.07 μmol，37.89%產率)。

化合物 37：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 2.07 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.93 (d, 1H), 11.13 (m, 1H), 13.07 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.174 min。

實例 64.　*rac-N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(異喹啉-6-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 22)之合成



步驟 1：*rac*-2-((*2R,5S*)-2-(異喹啉-6-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1007】　在 0°C下在氬氣下向 6-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]異喹啉(0.23 g，

1.02 mmol)及 TEA (205.67 mg，2.03 mmol，283.30 μL)於 THF (4.90 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(193.61 mg，1.02 mmol，129.07 μL)。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 5 h，然後添加銨(366.67 mg，21.53 mmol)。將所得溶液在 20°C下攪拌 5 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(6-異喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250 mg，840.76 μmol，82.73%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 297.2；實測值 298.2；Rt = 0.816 min。

步驟 2：*rac-N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(異喹啉-6-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1008】 向 8 ml 小瓶中裝入 2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5S*)-2-(6-異喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(120 mg，403.56 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(138.54 mg，403.56 μmol)、碘化銅(I)(76.86 mg，403.56 μmol，13.68 μL)、碳酸銫(262.98 mg，807.13 μmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(86.10 mg，605.35 μmol)、銅(25.65 mg，403.56 μmol)及二噁烷(5.00 mL)。將小瓶用氬氣吹掃，密封並在 90°C(油浴)下加熱隔夜。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮，得到粗製物 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5S*)-2-(6-異喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(36.4 mg，65.03 μmol，16.11%產率)，藉由 HPLC (2-10 min 10-40% MeCN+FA 30 ml/min (裝載泵 4m MeCN) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM)純化該粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 559.2；實測值 560.2；Rt = 1.160 min。

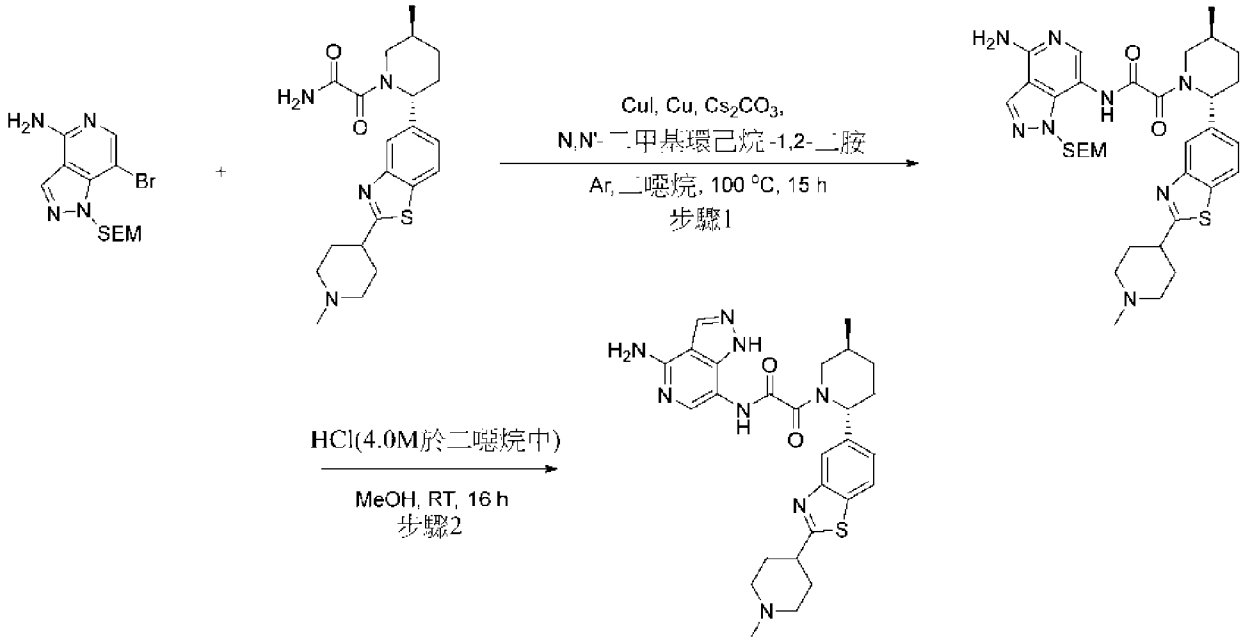
步驟 2：*rac-N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(異喹啉-6-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 22)之合成

【1009】 在 25°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5S*)-2-(6-異喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(36.4 mg，65.03 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶

液(23.71 mg，650.31 μmol，29.64 μL)。將所得混合物攪拌 12 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (2-10 min 35-50% MeOH+NH_3 流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min MeOH)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5S*)-2-(6-異喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(13 mg，22.60 μmol，34.75%產率，4HCl)。

化合物 22：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.96 – 1.10 (m, 3H), 1.27 – 1.47 (m, 1H), 1.71 – 1.79 (m, 1H), 1.86 – 2.00 (m, 1H), 2.13 – 2.35 (m, 1H), 2.74 – 3.06 (m, 1H), 3.49 – 4.16 (m, 2H), 5.18 – 5.82 (m, 1H), 6.56 – 7.09 (m, 2H), 7.54 – 7.96 (m, 4H), 8.05 – 8.25 (m, 2H), 8.41 – 8.53 (m, 1H), 9.13 – 9.33 (m, 1H), 9.62 – 10.67 (m, 1H), 12.63 – 13.40 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 0.585 min。

實例 65.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 105)之合成



化合物105

【1010】　*2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在中間物 19 中給出。*

步驟 1：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1011】 藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：23.0 mg (3.33%)。**HPLC 條件：**管柱：30-55% 0-5min H2O/MeCN/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min ACN) 目標質量 662.94 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 663.2；實測值 663.2；Rt = 2.489 min。

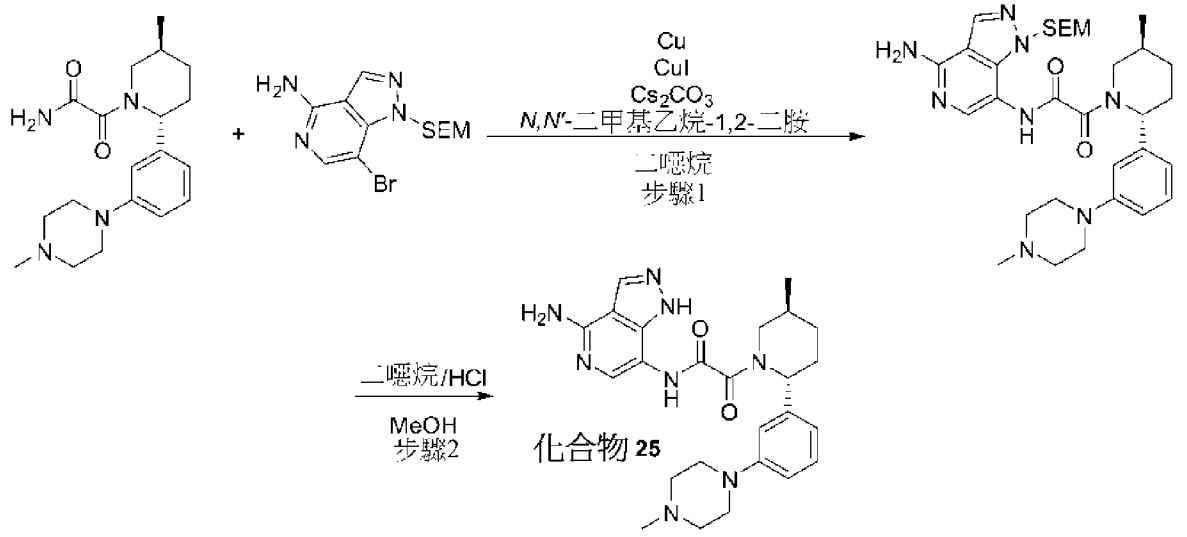
步驟 2：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 105)之合成：

【1012】 向經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(23 mg，34.70 μmol)於 MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(400.00 mg，10.97 mmol，0.5 mL)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 3.5 h。LCMS 分析顯示 55%起始材料。然後將反應混合物在 25°C下攪拌另外 12 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (系統 40-40-90% 0-1-5min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇) 目標質量 532 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(3 mg，5.63 μmol，16.23%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 – 1.10 (m, 3H), 1.33 – 1.42 (m, 1H), 1.66 – 1.75 (m, 1H), 1.86 – 1.95 (m, 1H), 2.06 – 2.15 (m, 2H), 2.26 – 2.34 (m, 3H), 2.71 – 2.91 (m, 4H), 3.05 – 3.15 (m, 2H), 3.42 – 4.11 (m, 5H), 5.41 – 5.76 (m, 1H), 7.42 – 7.50 (m, 1H), 7.89 – 8.02 (m, 2H), 8.05 – 8.13 (m, 1H), 8.48 – 10.48 (m, 3H), 10.90 – 11.23 (m, 1H), 12.22 – 14.15 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^-$ m/z：計算值 531.2；實

測值 531.2；Rt = 2.155 min。

實例 66.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 25)之合成



【1013】　*2-((2R,5S)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在中間物 28 中給出*

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1014】　在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(170 mg，493.54 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(169.43 mg，493.54 μmol)、碘化銅(I)(93.99 mg，493.54 μmol，16.73 μL)、碳酸銫(321.61 mg，987.08 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(105.30 mg，740.31 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C 下隔夜攪拌達 16 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮並藉由 HPLC (系統 2-10 min 25-50% MeOH+FA 流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min MeOH)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm)純化，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-

哌啶基]乙醯胺(69 mg，113.71 μmol，23.04%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 606.2；實測值 607.2；Rt = 0.805 min。

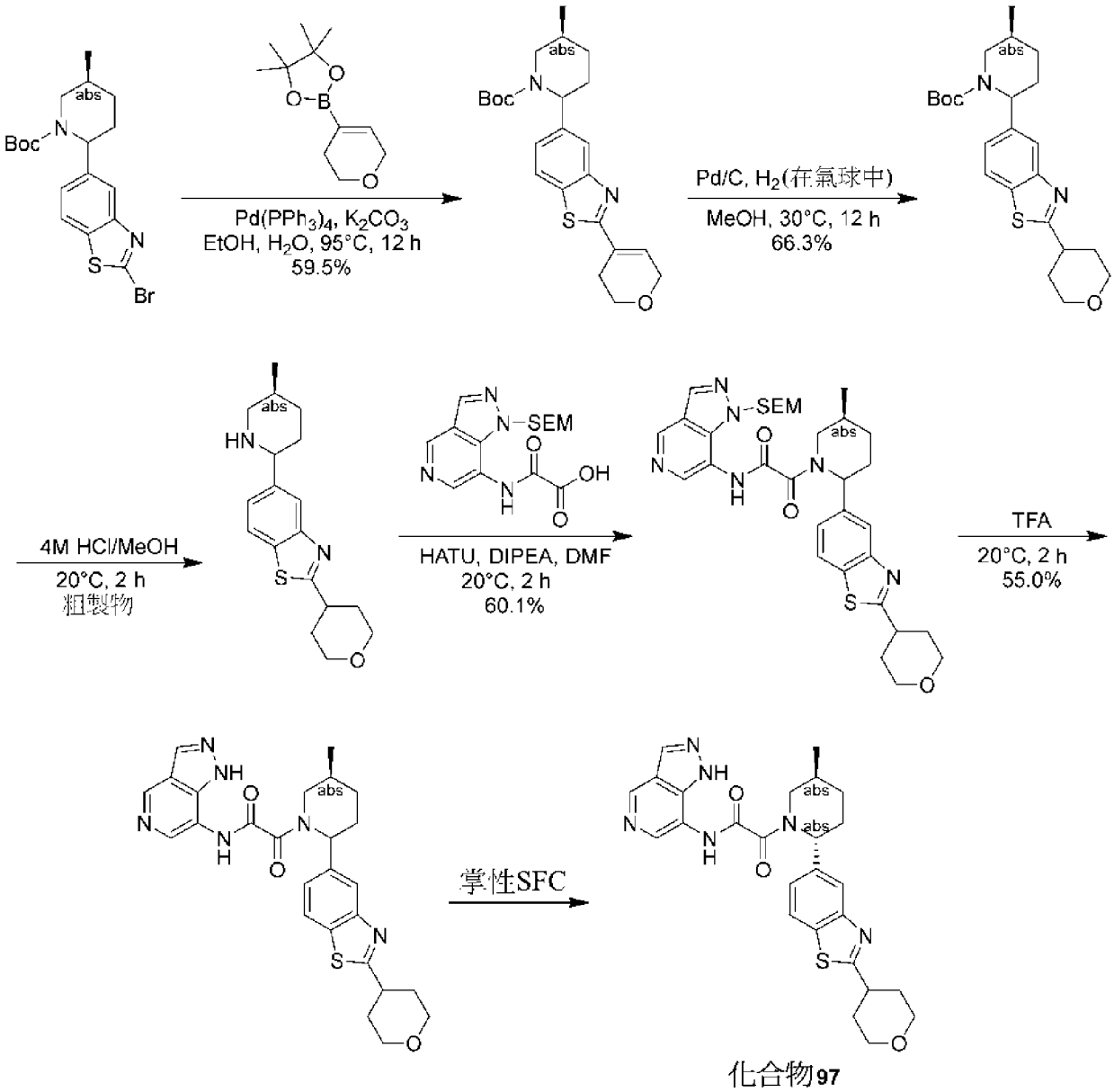
步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 25)之合成

【1015】　在 26°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(69 mg，113.71 μmol)於 MeOH (5.00 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1.00 mL)。將所得混合物攪拌 14 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (系統 2-10 min 0-100% MeOH+FA 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml MeOH)，管柱：sun fire c18)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(23.7 mg，42.39 μmol，37.28%產率，HCl-HCOOH)。

化合物 25：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.07 (m, 3H), 1.27 – 1.41 (m, 1H), 1.61 – 1.76 (m, 1H), 1.78 – 2.08 (m, 2H), 2.14 – 2.28 (m, 5H), 2.73 – 2.81 (m, 1H), 3.03 – 3.09 (m, 3H), 3.10 – 3.15 (m, 4H), 3.70 – 4.08 (m, 1H), 4.90 – 5.61 (m, 1H), 6.61 – 6.70 (m, 2H), 6.73 – 6.85 (m, 3H), 7.14 – 7.25 (m, 1H), 7.48 – 7.75 (m, 1H), 8.16 – 8.24 (m, 1H), 10.41 – 10.55 (m, 1H), 12.61 – 12.79 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 476.2；實測值 477.2；Rt = 0.723 min。

實例 67.　2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 97)之合成



化合物97

步驟 1：(5S)-2-[2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1016】 將(5S)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(500 mg，1.22 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(350 mg，1.67 mmol)、K_2CO_3 (500 mg，3.62 mmol)、鈀;三苯基磷烷(150 mg，0.130 mmol)、EtOH (10 mL)及 H_2O (3 mL)之混合物在 95°C下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(10 mL)來淬滅並用 EtOAc (20 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL * 2)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾

並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~40%，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈黃色固體之(5S)-2-[2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，59.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 6.85 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1 H), 5.40 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.38 (q, J = 2.8 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.79 (br d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.14 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1 H), 2.73 - 2.82 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 9 H), 1.33 - 1.40 (m, 1 H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 415.2。

步驟 2：(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1017】 將(5S)-2-[2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，0.724 mmol)、Pd/C (200 mg，10% Pd 及 50%水，wt%)及 MeOH (5 mL)之混合物在 H_2 氣氛下(在氣球中)在 30°C下攪拌 12 小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg，66.3%產率)。

步驟 3：5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑)之合成

【1018】 將(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(180 mg，0.432 mmol)、4M HCl/MeOH (10 mL，40.0 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑(150 mg，粗製物)。

步驟 4：2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1019】 向 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-

基]胺基]乙酸(中間物 37) (150 mg，0.446 mmol)及 5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑(160 mg，0.506 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 HATU (210. mg，0.552 mmol)及 DIPEA (0.5 mL，2.87 mmol)。將所得溶液在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(10 mL)來淬滅並用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL * 2)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(170 mg，60.1%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 635.3；實測值 635.3。

步驟 5：2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1020】 將 2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(160 mg，0.252 mmol)、TFA (3 mL，38.9 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物添加到 NH_3-H_2O (2ml)中並藉由急速層析(管柱：SepaFlash®Sphercial C18，25 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.5% NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0-50%，25mL/min，220 nm)純化，得到呈黃色油狀物之 2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(70 mg，55.0%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2，實測值 505.2。

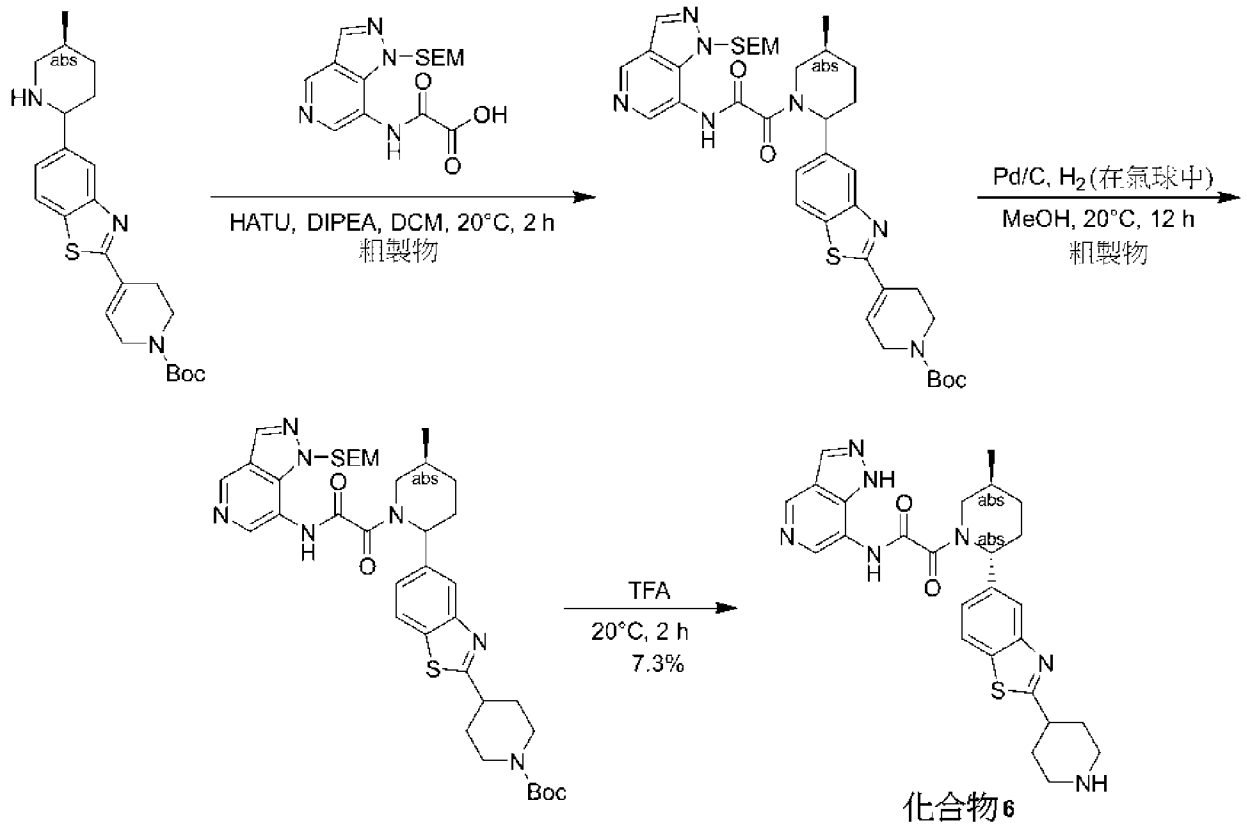
步驟 6：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 97)之合成

【1021】 藉由 SFC (儀器：Berger，Multigr AM-II；管柱：Daicel Chiralpak AD 250 mm × 30 mm × 10 μm；流動相：超臨界 CO_2/EtOH (0.1% NH_3-H_2O，v%) =

60/40；流速：80 mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；微調溫度：25℃；波長：220 nm)純化 2-[(5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(70 mg，0.139 mmol)，得到**化合物 97**。

化合物 97：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(42 mg，具有反式相對化學之單個已知鏡像異構物，峰 2，保留時間= 1.699 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.75 - 8.94 (m, 1 H), 8.13 - 8.39 (m, 2 H), 7.79 - 7.93 (m, 2 H), 7.37 (br d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.38 - 5.82 (m, 1 H), 3.81 - 4.05 (m, 3 H), 3.51 (br t, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.24 - 3.42 (m, 2 H), 2.26 (br s, 2 H), 1.76 - 2.03 (m, 6 H), 1.39 (br d, J = 12.0 Hz, 1 H), 1.07 (br d, J = 6.9 Hz, 3 H)；LCMS(ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2，實測值 505.2；HPLC：220nm 下 99.08%、254nm 下 100%；100%ee。

實例 68.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 6)之合成



步驟 1：4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1022】 向 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (200 mg，0.595 mmol)、4-[5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(248 mg，0.600 mmol)及 HATU (272 mg，0.715 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DIPEA (0.31 mL，1.78 mmol)。將混合物在 20℃下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~65%，30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黑色油狀物之 4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 732.3；實測值 732.4。

步驟 2：4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

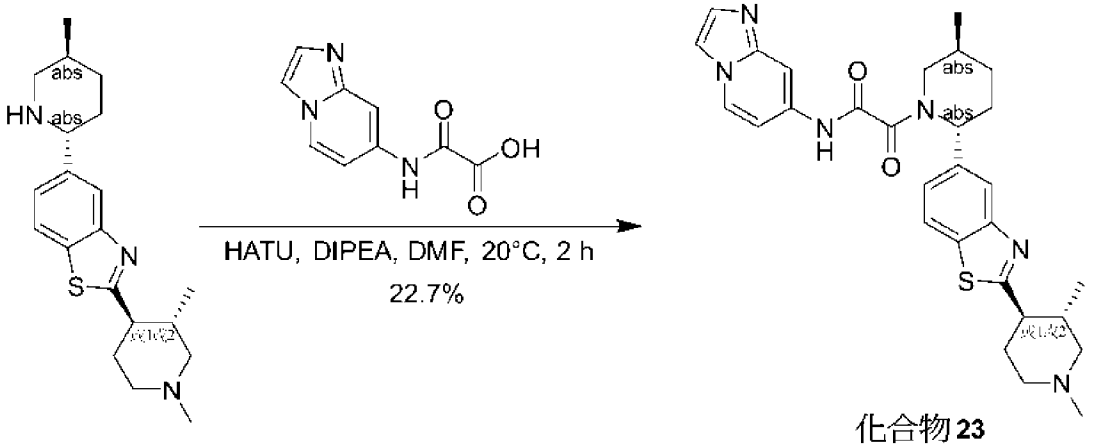
【1023】 在 N_2 氣氛下向 4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg，0.546 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 Pd-C (400 mg，10% Pd 及 50%水，wt%)。將懸浮液除氣且用氮氣吹掃 3 次。將混合物在氫氣下(在氣球中)在 20°C下攪拌 12 小時。過濾混合物。將濾液在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之 4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg，粗製物)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 734.3；實測值 734.3。

步驟 3：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 6)之合成

【1024】 將 4-[5-[(5S)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg，0.545 mmol)於 TFA (3 mL，38.9 mmol)中之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物用 H_2O (20 mL)溶解，並用 DCM (15 mL * 3)萃取。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μm；流動相 A：具有 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 22%至 52%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色乾燥粉末狀物之 2-側氧基-N-(1H-吡唑

并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(20 mg，7.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.85 - 9.06 (m, 1H), 8.21 - 8.50 (m, 2H), 7.87 - 8.04 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.99 (m, 1H), 3.92 - 4.20 (m, 1H), 3.50 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 4H), 1.26 - 1.54 (m, 2H), 1.11 - 1.21 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 504.3；HPLC：220nm 下 90.30%、254nm 下 95.36%；94.8%ee。

實例 69.　N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 23)之合成



化合物 **23**

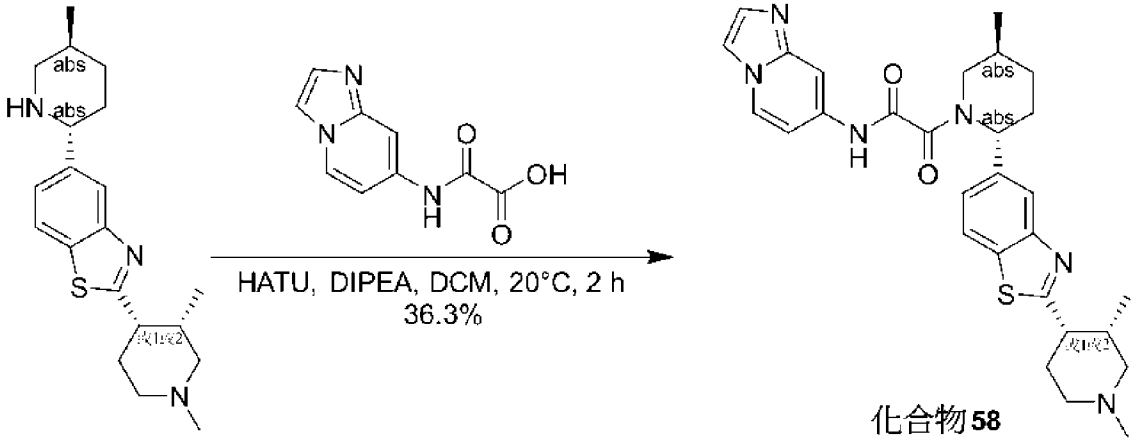
步驟 1：N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 23)之合成

【1025】　向 2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(70 mg，0.204 mmol)、2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(50 mg，0.244 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 HATU (96 mg，0.252 mmol)及 DIPEA (0.112 mL，0.643 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物用 NH_3-H_2O(12 N)調節至 pH = 8，然後在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156

UV 偵測器；管柱：2_Phenomenex Gemini C_{18} 75*40mm*3um；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 35%至 65%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm)純化該粗產物，得到 N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(24.5 mg，具有反式相對化學之單個未知鏡像異構物，白色固體)。

化合物 23：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.25 - 8.47 (m, 1H), 7.89 - 8.16 (m, 3H), 7.71 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 6.99 - 7.20 (m, 1H), 5.44 - 5.86 (m, 1H), 3.75 - 4.05 (m, 1H), 3.47 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 2H), 2.69 - 2.85 (m, 1H), 2.35 (br s, 5H), 1.80 - 2.23 (m, 7H), 1.41 - 1.53 (m, 1H), 1.41 - 1.53 (m, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.77 - 0.91 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 531.3，實測值 531.2；HPLC：254nm 下 100%；SFC：100%ee。

實例 70.　N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 58)之合成



化合物 58

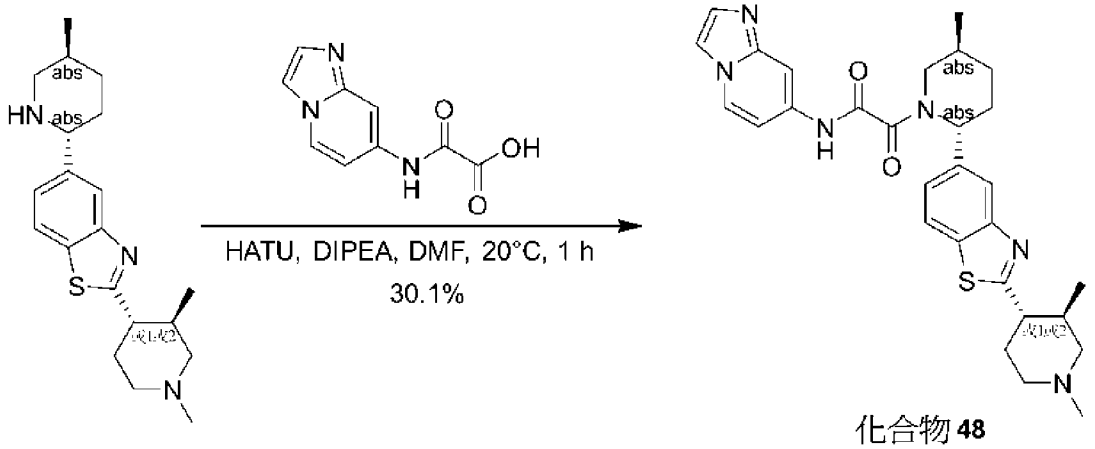
步驟 1：N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 58)之合成

【1026】　向 2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-

1,3-苯并噻唑(50 mg，0.146 mmol)、2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(35 mg，0.171 mmol)、HATU (70 mg，0.184 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(80 μL，0.459 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex Gemini –NX 75 × 40 mm ×3 m；流動相 A：具有 10mm NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 43%至 73%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(28 mg，36.3%產率)。

化合物 58：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.24 - 8.51 (m, 1 H), 7.86 - 8.19 (m, 3 H), 7.68 - 7.83 (m, 1 H), 7.40 - 7.61 (m, 2 H), 6.91 - 7.38 (m, 1 H), 5.43 - 5.94 (m, 1 H), 3.72 - 4.09 (m, 1 H), 3.39 - 3.55 (m, 1 H), 2.80 - 3.21 (m, 2 H), 1.79 - 2.69 (m, 12 H), 1.20 - 1.60 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 - 0.98 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 531.2，實測值 531.3；HPLC：254nm 下 100%；SFC：100%ee。

實例 71.　N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 48)之合成



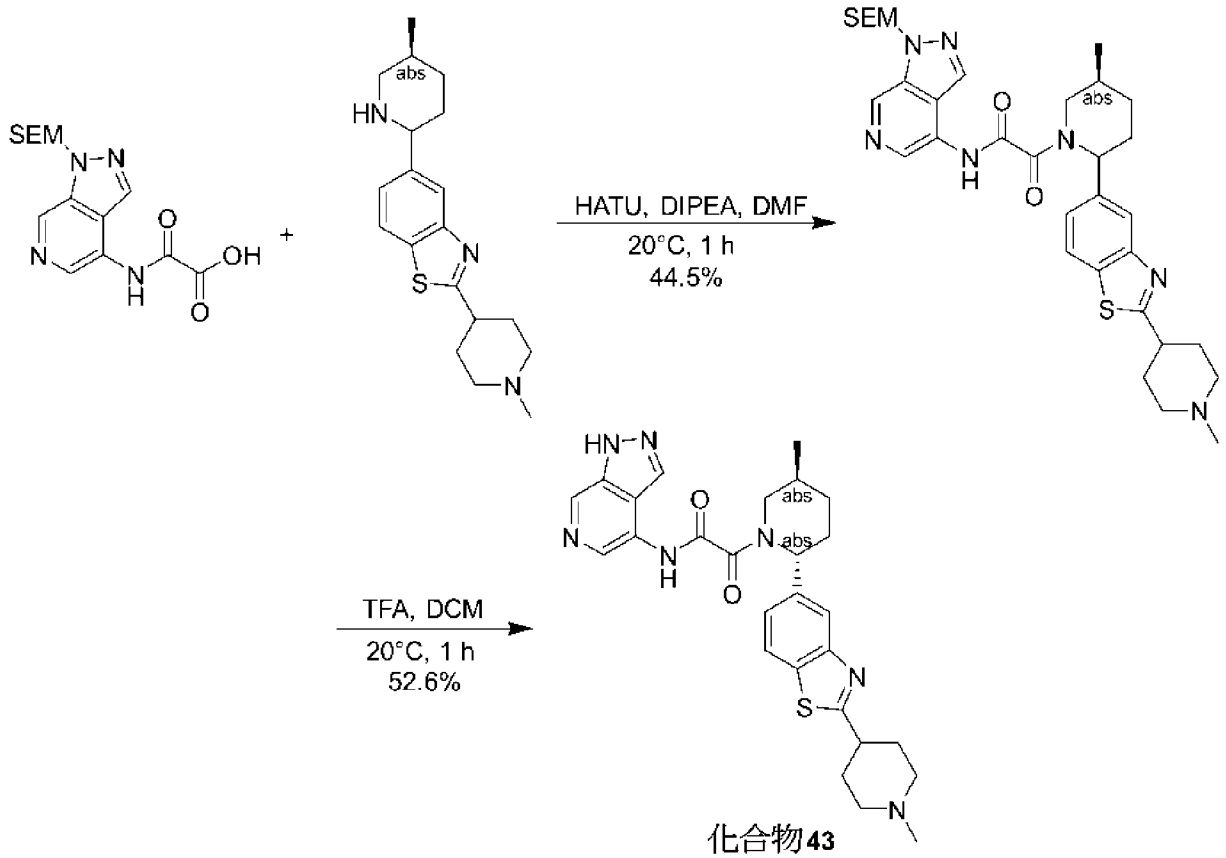
化合物 **48**

步驟 1：N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 48)之合成

【1027】 向 2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(50 mg，0.132 mmol，HCl)、2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(30 mg，0.146 mmol)於 DMF (5.00 mL)中之溶液中添加 HATU (75 mg，198 mmol)、DIPEA (100 μL，0.574 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 40%至 70%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到 N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(21 mg，30.1%產率，具有反式相對化學之單個未知鏡像異構物，白色固體)

化合物 48：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.27 - 8.49 (m, 1 H), 8.14 (br s, 1 H), 7.89 - 8.07 (m, 2 H), 7.68 - 7.86 (m, 1 H), 7.44 - 7.60 (m, 2 H), 7.20 (br d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.86 (br s, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 4.06 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.78 (br d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.49 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.03 (br s, 2 H), 2.67 - 2.89 (m, 1 H), 2.36 (br s, 5 H), 1.77 - 2.24 (m, 7 H), 1.51 (br s, 1 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.77 - 0.96 (m, 3 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 531.3，實測值 531.2；HPLC：254nm 下 96.13%；SFC：94.2%ee。

實例 72. -[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成



化合物43

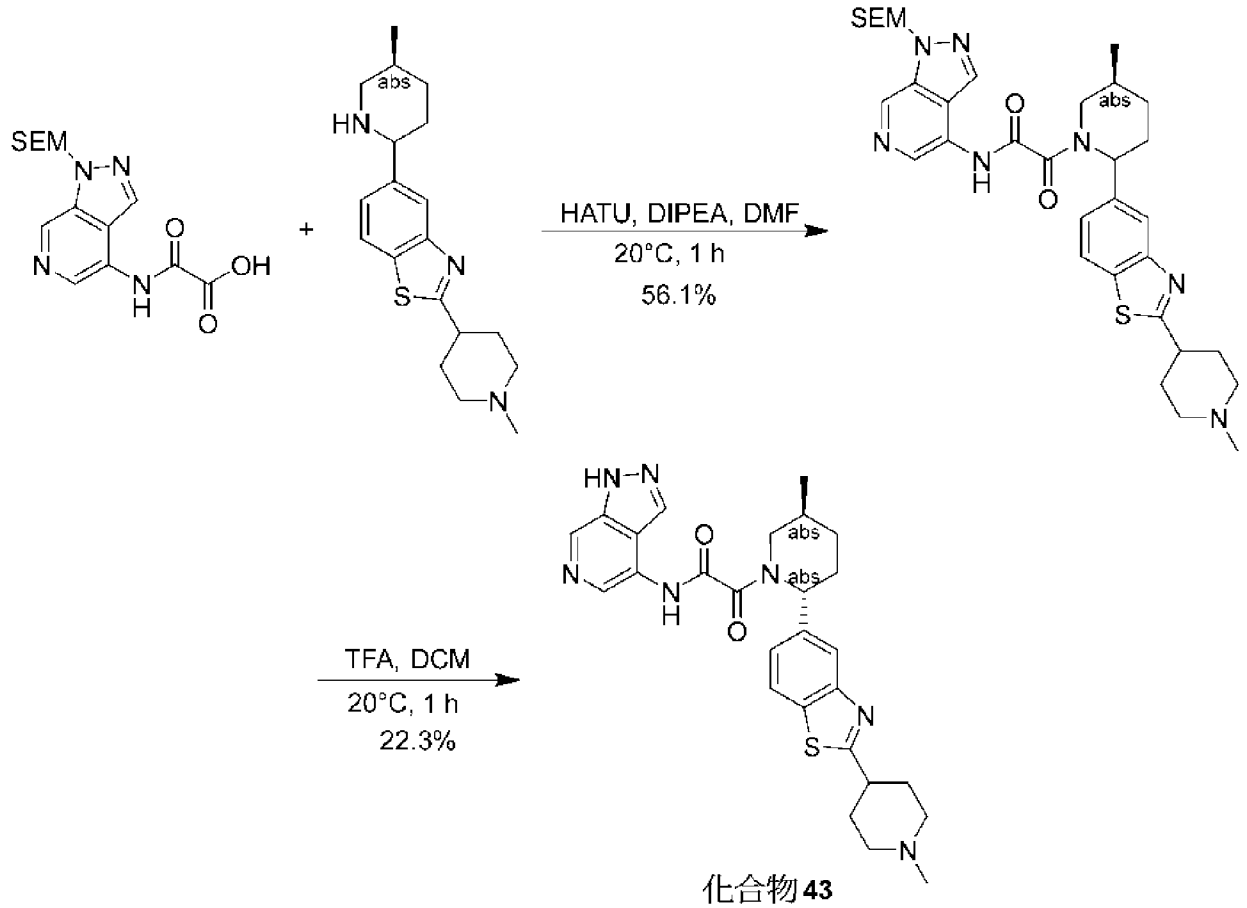
步驟 1：2-(4-氟苯基)-3-甲基-吡嗪之合成

【1028】　向 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸 70 mg，0.21 mmol)及 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(中間物 32) (82 mg，0.25 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物中添加 HATU (102 mg，0.27 mmol)及 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(148 mg，1.15 mmol)並將混合物在 20°C下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物並藉由急速層析(ISCO；4 g AgelaFlash Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速 = 30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺(60 mg，44.5%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 648.3，實測值 324.6 (M/2+H 裂解質量)。

步驟 2：-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成

【1029】 將 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺(55 mg，84.9 μmol)於 TFA (2.96 g，26.0 mmol)及 DCM (2 mL)中之混合物在 20°C下攪拌 1 小時。過濾混合物並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化(儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Durashell 150 × 25 mm × 5 μm；流動相 A：水(10mM NH_4HCO_3)；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 23%至 53%之 B，保持 100% B 達 2.0 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(23.1 mg，52.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.72 - 8.91 (m, 1 H), 8.46 - 8.70 (m, 1 H), 8.12 - 8.43 (m, 1 H), 7.87 - 8.06 (m, 2 H), 7.44 - 7.58 (m, 1 H), 5.45 - 5.98 (m, 1 H), 3.74 - 4.15 (m, 1 H), 3.41 - 3.59 (m, 1 H), 3.05 - 3.27 (m, 3 H), 2.44 (s, 9 H), 1.90 - 2.14 (m, 4 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.16 - 1.28 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 518.2，實測值 518.1；HPLC：220nm 下 100%、254nm 下 100%；100%ee。

實例 73. 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成



化合物 **43**

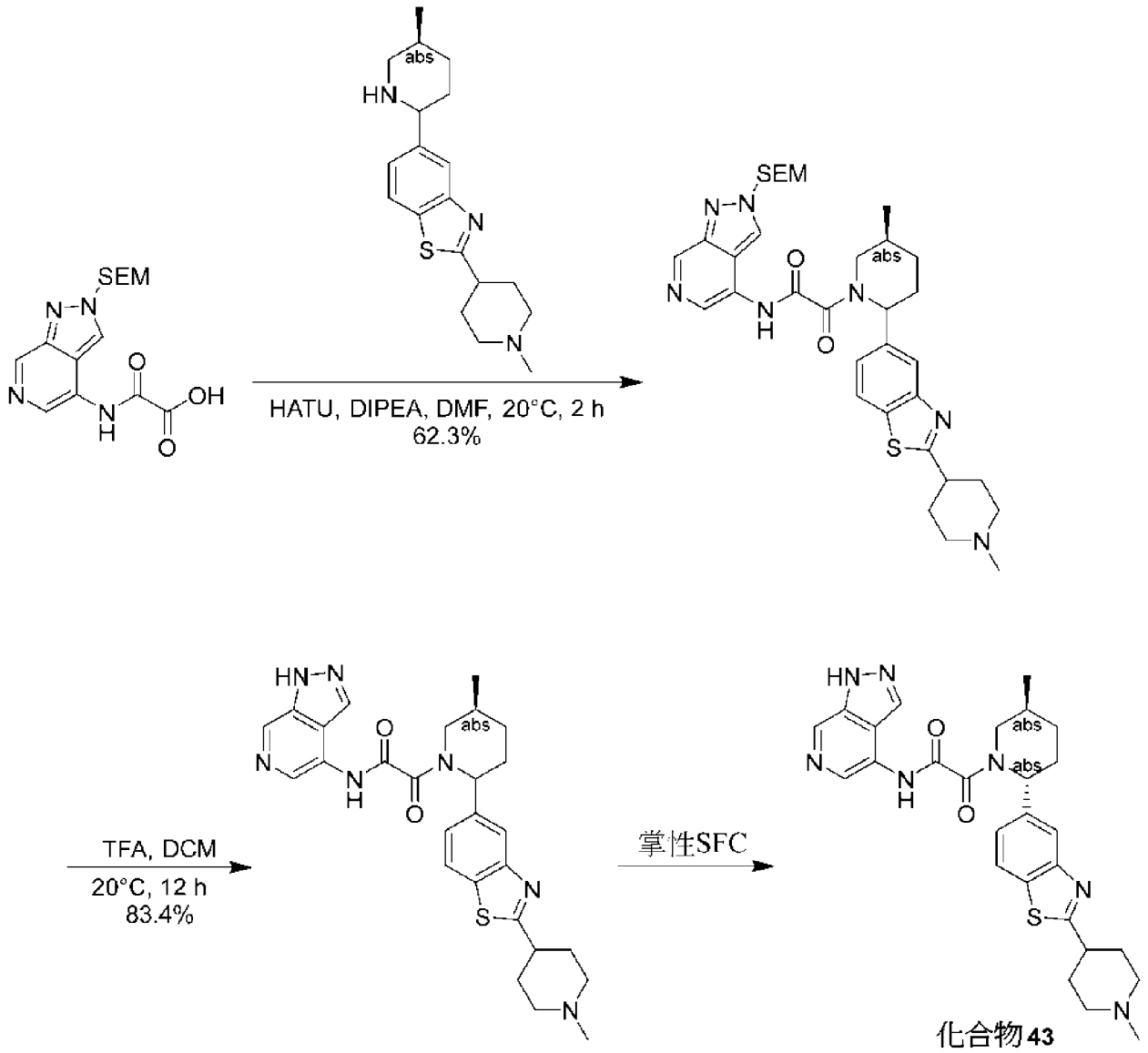
步驟 1：2-(4-氟苯基)-3-甲基-吡嗪之合成

【1030】　向 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸(250 mg，0.74 mmol)及 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(中間物 32) (300 mg，0.91 mmol)於 DMF (3 mL)及 DCM (5 mL)中之混合物中添加 HATU (370 mg，0.97 mmol)及 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(445 mg，3.44 mmol)並將混合物在 20°C下攪拌 12 小時。將反應混合物用 EtOAc (50 mL)稀釋並用鹽水(100 mL * 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO；40 g AgelaFlash Silica Flash 管柱，石油 DCM/MeOH，其中 EtOAc 0~10%，流速＝30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺(270 mg，56.1%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 648.1，實測值 648.2。

步驟 2：2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成

【1031】 將 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺(250 mg，0.39 mmol)於 TFA (5 mL，64.9 mmol)及 DCM (5 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物並將殘餘物發送至製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Durashell 150 × 25 mm × 5 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 24%至 54%之 B，保持 100% B 達 2.0 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)，得到呈白色固體之 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(44.5 mg，22.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.87 (br s, 1 H), 8.75 (br d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.49 - 8.53 (m, 1 H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.12 - 8.44 (m, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 1 H), 7.91 - 8.06 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 5.45 - 5.94 (m, 1 H), 5.45 - 5.93 (m, 1 H), 5.40 - 5.53 (m, 1 H), 4.80 - 4.84 (m, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.74 - 4.11 (m, 1 H), 3.38 - 3.57 (m, 1 H), 3.05 - 3.25 (m, 3 H), 2.35 - 2.46 (m, 6 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 1.94 - 2.10 (m, 4 H), 1.47 - 1.55 (m, 1 H), 1.30 - 1.38 (m, 1 H), 1.21 (br d, J = 5.5 Hz, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 518.2，實測值 518.3；HPLC：220nm 下 100%、254nm 下 100%；100%ee。

實例 74. 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成



步驟 1 :2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺之合成

【1032】 向 2-側氧基-2-[[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸(中間物 42) (250 mg，0.743 mmol)及 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(中間物 32) (290 mg，0.880 mmol)於 DMF (8 mL)中之混合物中添加 HATU (350 mg，0.921 mmol)及 DIPEA (0.65 mL，3.73 mmol)。將所得混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析

(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]乙醯胺(300 mg，62.3%產率)。

步驟 2：2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1033】 將 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(300 mg，0.463 mmol)、2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(250 mg，0.386 mmol)、DCM (5 mL)及 TFA (5 mL，64.9 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex Gemini-NX 80 * 40mm * 3 μm；流動相 A：具有 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 23%至 53%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(200 mg，83.4%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 518.2，實測值 518.3；HPLC：220nm 下 98.55%、254nm 下 98.77%。

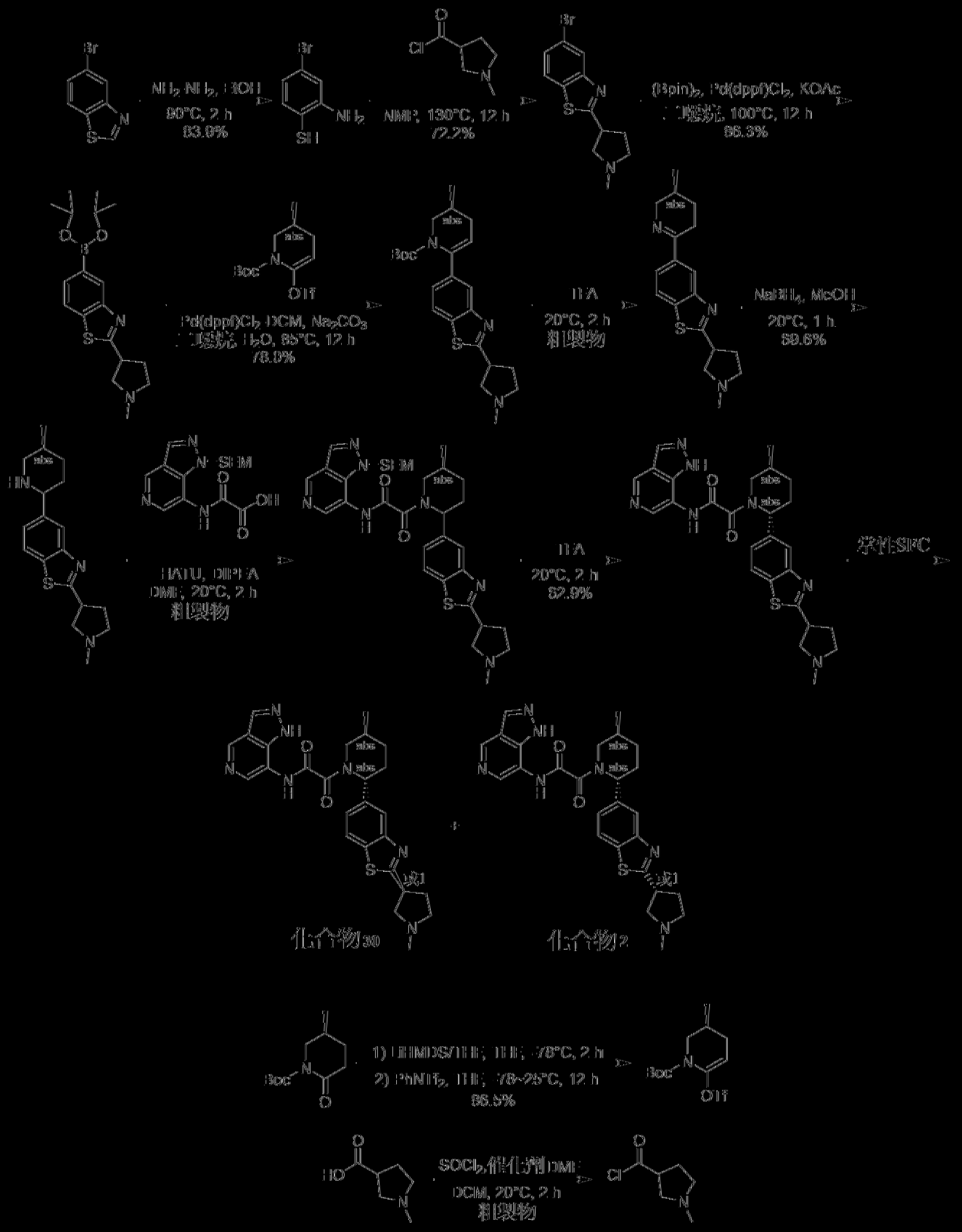
步驟 3：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(化合物 43)之合成

【1034】 藉由 SFC (儀器：Berger，Multigr AM-II；管柱：Daicel Chiralpak IG (250mm * 30 mm * 10 μm)；流動相：超臨界 CO_2/IPA (0.1% NH_3-H_2O，v%) = 60/40；

流速：80 mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；微調溫度：25℃；波長：220 nm)純化 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(200 mg，0.386 mmol)。將流份在減壓下濃縮並然後凍乾隔夜，得到**化合物 43**。

化合物 43：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)乙醯胺(166.5 mg，具有反式相對化學之單個已知鏡像異構物，峰 2，保留時間：4.227 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.69 - 8.92 (m, 1H), 8.45 - 8.67 (m, 1H), 8.09 - 8.42 (m, 1H), 7.82 - 8.04 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.37 - 5.95 (m, 1H), 3.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.33 (s, 5H), 2.11 - 2.29 (m, 4H), 1.79 - 2.09 (m, 4H), 1.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 518.2，實測值 518.3；HPLC：220nm 下 100%、254nm 下 100%；100%ee。

實例 75. 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 30)及 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 2)之合成



步驟 1：2-胺基-4-溴-苯硫醇之合成

[1035] 將 5-溴-1,3-苯并噻唑(4 g，18.9 mmol)、肼水合物(10 mL，0.174 mol，85%純度)之混合物在 90°C 下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(100 mL)來

淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL * 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 2-胺基-4-溴-苯硫醇(3.2 g，83.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.13 - 7.14 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 6.60 - 6.72 (m, 1 H)。

步驟 2：5-溴-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑之合成

【1036】 將 1-甲基吡咯啶-3-羰基氯(1.1 g，7.45 mmol)、2-胺基-4-溴-苯硫醇(1.6 g，7.84 mmol)及 NMP (10 mL)之混合物在 130℃下攪拌 12 小時。藉由急速層析(管柱：SepaFlash®Sphercial C18，25 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.5% NH3-H2O)，其中 MeCN 0-55%，25mL/min，220 nm)純化混合物，得到呈黃色油狀物之 5-溴-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑(1.6 g，72.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, meyanol-d_4) δ ppm 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 9.8, 7.9 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 2 H), 2.32 - 2.47 (m, 4 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H)。

步驟 3：2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑之合成

【1037】 將 5-溴-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑(1.5 g，5.05 mmol)、KOAc (2.86 g，10.2 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.95 g，7.70 mmol)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯鈀;鐵(400 mg，0.547 mmol)及二噁烷(20 mL)之混合物在 100℃下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，EtOAc/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速：30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈棕

色固體之 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(1.5 g，86.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.27 - 8.37 (m, 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 4.07 - 4.22 (m, 1 H), 3.47 - 3.64 (m, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 2.79 - 2.83 (m, 3 H), 2.64 (br dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.36 - 2.44 (m, 1 H), 1.40 (s, 7 H), 1.22 (s, 5 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2，實測值 345.2。

步驟 4：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1038】 向 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(1.6 g，4.65 mmol)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，8.69 mmol)於二噁烷(20 mL)及 H_2O (5 mL)中之混合物中添加 Pd(dppf)Cl_2-DCM (480 mg，0.588 mmol)及 Na_2CO_3 (1.60 g，15.1 mmol)。將所得混合物密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在 N_2 氣氛下在 85°C 下攪拌 12 小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，EtOAc/MeOH，其中 MeOH 0~20%，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，78.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.48 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 2.93 - 3.03 (m, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 1.80 - 2.18 (m, 4 H), 1.01 - 1.08 (m, 12 H)。

步驟 5：2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑之合成

將(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-

羧酸三級丁酯(1.50 g，3.63 mmol)及 TFA (10 mL，0.130 mol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(1.2 g，粗製物)。

步驟 6：5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑之合成

【1039】 向 2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(1 g，3.19 mmol)及 MeOH (20 mL)之混合物中添加 $NaBH_4$ (300 mg，7.93 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 1 小時。藉由(管柱：SepaFlash®Sphercial C18，25 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.5% NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0~50%，25 mL/min，220 nm)純化混合物，得到呈黃色油狀物之 5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑(700 mg，69.6%產率)。

步驟 7：2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1040】 將 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (260 mg，0.773 mmol)、5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑(220 mg，0.697 mmol)、HATU (350 mg，0.920 mmol)、DIPEA (2 mL，11.5 mmol)及 DMF (4 mL)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~20%，流速：30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(500 mg，粗製物)。

步驟 8：2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1041】 將 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌

啶基]-2-側氧基-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(400 mg，0.631 mmol)及 TFA (3 mL，38.9 mmol)之混合物在 20℃下攪拌 2 小時。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 23%至 53%之 B，保持 100% B 達 2.5 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30℃；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-[(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(200 mg，63.0%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 504.2。

步驟 9：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 30)及 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 2)之合成

【1042】　藉由 SFC (儀器：Thar 800Q；Daicel chiralpak IG (250 mm * 30 mm * 10 μm)；流動相：超臨界 CO_2/EtOH (0.1% NH_3-H_2O，v%) = 60/40；流速：80 mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；微調溫度：25℃；波長：220 nm)純化 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(40 mg，0.0794 mmol)，得到**化合物 30** 及**化合物 2**。

化合物 30：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(20 mg，單個未知鏡像異構物，峰 1，保留時間 = 5.086 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.71 - 8.96 (m, 1 H), 8.10 - 8.39 (m, 2 H), 7.68 - 7.94 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.43 - 5.95 (m, 1 H), 3.76 - 4.09 (m, 2 H), 3.35 - 3.48 (m, 1 H), 3.14 (d, J =

9.0 Hz, 1 H), 2.84 - 2.97 (m, 1 H), 2.69 - 2.83 (m, 2 H), 2.41 (s, 4 H), 2.09 - 2.31 (m, 3 H), 1.78 - 1.98 (m, 2 H), 1.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 504.2，實測值 504.2；HPLC：220nm 下 97.28%、254nm 下 100%、97.0%ee。

化合物 2：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(20 mg，單個未知鏡像異構物，峰 2，保留時間 = 5.928 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.76 - 9.15 (m, 1 H), 8.17 - 8.53 (m, 2 H), 7.86 - 8.10 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 5.49 - 6.00 (m, 1 H), 3.91 - 4.18 (m, 2 H), 3.52 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 2.97 - 3.12 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 2 H), 2.54 (s, 4 H), 2.20 - 2.44 (m, 3 H), 1.87 - 2.11 (m, 2 H), 1.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 504.2，實測值 504.2；HPLC：220nm 下 97.82%、254nm 下 100%、95.9%ee。

步驟 10：(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

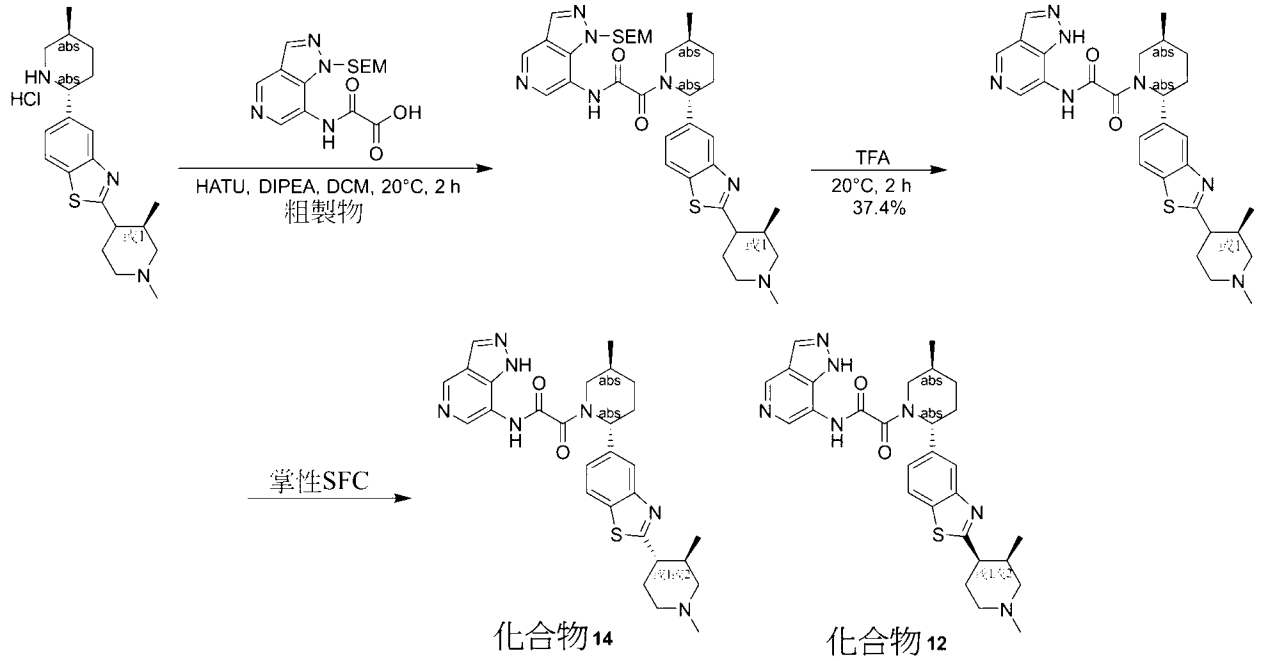
【1043】 向(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，23.4 mmol)於 THF (90 mL)中之混合物中密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在-78°C下逐滴添加 1M LiHMDS/THF (44.0 mL，44.0 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌 2 小時。然後添加 $PhNTf_2$ (13 g，36.3 mmol)於 THF (45 mL)中之溶液。將溶液在 25°C 下攪拌 12 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)來淬滅反應物，並然後用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~0%，流速 = 60 mL/min)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，86.5%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 290.1；實測值 290.0 (t-Bu 裂解質

量)。

步驟 11：1-甲基吡咯啶-3-羰基氯之合成

【1044】　將 1-甲基吡咯啶-3-羧酸(1 g，7.74 mmol)、$SOCl_2$ (9 g，75.6 mmol)、DCM (10 mL)及 DMF (50 mg，0.684 mmol)之混合物在 30℃下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之 1-甲基吡咯啶-3-羰基氯(1.2 g，粗製物)。

實例 76.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 14)及　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 12)之合成



步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1045】　向 2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(200 mg，0.526 mmol，HCl)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)

吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (210 mg，0.624 mmol)、HATU (280 mg，0.736 mmol)於 DMF (6 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(400 μL，2.30 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速 =30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(250 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 662.3，實測值 662.3

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1046】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(200 mg，0.302 mmol)及 TFA (2 mL，0.0259 mol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80× 40 mm × 3 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B:MeCN；梯度：在 7.8 min 內 42%至 72%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：30 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(60 mg，37.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.85 - 9.09 (m, 1 H), 8.21 - 8.59 (m, 3 H), 7.91 - 8.08 (m, 2 H), 7.51 (br s, 1 H), 5.62 - 5.98 (m, 1 H), 3.87 - 4.22 (m, 1 H), 3.44 - 3.79 (m, 3 H), 2.70 - 3.11 (m, 4 H), 2.11 - 2.63 (m, 5 H), 1.84 - 2.08 (m, 2 H), 1.49 (br d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.18 (br d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (br d, J = 6.8 Hz, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2，實

測值 532.1

步驟 3：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 14)及2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 12)之合成

【1047】 藉由掌性 SFC(儀器：Berger，MULTIGR AM-II；管柱：Daicel Chiralpak AS 250 × 30 mm I.D. 10 μm；流動相：超臨界 CO_2/EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$，v%) = 30/30；流速：80 mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；微調溫度：25℃；波長：220 nm)純化 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，0.0941 mmol)，得到**化合物 14** 及**化合物 12**。

化合物 14：

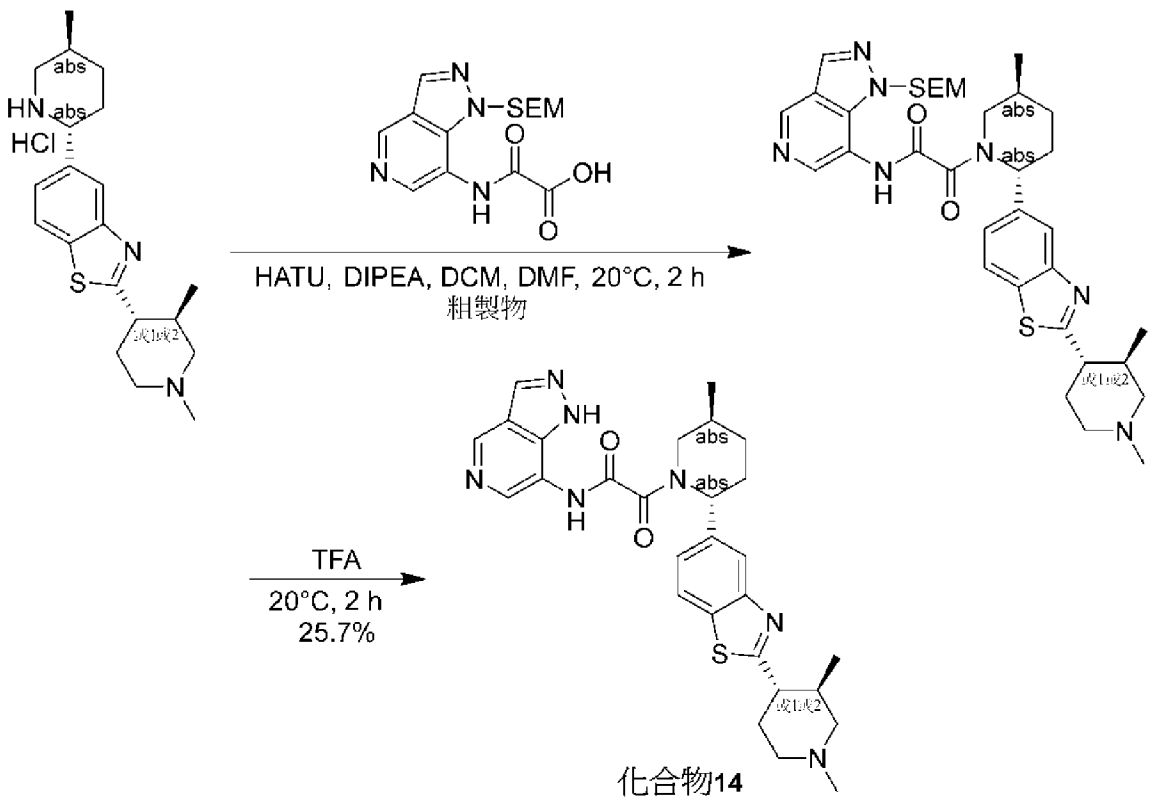
2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(12 mg，峰 1，保留時間=2.948 min，具有反式相對化學之單個未知鏡像異構物，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.82 - 9.09 (m, 1 H), 8.27 - 8.56 (m, 2 H), 7.90 - 8.10 (m, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 5.65 - 6.00 (m, 1 H), 3.43 - 4.24 (m, 1 H), 3.11 (br t, J = 12.8 Hz, 2 H), 2.84 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H), 1.86 - 2.54 (m, 13 H), 1.51 (br s, 1 H), 1.25 - 1.36 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.81 - 0.92 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2，實測值 532.1；HPLC：254nm 下 97.65%；97.2%ee。

化合物 12：

2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(30 mg，峰 2，保留時間

=3.350 min，具有反式相對化學之單個未知鏡像異構物，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.84 - 9.10 (m, 1 H), 8.25 - 8.61 (m, 2 H), 7.93 - 8.09 (m, 2 H), 7.50 (br d, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.64 - 6.04 (m, 1 H), 3.91 - 4.25 (m, 1 H), 3.38 - 3.71 (m, 3 H), 2.45 - 3.07 (m, 6 H), 1.93 - 2.44 (m, 6 H), 1.50 (br d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.15 - 1.33 (m, 4 H), 0.83 - 1.04 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2，實測值 532.1；HPLC：254nm 下 100.00%；97.8%ee。

實例 77.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物14)之合成



化合物14

步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1048】　向 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-

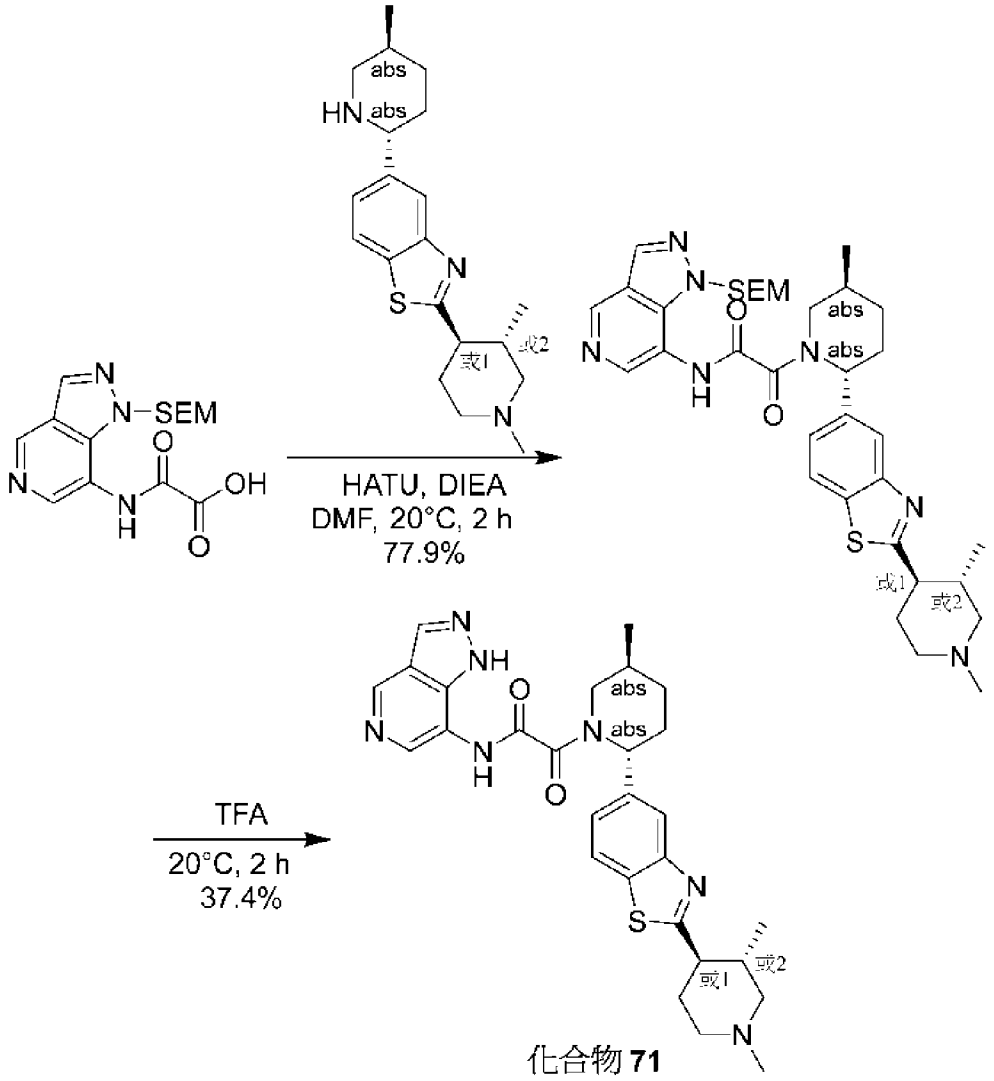
基]胺基]乙酸(中間物 37) (176 mg，0.523 mmol)及 2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(180 mg，0.474 mmol，HCl)於 DCM (5 mL)及 DMF (2 mL)中之混合物中添加 HATU (216 mg，0.568 mmol)及 DIPEA (0.25 mL，1.44 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)來淬滅並用 DCM (20 mL * 3)萃取。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(320 mg，粗製物)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 662.3；實測值 662.3。

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 14)之合成

【1049】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(320 mg，0.483 mmol)於 TFA (2 mL)中之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm；流動相 A：具有 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 35%至 65%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：30 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色乾燥粉末狀物之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(66 mg，25.7%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.82 - 9.07 (m, 1H), 8.18 - 8.53 (m, 2H),

7.91 - 8.03 (m, 2H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 5.63 - 5.96 (m, 1H), 3.90 - 4.22 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.13 - 3.26 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.85 (m, 1H), 2.26 - 2.46 (m, 5H), 1.80 - 2.24 (m, 7H), 1.31 - 1.54 (m, 1H), 0.98 - 1.22 (m, 3H), 0.79 - 0.89 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2；實測值 532.2；HPLC：220nm 下 94.70%、254nm 下 95.60%；100%ee。

實例 78.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 71)之合成



化合物 **71**

步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-

基]乙醯胺之合成

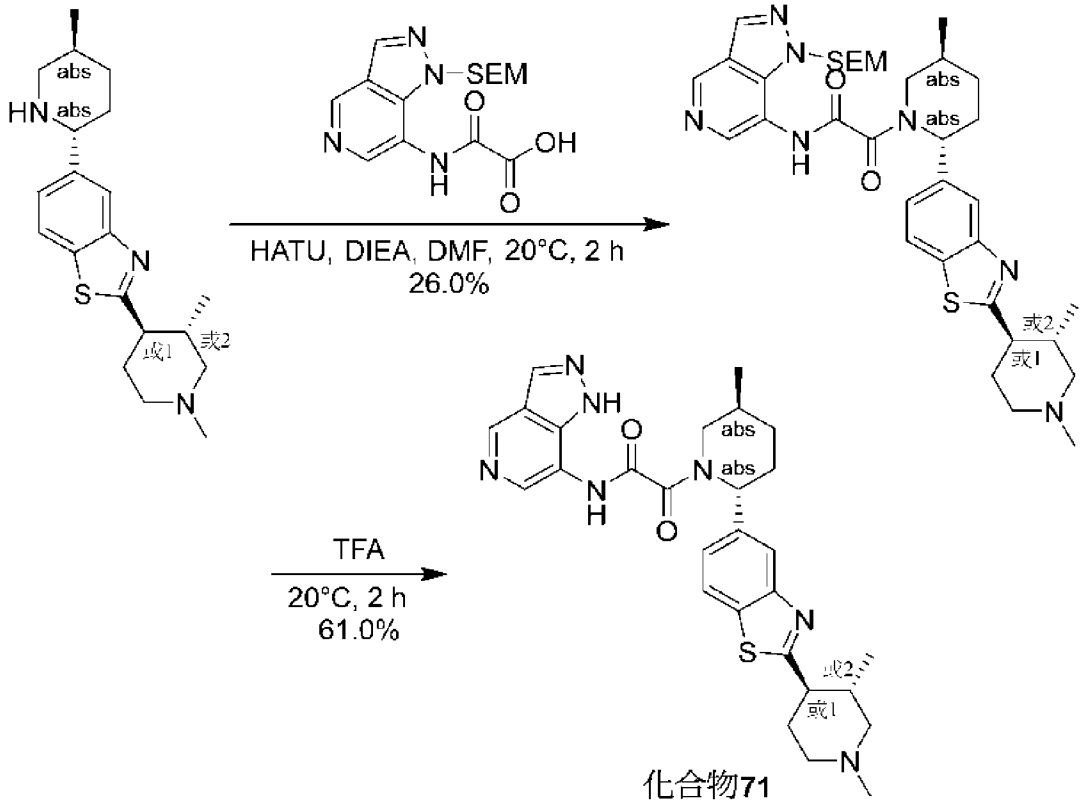
【1050】 向 2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(40 mg，0.116 mmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (47 mg，0.140 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 HATU (55 mg，0.145 mmol)及 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.06 mL，0.344 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；4 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~15%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(60 mg，77.9%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 662.3，實測值 662.3。

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 71)之合成

【1051】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(60 mg，0.0906 mmol)及 TFA (3 mL，38.9 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_3-H_2O (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 25%至 55%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(18 mg，37.4%產率，單個未知鏡像異構物，

白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.87 - 9.03 (m, 1H), 8.25 - 8.54 (m, 2H), 7.92 - 8.03 (m, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 1H), 5.67 - 5.94 (m, 1H), 3.95 (br d, J =13.8 Hz, 1H), 3.50 (br d, J =14.3 Hz, 1H), 3.01 - 3.23 (m, 2H), 2.80 (br d, J =6.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 5 H), 2.22 (br d, J =11.0 Hz, 1H), 1.91 - 2.16 (m, 6H), 1.50 (br s, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.91 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2，實測值 532.2；HPLC：254nm 下 99.38%、254nm 下 100%；91.6%ee。

實例 79.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物71)之合成



化合物**71**

步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1052】　向 2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-

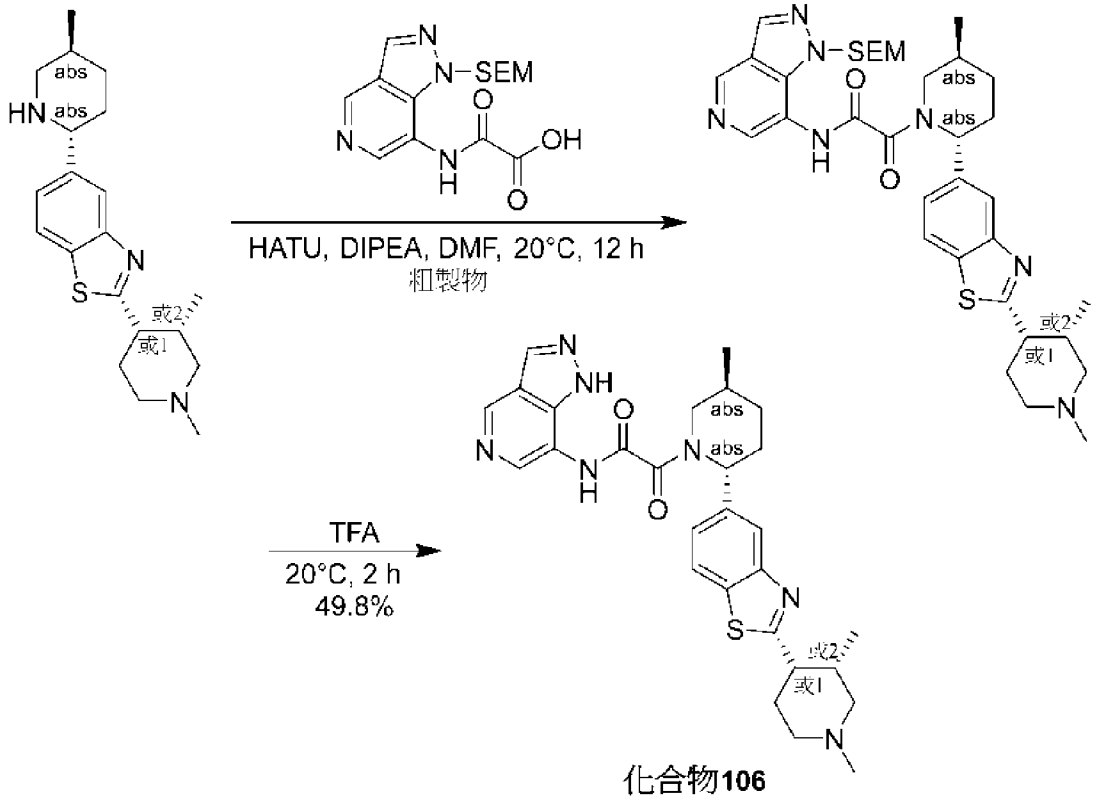
1,3-苯并噻唑(200 mg，0.582 mmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (250 mg，0.743 mmol)於 DMF (4.9 mL)中之溶液中添加 HATU (275 mg，0.723 mmol)及 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.31 mL，1.78 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；8 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~12%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(100 mg，26.0%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 662.3，實測值 662.3。

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 71)之合成

【1053】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(100 mg，0.151 mmol)及 TFA (3 mL，0.0260 mol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm；流動相 A：具有 NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 30%至 60%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(49 mg，61.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.83 - 9.08 (m, 1H), 8.25 - 8.53 (m, 2H), 7.92 - 8.06 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 1H), 5.65 - 5.92 (m, 1H), 3.90 - 4.21 (m, 1H), 3.51 (br d, J = 14.8

Hz, 1H), 3.01 - 3.24 (m, 2H), 2.75 - 2.87 (m, 1H), 2.22 - 2.48 (m, 5H), 1.88 - 2.21 (m, 7H), 1.50 (br s, 1H), 1.17 (br d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.93 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2，實測值 532.2；HPLC：220nm 下 98.34%、254nm 下 98.57%；94.6%ee。

實例 80.　2-側氧基-N-(1H-吡咯并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 106)之合成



步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

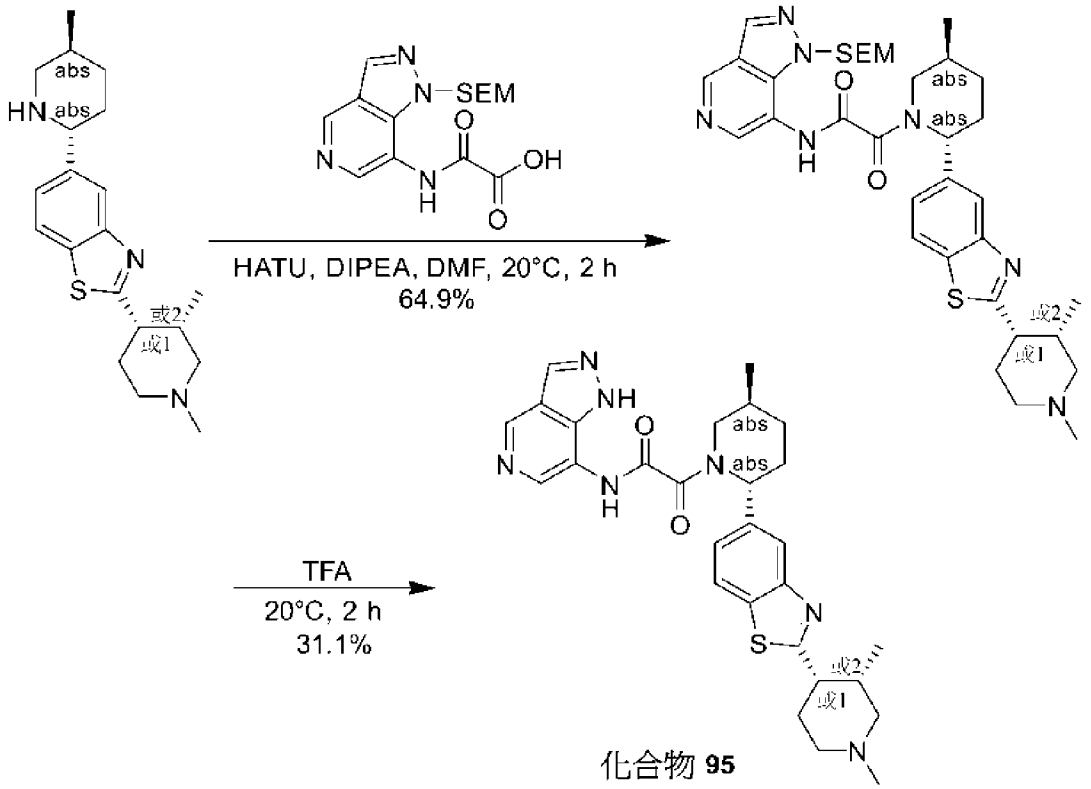
【1054】　向 2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(40 mg，0.116 mmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (45 mg，0.134 mmol)、HATU (70 mg，

0.184 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.06 mL，0.344 mmol)。將混合物在 20℃下攪拌 12 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；4 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速 = 30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(60 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 662.3，實測值 662.3。

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 106)之合成

【1055】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(50 mg，0.0755 mmol)及 TFA (2 mL)之混合物在 20℃下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(Biotage®，管柱：SepaFlash® Sphercial C18，40 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.05% NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0~35%，30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(20 mg，49.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.84 - 9.08 (m, 1 H), 8.35 - 8.53 (m, 1 H), 8.28 (br d, J = 14.6 Hz, 1 H), 7.89 - 8.06 (m, 2 H), 7.48 (br s, 1 H), 5.62 - 5.97 (m, 1 H), 3.92 - 4.20 (m, 1 H), 3.37 - 3.58 (m, 1 H), 2.93 - 3.09 (m, 1 H), 2.83 (br s, 1 H), 2.18 - 2.56 (m, 9 H), 1.91 - 2.11 (m, 3 H), 1.51 (br s, 1 H), 1.11 - 1.36 (m, 4 H), 0.79 - 1.00 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 532.2，實測值 532.3；HPLC：220nm 下 99.54%、254nm 下 100%。

實例 81.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 95)之合成



化合物 **95**

步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

【1056】　向 2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(200 mg，0.582 mmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (240 mg，0.713 mmol)、HATU (300 mg，0.789 μmol)於 DMF (6 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(300 μL，1.72 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~10%，流速 = 30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-

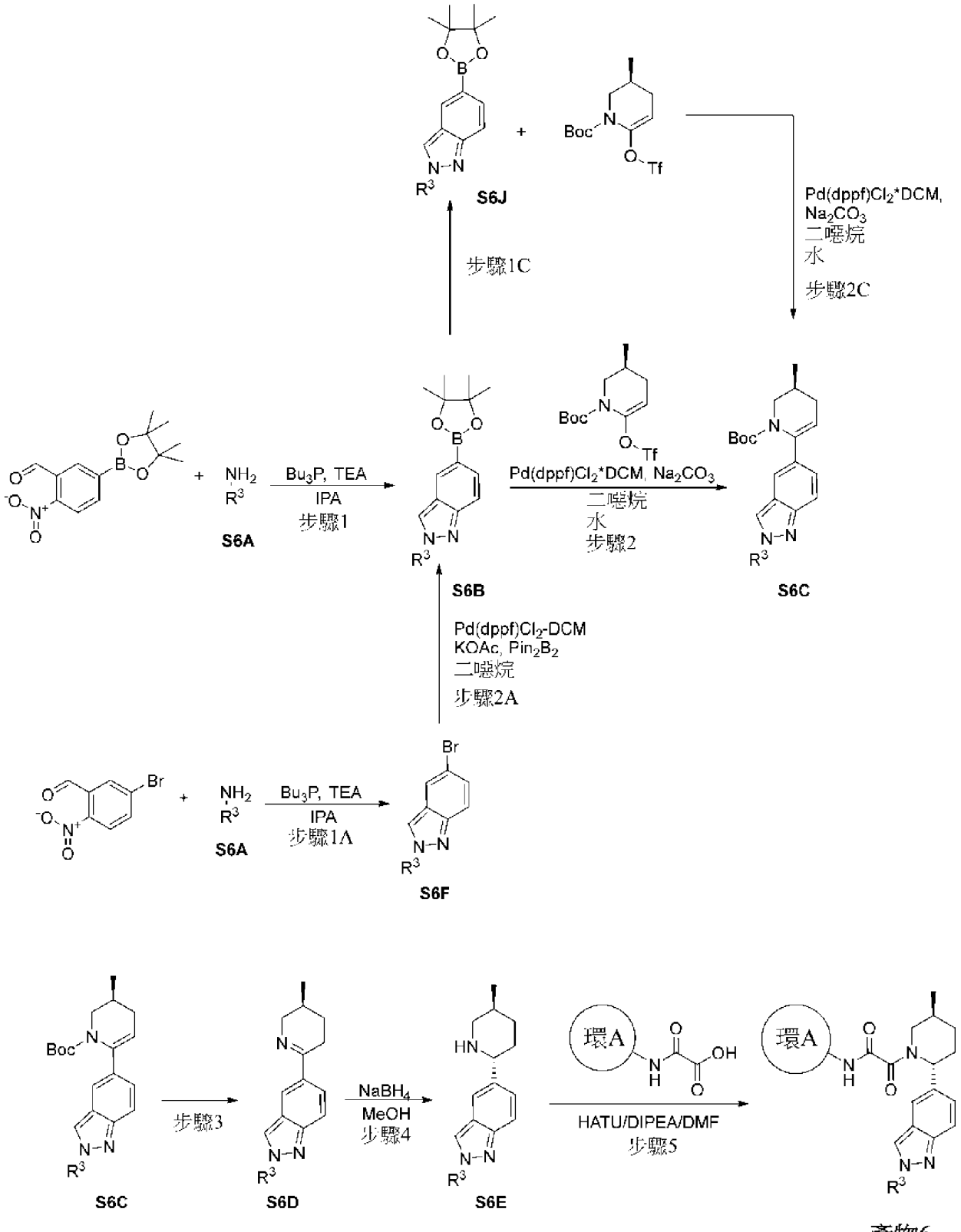
基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(250 mg，64.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.01 (br s, 1 H), 8.69 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.23 - 8.58 (m, 2 H), 7.94 - 8.12 (m, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1 H), 5.93 (br s, 1 H), 3.78 - 4.33 (m, 1 H), 3.43 - 3.71 (m, 5 H), 3.12 - 3.27 (m, 2 H), 2.91 - 3.04 (m, 2 H), 2.15 - 2.70 (m, 4 H), 1.84 - 2.11 (m, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 1 H), 1.34 - 1.41 (m, 10 H), 1.20 (br d, J = 7.0 Hz, 2 H), 0.74 - 1.10 (m, 4 H), -0.18 - -0.09 (m, 6 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 662.3，實測值 662.3。

步驟 2：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 95)之合成

【1057】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(200 mg，0.302 mmol)及 TFA (4 mL，0.0519 mol)之混合物在20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (儀器：(儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm；流動相 A：具有 10mm NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 36%至 66%之 B，保持 100% B 達 1 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，31.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.83 - 9.08 (m, 1 H), 8.22 - 8.52 (m, 2 H), 7.88 - 8.08 (m, 2 H), 7.48 (br d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.61 - 5.95 (m, 1 H), 3.91 - 4.21 (m, 1 H), 3.37 - 3.65 (m, 2 H), 3.08 (br s, 1 H), 2.91 (br s, 1 H), 2.18 - 2.65 (m, 10 H), 1.90 - 2.16 (m, 3 H), 1.50 (br d, J = 10.1 Hz, 1 H), 1.18 (br d, J = 6.9 Hz, 3

H), 0.86 - 0.99 (m, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.3，實測值 532.3；HPLC：254nm 下 100%；95.6%ee。

一般流程 S6



步驟 1：S6B 之一般程序

【1058】　將 2-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛(1.0 當量)及 **S6A** (1.0 當量，或其鹽)溶解於 i-PrOH (140 mL)中。將所得混合物在 80°C下攪拌 2 小時，隨後添加三-正丁基膦(Bu_3P，3.0 當量)。將反應混合物在回流下攪拌 2 小時。然後，在*真空*中去除揮發物。將殘餘物溶解於 DCM 中並用水洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由急速層析純化殘餘物，得到 **S6B**。

步驟 1A：S6F 之一般程序

【1059】　將 5-溴-2-硝基-苯甲醛(1.0 當量)及 **S6A** (1.0 當量)溶解於 i-PrOH (400.0 mL)中。將所得混合物在 80°C下攪拌 2 h，隨後添加三-正丁基膦(3.0 當量)。將反應混合物另外回流 16 h。然後將反應混合物在減壓下蒸發並藉由急速層析純化，得到 **S6F**。

步驟 1C：S6J 之一般程序

【1060】　將無水碳酸鉀 99% (3.0 當量)及碘甲烷(1.7 當量)添加到 **S6B** (1.0 當量)於 MeCN (大約 45.0 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑。將殘餘物用水(40.0 mL)稀釋並將所得混合物用 DCM 萃取，得到 **S6J**。

步驟 2：S6C 之一般程序

【1061】　將 **S6B** (1.0 當量)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.01 當量)、碳酸鈉(3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (0.05 當量)在 1,4-二噁烷(6.0 mL)及水(2.0 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 **S6C**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 2A：S6B 之一般程序

【1062】 將 **S6F** (1.0 當量)、B_2Pin_2 (1.1 當量)及乙酸鉀(2.0 當量)一起混合於1.4-二噁烷(大約 20.0 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)_2Cl_2$ DCM (993.01 mg，1.22 mmol)。將反應混合物在氬氣氣氛下在 90°C下攪拌 14 h。然後使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，得到 **S6B**。

步驟 2C：S6 之一般程序

【1063】 將碳酸鈉(2.0 當量)添加到 S6J (1.0 當量)及 rac-(5S)-5-甲基-2-(三氟甲基磺醯氧基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 當量)於水(大約 15.0 mL)及 1,4-二噁烷(大約 50.0 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.05 當量)。將所得混合物在 90°C下在惰性氣氛下攪拌 15 h。在反應完成後，添加水(大約 50.0 mL)。將所得混合物用 EtOAc (3*20.0 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中濃縮，獲得 **S6C**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 3：S6D 之一般程序

方法 A：

【1064】 將 **S6C** (1.0 當量)溶解於 TFA (1.0 mL)及 DCM (1.0 mL)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，將混合物在*真空*中濃縮，得到 **S6D**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

方法 B：

【1065】 將 **S6C** (1.0 當量)溶解於 HCl (4.0M 於二噁烷中之溶液，1.0 mL)及 MeOH (1.0 mL)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。然後，將混合物在*真空*中濃縮，得到 **S6D**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 4：S6E 之一般程序

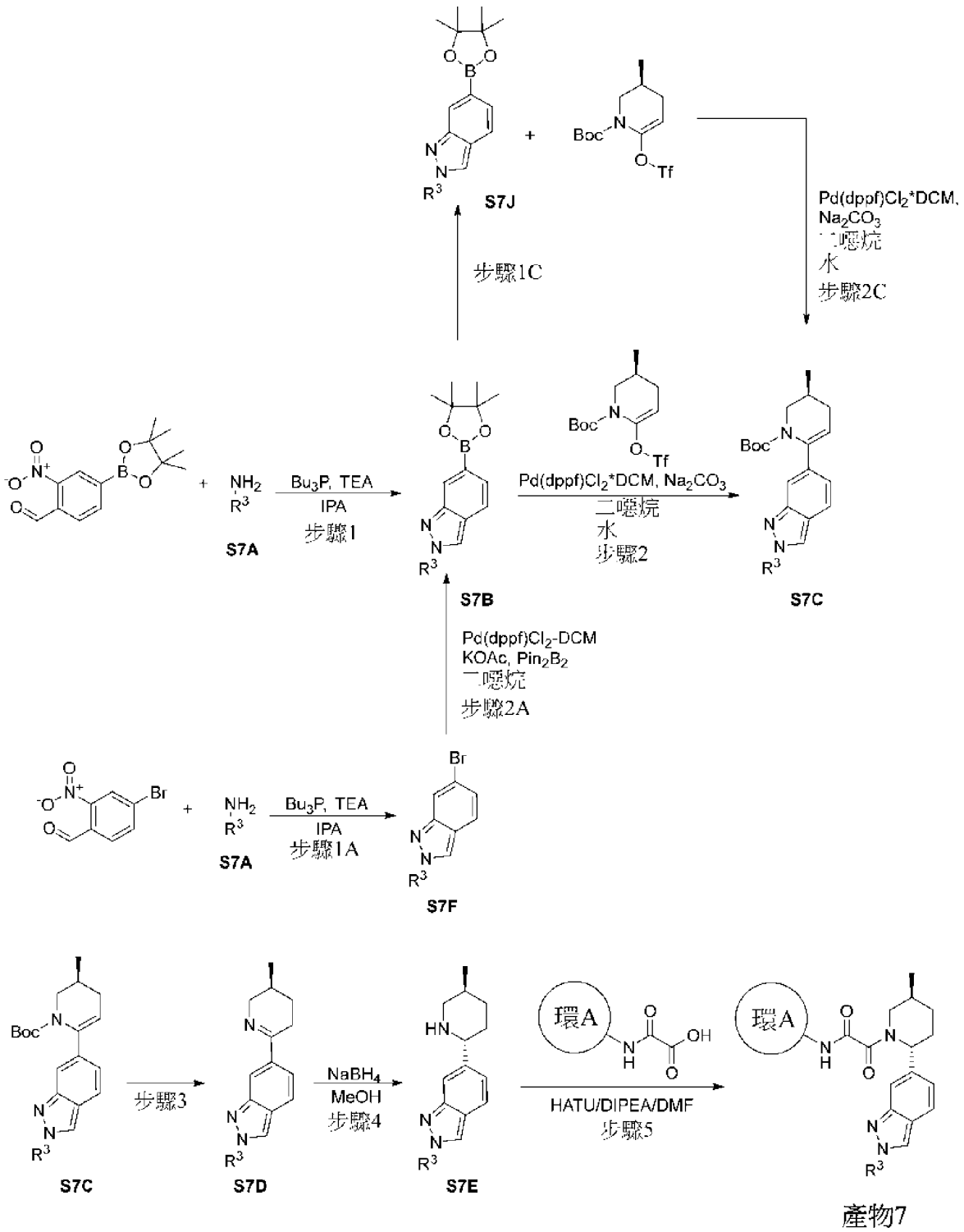
【1066】 將硼氫化鈉(2.0 當量)分批添加到 **S6D** (1.0 當量)於 MeOH (5.0 mL)中

之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。然後，將混合物用 HCl (4.0M 於二噁烷中之溶液)酸化至 pH 5 並在*真空*中去除揮發物，得到 **S6E**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 5：產物 6 之一般程序

【1067】　將 HATU (1.4 當量)添加到經攪拌之 **S6E** (1.0 當量)、相應酸(1.1 當量)及 DIPEA (10.0 當量)於 DMSO (大約 6.0 mL)中之溶液中。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 4 h。完成後，將反應混合物提交至反相 HPLC，得到**產物 6**。

一般流程 S7



步驟 1：S7B 之一般程序

【1068】　將 2-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛(1.0 當量)及 **S7A** (1.0 當量，或其鹽)溶解於 i-PrOH (140 mL)中。將所得混合物在 80°C下攪拌 2 小時，隨後添加三-正丁基膦(Bu_3P，3.0 當量)。將反應混合物在回流下攪拌 2 小時。然後，在*真空*中去除揮發物。將殘餘物溶解於 DCM 中並用水洗滌。將有機

層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由急速層析純化殘餘物，得到 **S7B**。

步驟 1A：S7F 之一般程序

【1069】 將 5-溴-2-硝基-苯甲醛(1.0 當量)及 **S7A** (1.0 當量)溶解於 i-PrOH (400.0 mL)中。將所得混合物在 80°C下攪拌 2 h，隨後添加三-正丁基膦(3.0 當量)。將反應混合物另外回流 16 h。然後將反應混合物在減壓下蒸發並藉由急速層析純化，得到 **S7F**。

步驟 1C：S7J 之一般程序

【1070】 將無水碳酸鉀 99% (3.0 當量)及碘甲烷(1.7 當量)添加到 **S7B** (1.0 當量)於 MeCN (大約 45.0 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑。將殘餘物用水(40.0 mL)稀釋並將所得混合物用 DCM 萃取，得到 **S7J**。

步驟 2：S7C 之一般程序

【1071】 將 **S7B** (1.0 當量)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.01 當量)、碳酸鈉(3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (0.05 當量)在 1,4-二噁烷(6.0 mL)及水(2.0 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 **S7C**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 2A：S7B 之一般程序

【1072】 將 **S7F** (1.0 當量)、B_2Pin_2 (1.1 當量)及乙酸鉀(2.0 當量)一起混合於 1.4-二噁烷(大約 20.0 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)_2Cl_2$ DCM (993.01 mg，1.22 mmol)。將反應混合物在氬氣氣氛下在 90°C下攪拌 14 h。然後使混合物冷卻至室溫並在真空中去除揮發物，得到 **S7B**。

步驟 2C：S7C 之一般程序

【1073】　將碳酸鈉(2.0 當量)添加到 **S7J** (1.0 當量)及 rac-(5S)-5-甲基-2-(三氟甲基磺醯氧基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 當量)於水(大約 15.0 mL)及 1,4-二噁烷(大約 50.0 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.05 當量)。將所得混合物在 90°C下在惰性氣氛下攪拌 15 h。在反應完成後，添加水(大約 50.0 mL)。將所得混合物用 EtOAc (3*20.0 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中濃縮，獲得 **S7C**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 3：S7D 之一般程序

方法 A：

【1074】　將 **S7C** (1.0 當量)溶解於 TFA (1.0 mL)及 DCM (1.0 mL)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，將混合物在*真空*中濃縮，得到 **S7D**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

方法 B：

【1075】　將 **S7C** (1.0 當量)溶解於 HCl (4.0M 於二噁烷中之溶液，1.0 mL)及 MeOH (1.0 mL)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。然後，將混合物在*真空*中濃縮，得到 **S7D**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 4：S7E 之一般程序

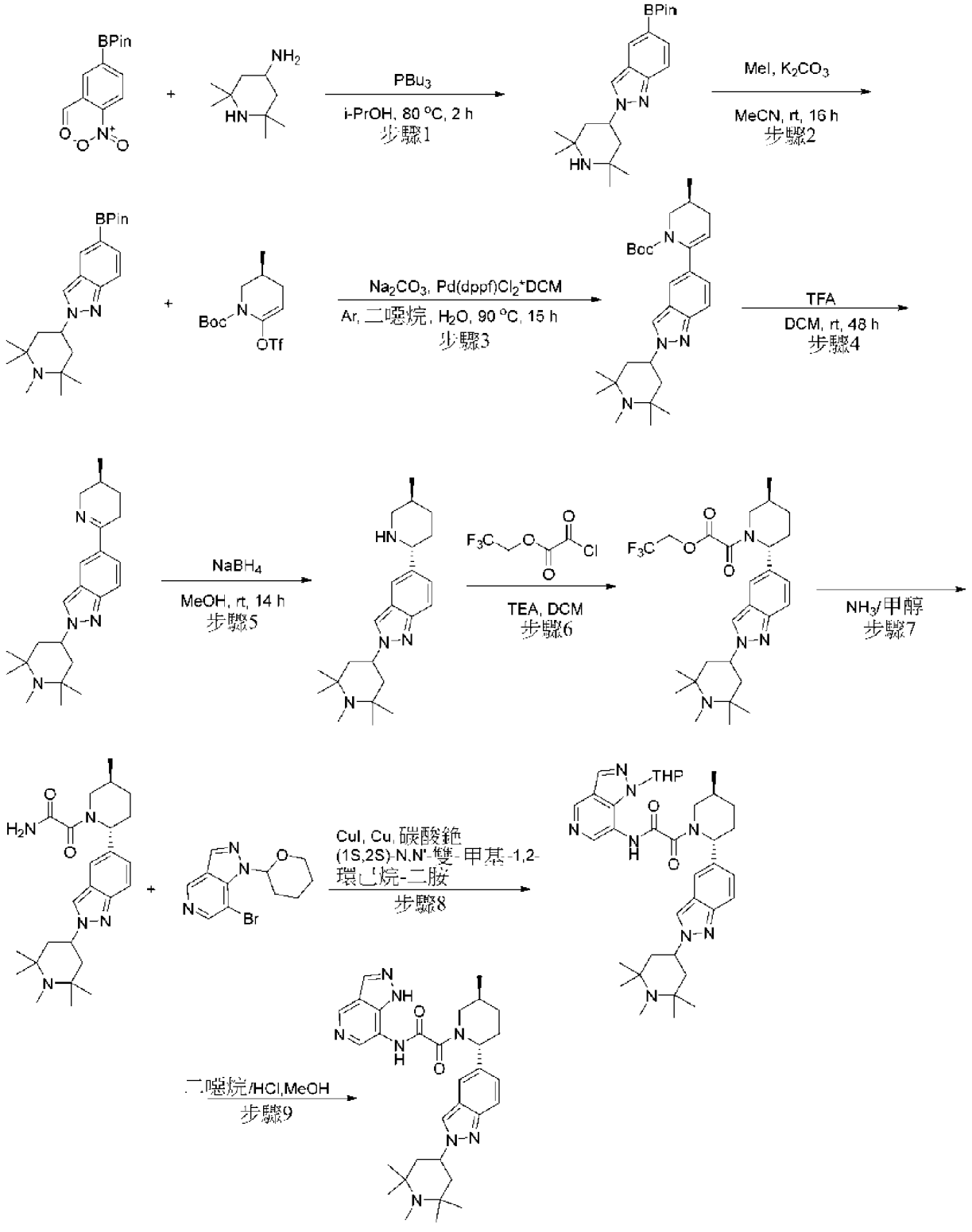
【1076】　將硼氫化鈉(2.0 當量)分批添加到 **S7D** (1.0 當量)於 MeOH (5.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。然後，將混合物用 HCl (4.0M 於二噁烷中之溶液)酸化至 pH 5 並在*真空*中去除揮發物，得到 **S7E**。所獲得之材料不經額外純化即用於下一步驟中。

步驟 5：產物 7 之一般程序

【1077】　將 HATU (1.4 當量)添加到經攪拌之 **S7E** (1.0 當量)、相應酸(1.1 當量)

及 DIPEA (10.0 當量)於 DMSO (大約 6.0 mL)中之溶液中。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 4 h。將所得混合物提交至反相 HPLC，得到**產物 7**。

實例 82.　2-側 氧 基-N-(1H-吡 唑 并[4,3-c]吡 啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲 基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 47)之合成



化合物 47

步驟 1：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1 製備

產率：2.8 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 384.2；實測值 384.2；Rt = 1.133 min。

步驟 2：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1C 製備

產率：3.0 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 398.2；實測值 398.1；Rt = 1.152 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 2C 製備

產率：3.5 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 467.2；實測值 467.2；Rt = 1.232 min。

步驟 4：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-5-[(3S)-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 A)製備

產率：1.1 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 367.2；實測值 367.2；Rt = 0.725 min。

步驟 5：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：1.3 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 369.2；實測值 369.2；Rt = 0.756 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1078】 將 2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(460.00 mg，1.25 mmol)及 TEA (189.44 mg，1.87 mmol，260.94 μL)一起混合於 DCM (15.02 mL)中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 5℃。將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(261.55 mg，1.37 mmol)逐滴添加到先前溶液中並使所得混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。在反應完成後，將混合物用鹽水(2*20ml)洗滌，將有機層經 Na2SO4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.5 g，粗製物)；LCMS(ESI)：$[M+H]^+$ m/z：計算值 522.3；實測值 523.4；Rt = 1.190 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1079】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(500.00 mg，956.75 μmol)溶解於 NH3/MeOH (10 mL)中並將所得混合物在 25℃下攪拌 18 h。在完成後，將所得混合物蒸發至乾燥，得到粗產物。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 439.3；實測值 440.4；Rt = 0.942 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1080】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(200.00 mg，454.97 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(128.36 mg，454.97 μmol)、Cu (28.91 mg，454.97 μmol)、CuI (86.65 mg，454.97 μmol，15.42 μL)、碳酸銫(296.47 mg，909.93 μmol)及(1S,2S)-N,N'-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(97.07 mg，682.45 μmol，107.62 μL)混合於二噁烷

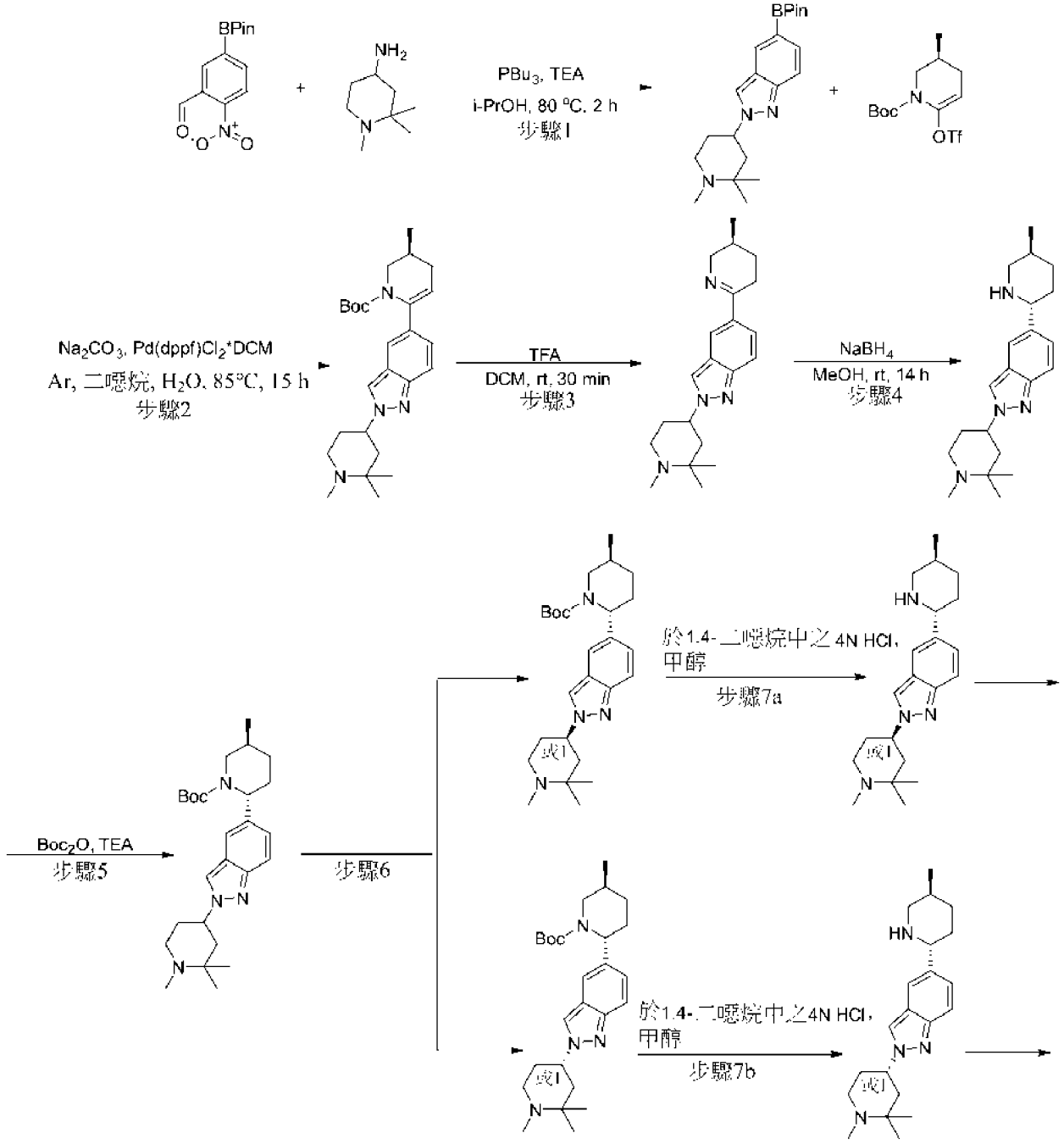
(4 mL)中。使所得混合物在小瓶中在 100°C下攪拌 15 h。在反應完成後，蒸發二噁烷並對殘餘物進行 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：20-65% 0-6min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇)，得到分兩部分之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(42.4 mg，66.17 μmol，14.54%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 640.8；實測值 640.1)；Rt = 1.840 min。

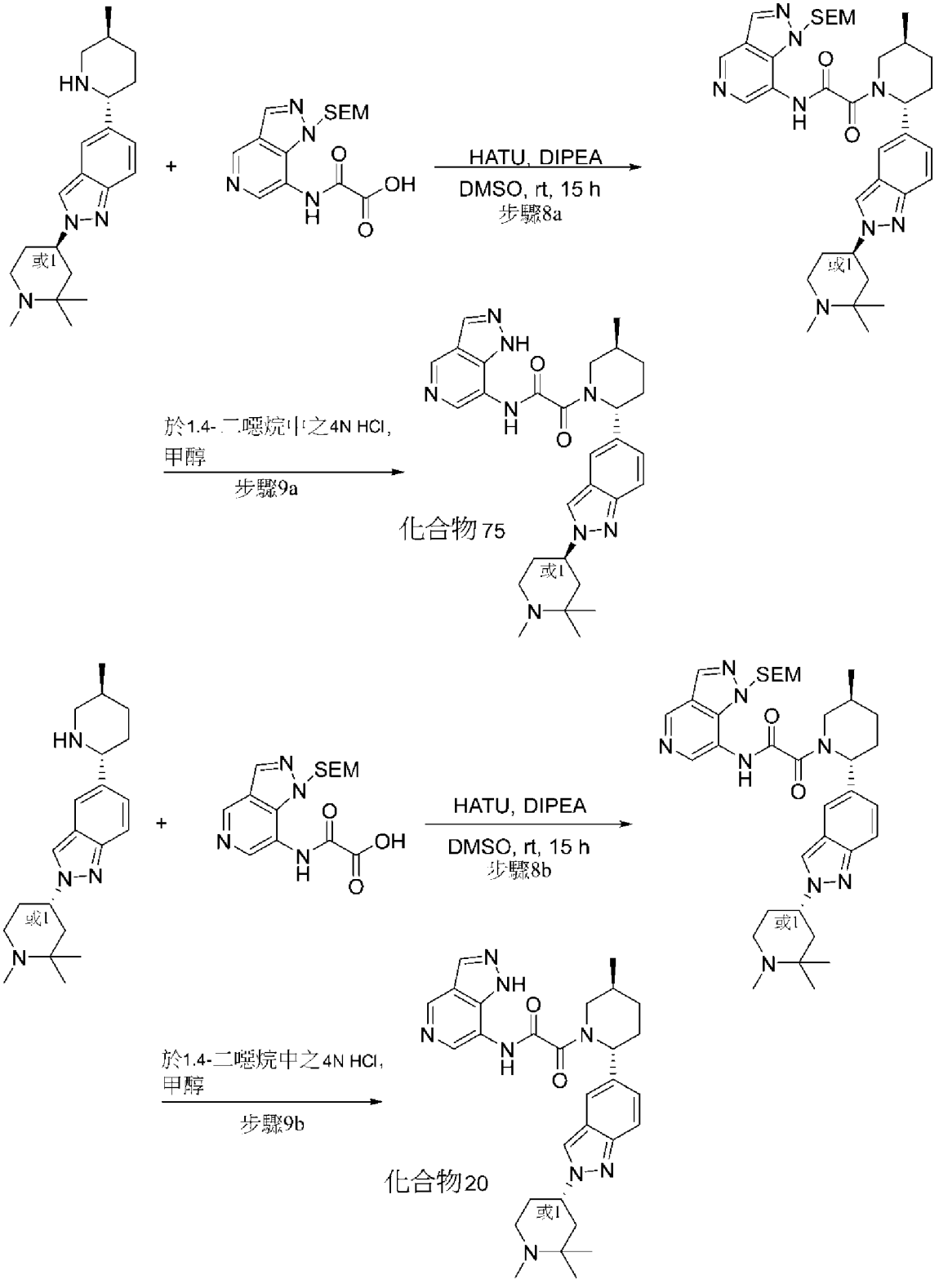
步驟 8：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 47)之合成

【1081】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(42.40 mg，66.17 μmol)溶解於二噁烷/HCl (1 mL)及 MeOH (1 mL)之混合物中，將所得混合物在 25°C下攪拌 16 h。該時間之後，將溶劑蒸發至乾燥，得到粗產物，然後對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm，5um；流動相：0-0-30% 0-1-6min H2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MECN)，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(18.6 mg，29.54 μmol，44.65%產率，2HCl)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.09 (m, 3H), 1.11 – 1.18 (m, 12H), 1.31 – 1.42 (m, 1H), 1.78 – 2.00 (m, 6H), 2.09 – 2.33 (m, 5H), 2.83 – 2.93 (m, 1H), 3.71 – 4.10 (m, 1H), 4.78 – 4.92 (m, 1H), 5.43 – 5.75 (m, 1H), 7.16 – 7.30 (m, 1H), 7.54 – 7.66 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.27 – 8.44 (m, 2H), 8.45 – 8.63 (m, 1H), 8.70 – 9.16 (m, 2H), 11.08 – 11.37 (m, 1H), 13.12 – 13.38 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 556.4；實測值 557.6；Rt = 1.828 min。

實例 83.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 20)及 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 75)之合成





步驟 1：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

【1082】　藉由一般程序流程 S6 步驟 1A 製備(藉由 FCC (於 MTBE 中之 MeOH 為 0%至 100%)純化粗產物。

產率：4.6 g (47.88%)；LCMS(ESI): [M+H]+ m/z：計算值 369.2；實測值 370.2；Rt = 1.089 min。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 2 製備

【1083】　所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

產率：7.3 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 438.3；實測值 439.4；Rt = 1.032 min。

步驟 3：5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 A)製備

【1084】　所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

產率：7 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 338.2；實測值 339.2；Rt = 0.698 min。

步驟 4：5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：5.7 g (80.95%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 340.2；實測值 341.2；Rt = 0.716 min。

步驟 5：(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1085】　將二碳酸二三級丁酯(3.65 g，16.74 mmol，3.84 mL)逐滴添加到 5-[-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑(5.70 g，16.74 mmol)及 TEA (2.03 g，20.09 mmol，2.80 mL)於 DCM (60 mL)中之溶液中。在添加完成後，將所得混合物在 20°C下攪拌 12 h。在減壓下去除揮發物。藉由 FCC (於 mtbe 中

之甲醇 0%至 100%)純化粗產物。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.75 g，1.70 mmol，10.17%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 440.3；實測值 441.4；Rt = 1.281 min。

步驟 6：(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯及(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯之合成

【1086】　在以下條件下進行掌性拆分：

Chiralpak AD-H III (250*20 mm，5 mkm)，己烷-IPA-MeOH，80-10-10，12 ml/min，得到：

作為第 1 異構物之(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.44 g，998.59 μmol，58.67%產率)，其中保留時間= 17.464 min(分析型)、15.646 min(製備型)。RT (Chiralpak AD-H (250*4,6 mm，5 mkm)，己烷-IPA-MeOH，80-10-10，0.6 ml/min) = 17.284 min

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 440.3；實測值 441.4；Rt = 1.269 min。

【1087】　作為第 2 異構物之(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.255 g，578.73 μmol，34.00%產率)，其中保留時間= 27.51 min(分析型)、26.586 min(製備型)。

RT (Chiralpak AD-H (250*4,6 mm，5 mkm)，己烷-IPA-MeOH，80-10-10，0.6 ml/min) = 26.909 min

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 440.3；實測值 441.4；Rt = 1.269 min

步驟 7：5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑 及 5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑之合成

【1088】　將(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[*rel-(4R 或 4S)*-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-

基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.255 g，578.73 μmol)溶解於 MeOH (5 mL)及二噁烷(HCl) (5 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20°C下攪拌 4 h。將反應混合物在真空上濃縮。該反應係成功的。獲得呈淡黃色固體之 5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[*rel-(4R 或 4S)*-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑(0.25 g，555.70 μmol，96.02%產率，3HCl)。

對於來自第 1 **異構物**之 **5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑**，LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 340.2；實測值 341.2；Rt = 0.66 min

對於來自第 2 **異構物**之 **5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑**，LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 340.2；實測值 341.2；Rt = 0.65 min

步驟 8：N-(6-胺基-5-乙基-3-吡啶基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺 及 N-(6-胺基-5-乙基-3-吡啶基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 5 製備

HPLC 條件：2-10 min 55-70%甲醇+nh3 流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min 甲醇)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm。

【1089】 對於來自第 1 **異構物**之 **N-(6-胺基-5-乙基-3-吡啶基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺**，產率：0.041 g，(34.69%) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 658.9；實測值 660.4；Rt = 1.229 min。

【1090】 對於來自第 2 **異構物**之 **N-(6-胺基-5-乙基-3-吡啶基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯**

胺，產率：0.125 g，(56.90%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 658.9；實測值 660.4；Rt = 1.232 min。

步驟 9a：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 75)之合成

【1091】 將 2-側氧基-2-[-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.097 g，147.21 μmol)溶解於 TFA (503.57 mg，4.42 mmol，340.25 μL)中並在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 40-60%甲醇+nh3 流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min 甲醇)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm)。該反應係成功的。獲得呈淡黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4S)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.039 g，73.77 μmol，50.11%產率)。

自第 1 異構物獲得

^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 9H), 1.37 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.10 (m, 1H)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 528.6；實測值 530.2；Rt = 1.715 min。

步驟 9b：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 20)之合成

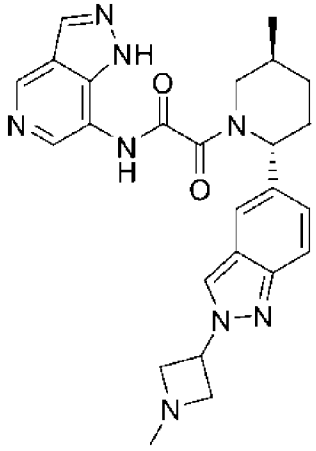
【1092】 將 2-側氧基-2-[-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.125 g，189.71 μmol)溶解於 TFA (648.93 mg，5.69 mmol，438.47 μL)中並在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 40-60%甲醇+nh3 流

速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min 甲醇)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm)。該反應係成功的。獲得呈淡黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rel-(4R)-1,2,2-三甲基-4-哌啶基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.053 g，100.26 μmol，52.85%產率)。

自第 2 異構物獲得

^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 9H), 1.37 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.07 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.71 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 13.10 (m, 1H)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$m/z：計算值 528.6；實測值 529.2；Rt = 1.707 min。

實例 84.　2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基吖咀-3-基)-2H-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 66)之合成



化合物 **66**

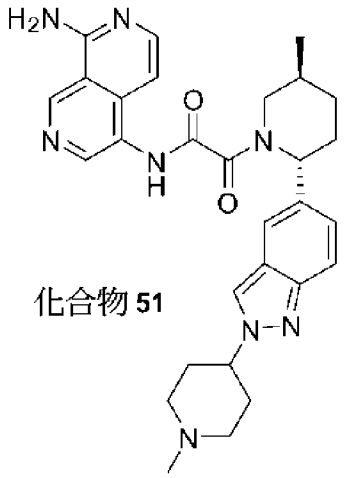
【1093】　*該化合物根據一般流程 S6 (包括步驟 1、步驟 2、步驟 3 方法 A、步驟 4、使用中間物 37 之步驟 5)製備*

化合物 66 ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.84 – 1.07 (m, 3H), 1.23 – 1.44 (m, 1H), 1.69 – 1.99 (m, 2H), 2.06 – 2.18 (m, 1H), 2.21 – 2.31 (m, 1H), 2.31 – 2.37 (m, 3H), 2.84 – 3.08 (m, 1H), 3.44 – 3.55 (m, 2.7H), 3.74 – 3.81 (m, 2H), 4.04 – 4.10 (m, 0.3H), 5.13

– 5.37 (m, 1H), 5.43 – 5.81 (m, 1H), 7.18 – 7.32 (m, 1H), 7.55 – 7.74 (m, 2H), 8.28 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.67 (m, 2H), 8.85 – 8.98 (m, 1H), 10.87 – 11.31 (m, 1H), 13.09 (br s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 472.5；實測值 473.2；Rt = 1.420 min。

實例 85.　N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 51 之合成

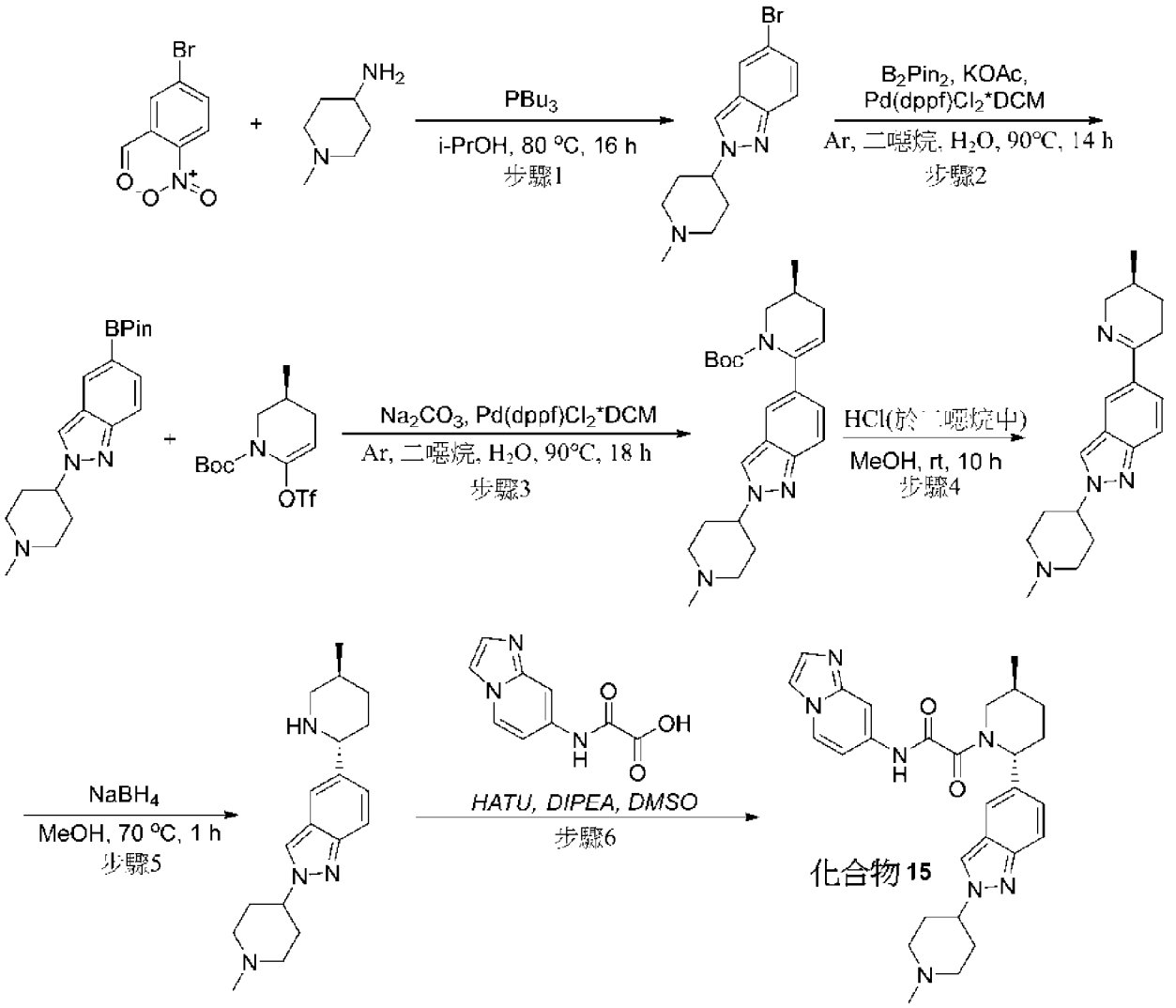


化合物 **51**

【1094】　*化合物根據一般流程 S6 (包括步驟 1A、步驟 1、步驟 2、步驟 3 方法 B、步驟 4)使用中間物 42 製備。*

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 526.6；實測值 527.4；Rt = 1.923 min。

實例 86.　N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 15)之合成



步驟 1：5-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1A 製備

產率：20 g (78.19%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 295.0；實測值 295.0；Rt = 0.785 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1 製備

FCC 條件：Interchim；330 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 =100 mL/min，cv = 9.4

產率：9.0 g (77.59%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.2；Rt = 0.799 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 2 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 15.3

產率：6.0 g (55.41%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.5；Rt = 1.019 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 B)製備

產率：1.2 g (79.35%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 311.2；Rt = 0.769 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：3.2 g (79.48%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 313.2；Rt = 0.664 min。

步驟 6：N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 15)之合成

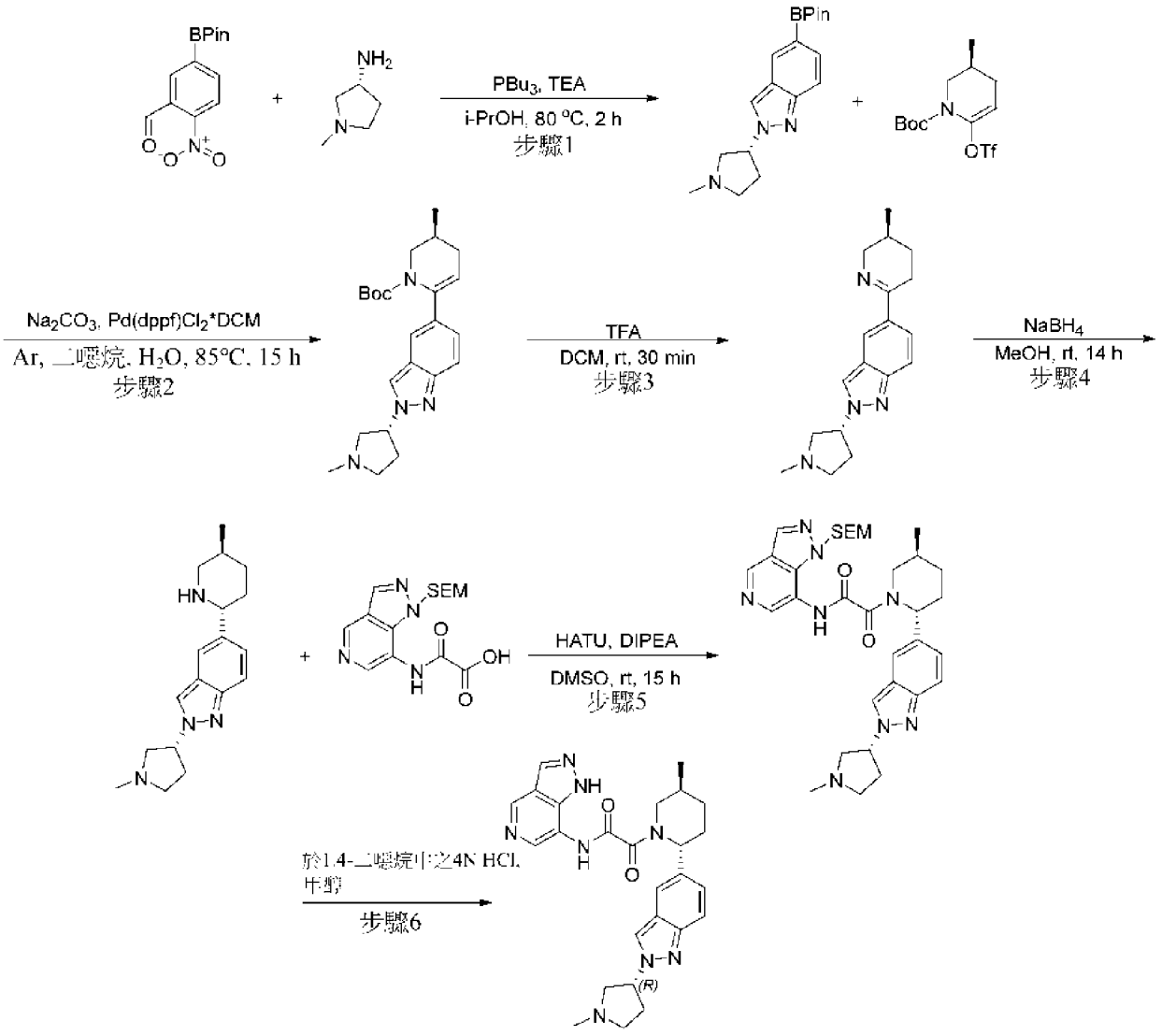
【1095】　將 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(220.41 mg，409.32 μmol，2TFA)、2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(83.98 mg，409.32 μmol)、HATU (171.20 mg，450.25 μmol)及 DIPEA (211.60 mg，1.64 mmol，285.18 μL)溶解於 DMSO (2 mL)中並在 25°C下攪拌 12 h。對 DMSO 中之溶液進行 HPLC ((2-10 min 40-100%甲醇+nh3 流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min，甲醇)，管柱 Sun Fire C18 100*19 mm)。在純化後，獲得 N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.047

g，94.07 μmol，22.98%產率)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 – 1.05 (m, 3H), 1.29 – 1.42 (m, 1H), 1.73 – 1.94 (m, 2H), 1.99 – 2.15 (m, 7H), 2.20 – 2.31 (m, 4H), 2.85 – 2.90 (m, 2H), 3.40 – 4.47 (m, 3H), 5.17 – 5.71 (m, 1H), 6.97 – 7.11 (m, 1H), 7.14 – 7.28 (m, 1H), 7.42 – 7.51 (m, 1H), 7.56 – 7.67 (m, 2H), 7.78 – 7.86 (m, 1H), 7.87 – 8.03 (m, 1H), 8.33 – 8.50 (m, 2H), 11.05 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 499.6；實測值 500.2；Rt = 1.359 min。

實例 87.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 36)之合成



化合物36

步驟 1：2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 13.7

產率：3.6 g (43.55%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 328.2；實測值 328.2；Rt = 0.897 min。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 2 製備。

產率：3.5 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.4；Rt = 1.010 min。

步驟 3：2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 A)製備

產率：2.0 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 297.2；實測值 297.1；Rt = 0.380 min。

步驟 4：5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：1.9 g (粗製物，2 HCl)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 299.2；實測值 299.0；Rt = 0.675 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 5 使用中間物 37 製備

HPLC 條件：2-10min 25-50%水 ACN+FA 30/min；裝載泵 4ml/min ACN 管柱，SunFire 19*100mm

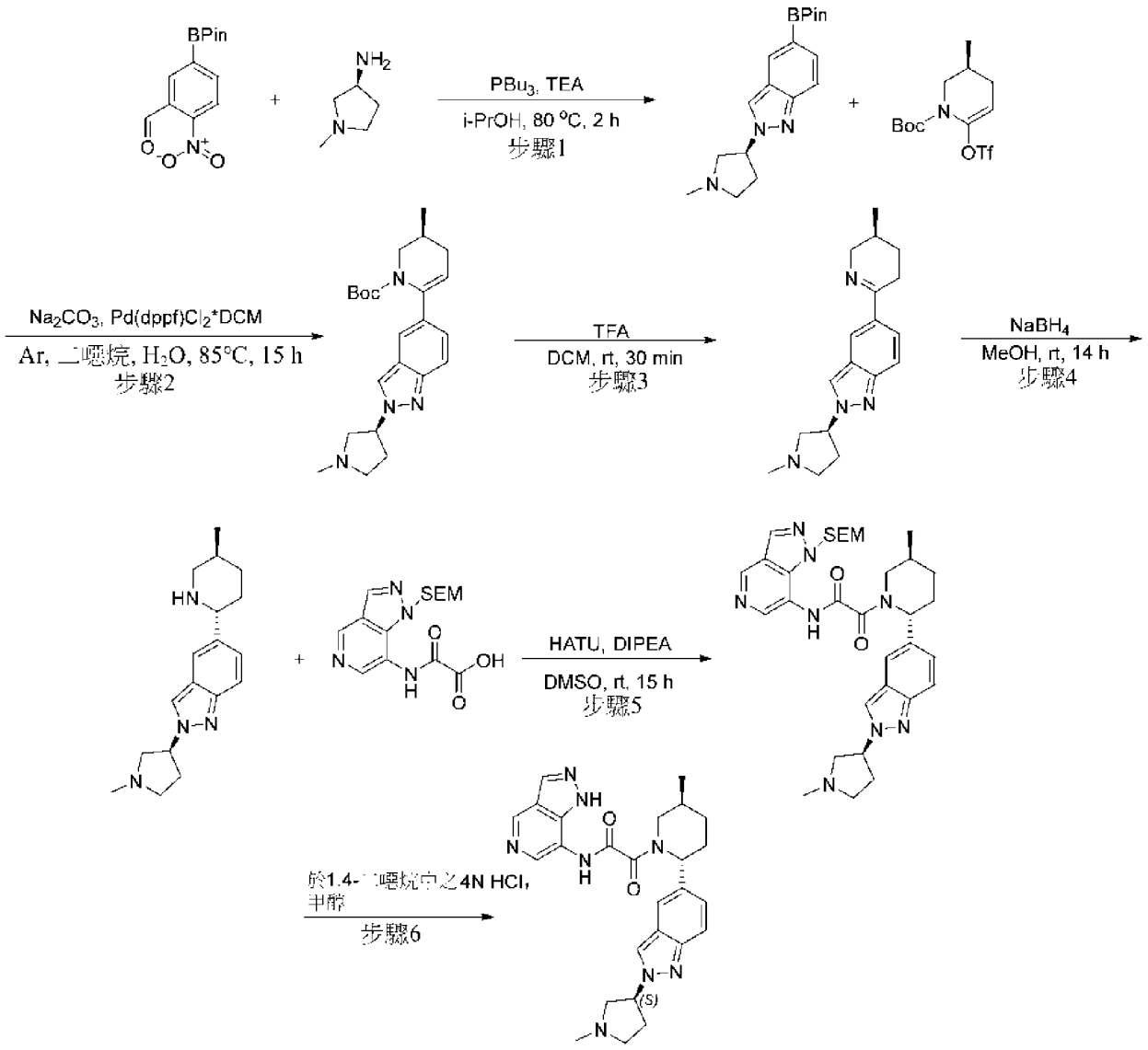
產率：0.107 g，(21.47%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 616.8；實測值 617.8；Rt = 1.276 min。

步驟 6：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 36)之合成

【1096】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.107 g，173.47 μmol)在 HCl-二噁烷溶液(4 mL)及甲醇(0.5 mL)之混合物中攪拌 0.4 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物並將殘餘物提交至 HPLC (2-10 min 30-55%甲醇+NH_3 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇)，管柱：sun fire C18)，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.014 g，28.77 μmol，16.59%產率)。

^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.47 (m, 2H), 8.93 (m, 1H), 11.07 (m, 1H), 13.03 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 486.6；實測值 487.2；Rt = 2.046 min。

實例 88. 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 104)之合成



化合物104

步驟 1：2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE-MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 13.9

產率：2.6 g (31.45%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 328.2；實測值 328.2；Rt = 0.904 min。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成藉由一般程序流程 S6 步驟 2 **製備**

產率：2.0 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 1.189 min。

步驟 3：2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 A)製備

產率：1.55 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 297.2；實測值 297.2；Rt = 0.668 min。

步驟 4：5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：1.5 g (粗製物，2HCl)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 299.2；實測值 299.2；Rt = 0.680 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 5 使用中間物 37 製備。

HPLC 條件：2-10min 25-50%水 ACN+FA 30/min；裝載泵 4ml/min ACN 管柱，SunFire 19*100mm

產率：0.07 g，(14.05%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 616.8；實測值 617.8；Rt = 1.276 min。

步驟 6：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 104)之合成

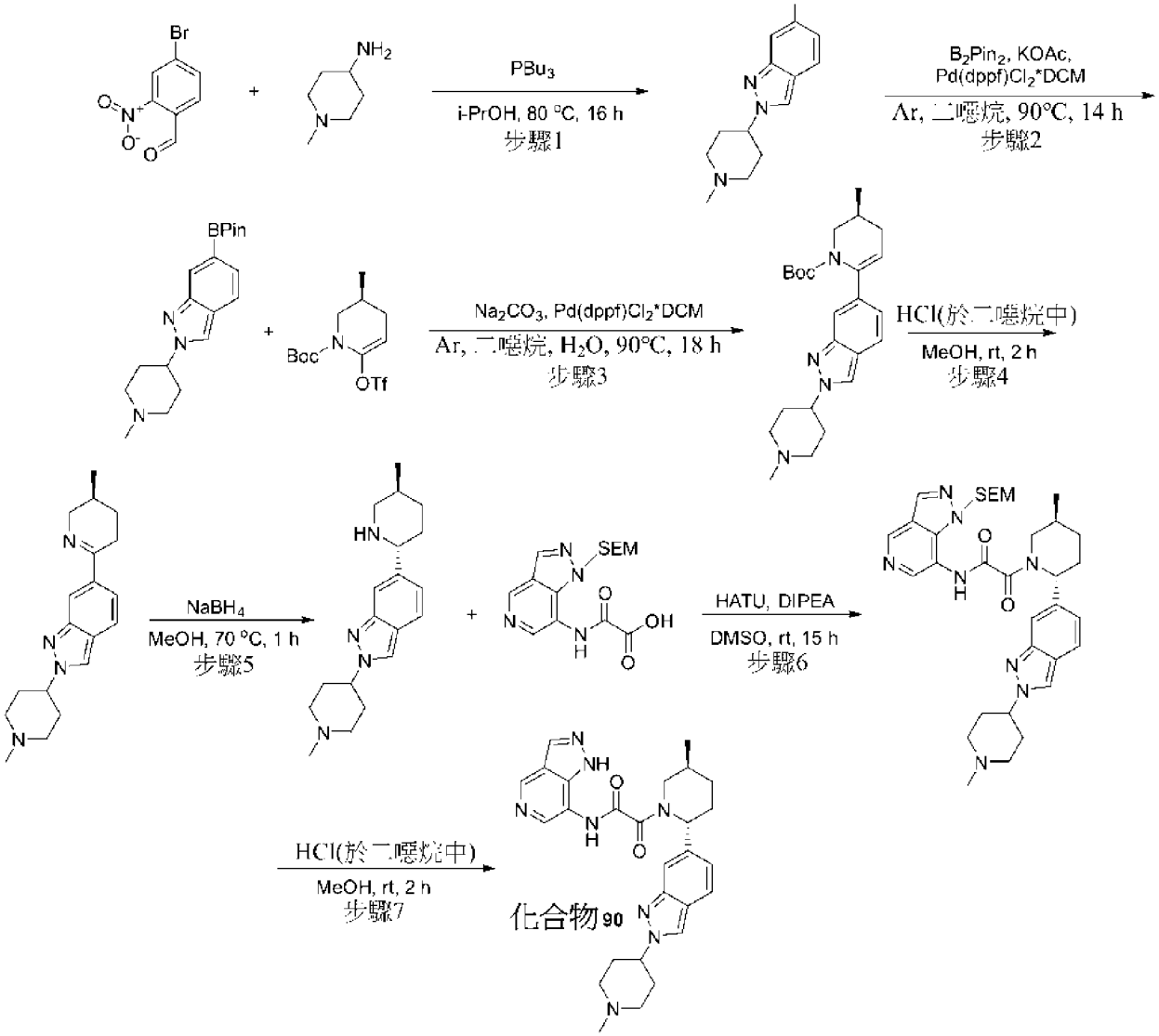
【1097】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.07 g，113.48 μmol)在 HCl-二噁烷溶液(4 mL)及甲醇(0.5 mL)之混合物中攪拌 0.4 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物並將殘餘物提交至 HPLC (2-10 min 30-

55%甲醇+NH_3 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇)，管柱：sun fire C18)，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.012 g，24.66 μmol，21.73%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.12 (m, 3H), 1.31 – 1.44 (m, 1H), 1.78 – 1.97 (m, 2H), 2.04 – 2.30 (m, 3H), 2.32 – 2.37 (m, 3H), 2.54 – 2.59 (m, 2H), 2.81 – 3.09 (m, 4H), 3.76 – 4.10 (m, 1H), 5.09 – 5.30 (m, 1H), 5.44 – 5.81 (m, 1H), 7.16 – 7.32 (m, 1H), 7.53 – 7.71 (m, 2H), 8.26 – 8.61 (m, 3H), 8.85 – 9.05 (m, 1H), 10.92 – 11.19 (m, 1H), 12.86 – 13.12 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 486.6；實測值 488.2；Rt = 0.865 min。

實例 89.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 90)之合成



步驟 1：6-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

FCC 條件：Interchim；330 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 100 mL/min，cv = 10

產率：38.0 g (74.28%)；LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 296.2；實測值 296.2；Rt = 0.808 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 7

產率：21.0 g (47.64%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.0；Rt = 1.045 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 11

產率：9.0 g (74.81%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.4；Rt = 1.165 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 B)製備

產率：6.0 g (71.40%，2HCl)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 311.2；Rt = 0.578 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：4.9 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 313.2；Rt = 0.543 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC 條件：裝置(流動相，管柱)：系統 2-10 min 50-100%甲醇 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇)，管柱：sun fire C18

產率：0.35 g (59.75%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 630.4；實測值 631.4；Rt = 1.211 min。

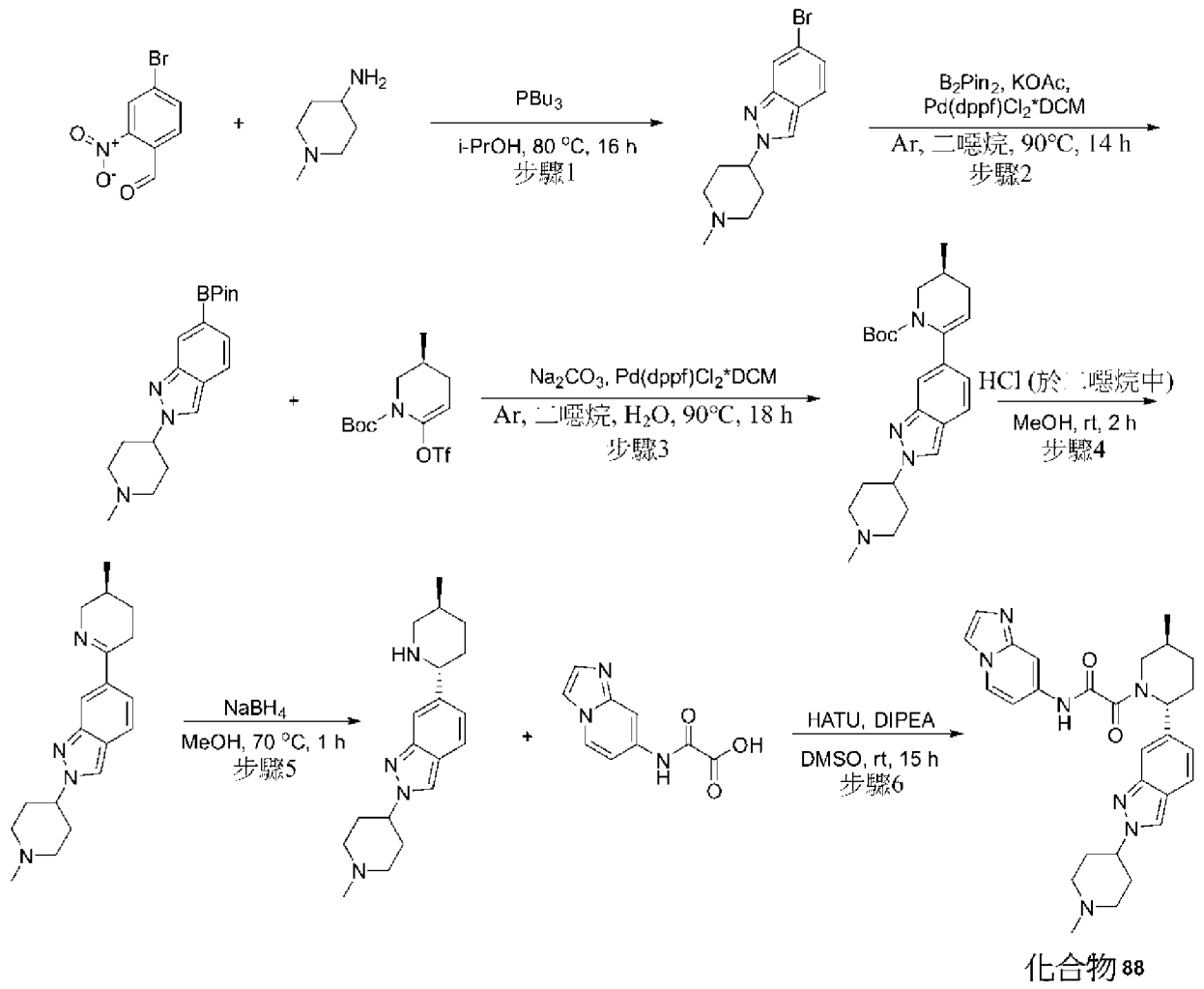
步驟 7：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 90)之合成

【1098】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.35 g，554.80 μmol)溶解於 MeOH (3 mL)中並向其中添加二噁烷中之 HCl (554.80 μmol，3 mL)。然後將其在 25°C下攪拌 1 h。將反應混合物蒸發，得到粗產物。藉由 HPLC 純化該粗產物，得到 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.11 g，219.74 μmol，39.61%產率)。

【1099】 層析資料：裝置(流動相，管柱)：系統 2-10 min 30-60% ACN+NH3 30 ml/min (裝載泵 4 ml ACN) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 – 1.14 (m, 3H), 1.28 – 1.45 (m, 1H), 1.71 – 1.84 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.00 – 2.18 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.26 – 2.35 (m, 1H), 2.83 – 3.16 (m, 3H), 3.73 – 4.14 (m, 1H), 4.34 – 4.47 (m, 1H), 5.47 – 5.74 (m, 1H), 6.90 – 7.12 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 – 7.75 (m, 1H), 8.27 – 8.42 (m, 2H), 8.42 – 8.61 (m, 1H), 8.85 – 8.99 (m, 1H), 10.68 – 11.63 (m, 1H), 12.41 – 13.68 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 500.3；實測值 501.4；Rt = 1.865 min。

實例 90. N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 88)之合成



化合物 88

步驟 1：6-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

FCC 條件：Interchim；330 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 100 mL/min，cv = 10

產率：38.0 g (74.28%)；LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 296.2；實測值 296.2；Rt = 0.808 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑)之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 7

產率：21.0 g (47.64%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.0；

Rt = 1.045 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 11

產率：9.0 g (74.81%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.4；Rt = 1.165 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 B)製備

產率：6.0 g (71.40%，2HCl)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 311.2；Rt = 0.578 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：4.9 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 313.2；Rt = 0.543 min。

步驟 6：N-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 88)之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC 條件：2-10 min 40-50% R1+NH3 30 ml/min (裝載泵 4 ml R1) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM

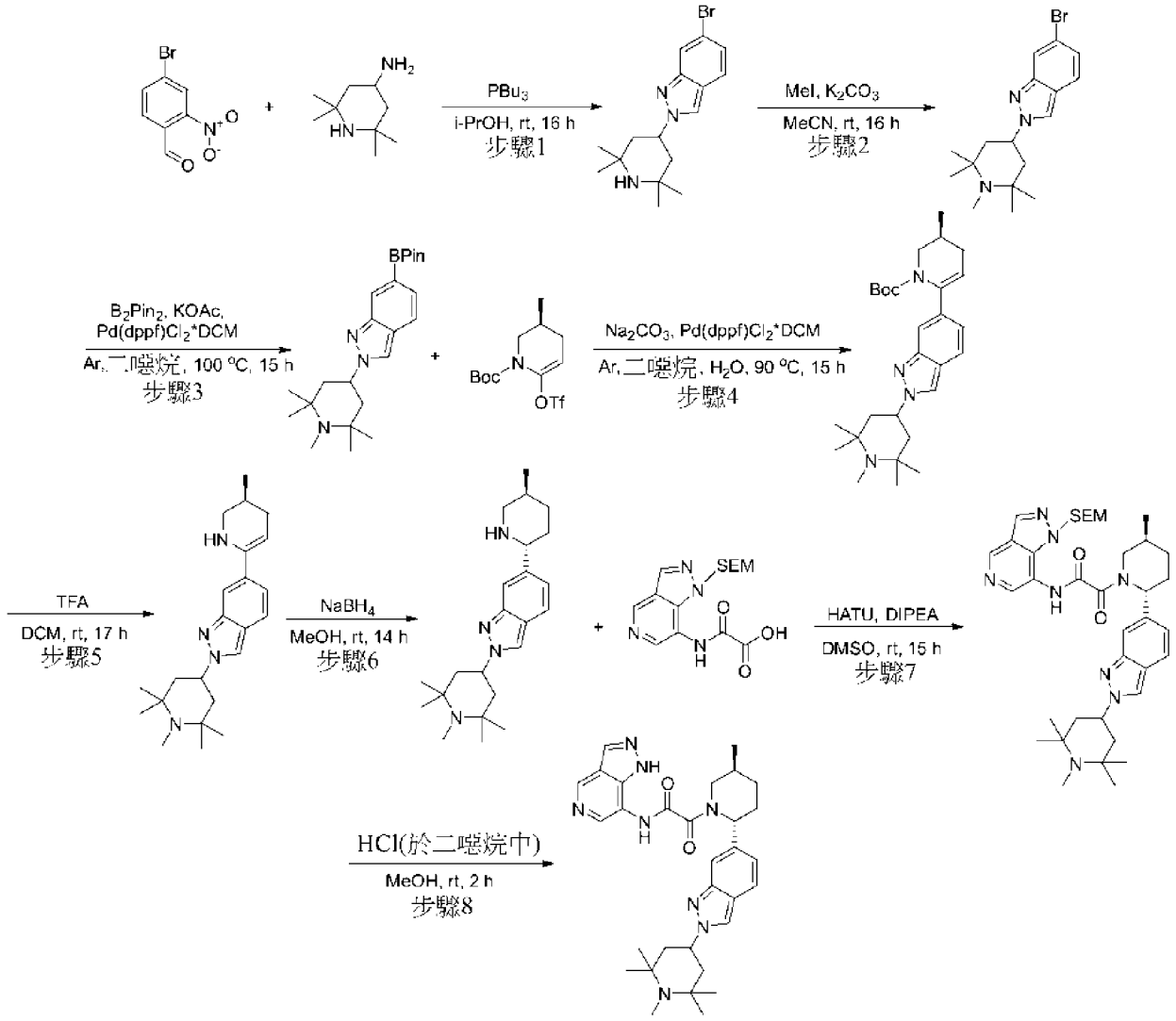
產率：0.13 g (16.26%)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 – 1.11 (m, 3H), 1.29 – 1.42 (m, 1H), 1.71 – 1.82 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 1H), 2.01 – 2.17 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.25 – 2.34 (m, 1H), 2.82

– 3.19 (m, 3H), 3.47 – 4.08 (m, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 5.18 – 5.72 (m, 1H), 6.93 – 7.04 (m, 1H), 7.05 – 7.12 (m, 1H), 7.41 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.58 (m, 1H), 7.64 – 7.73 (m, 1H), 7.76 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 8.05 (m, 1H), 8.33 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.50 (m, 1H), 10.98 (br s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 499.3；實測值 500.2；Rt = 1.951 min。

實例 91.　N-(6-胺基-5-乙基-3-吡啶基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 45)之合成



化合物 45

步驟 1：6-溴-2-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

產率：3.6 g (82.08%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 336.2；實測值 336.2；Rt = 1.061 min。

步驟 2：6-溴-2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1C 製備

產率：2.7 g (72.0%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 352.2；實測值 350.2；Rt = 1.015 min。

步驟 3：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

產率：1.8 g (58.77%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 398.2；實測值 398.0；Rt = 1.118 min。

步驟 4：(3S)-3-甲基-6-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：2.0 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 467.2；實測值 467.4；Rt = 1.276 min。

步驟 5：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-6-[(3S)-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 A)製備

產率：0.9 g (57.29%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 367.2；實測值 367.2；Rt = 0.727 min。

步驟 6：2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：0.8 g (93.60%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 369.2；實測值 369.2；

Rt = 0.767 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm 5um；流動相：40-90% 0-6min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇))

產率：96.5 mg (25.89%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 686.4；實測值 687.2；Rt = 3.017 min。

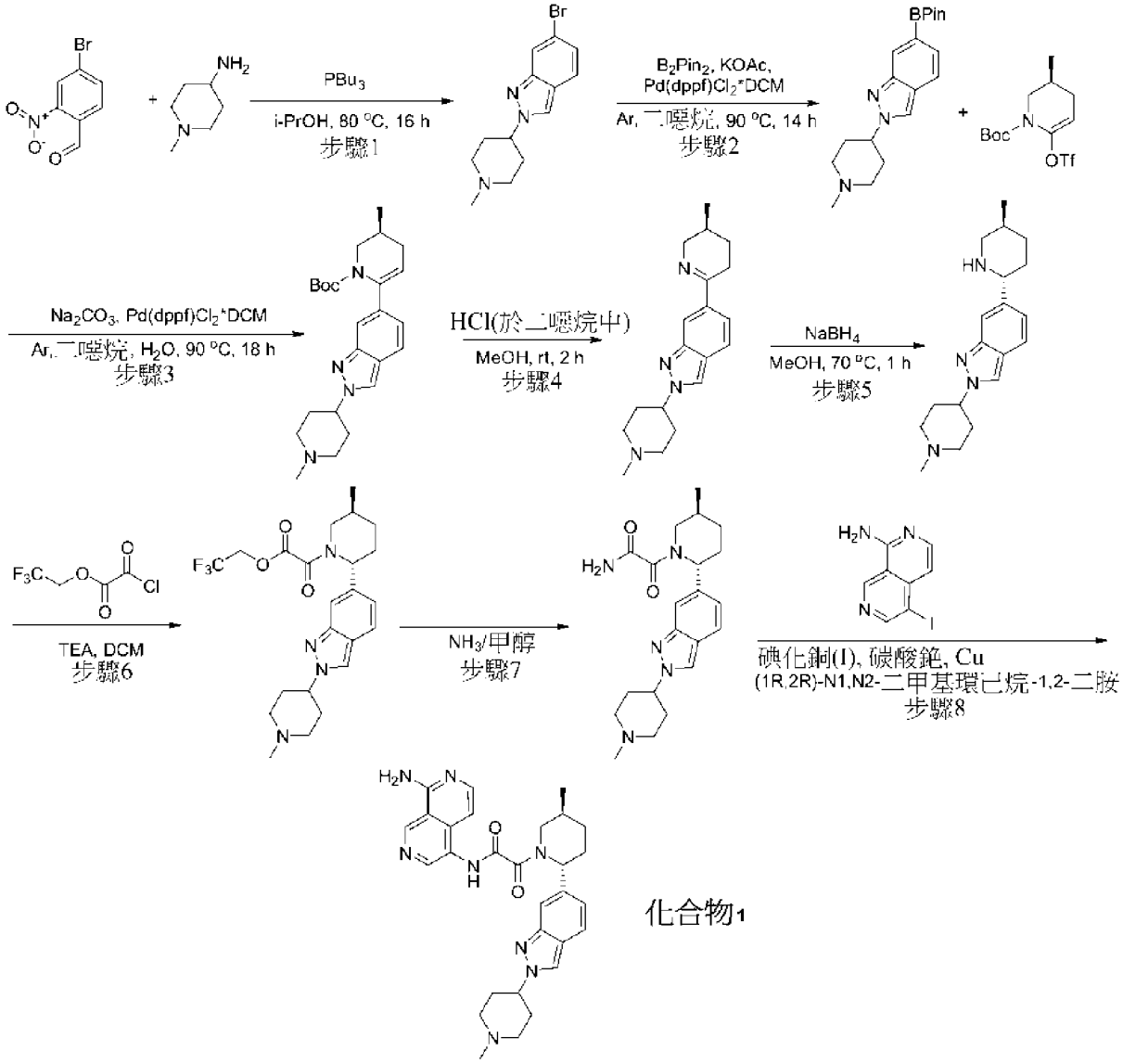
步驟 8：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 45)之合成

【1100】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(96.5 mg，140.47 μmol)溶解於二噁烷/HCl (2 mL)及 MeOH (2 mL)之混合物中，將所得混合物在 25℃下攪拌 16 h。該時間之後，將溶劑蒸發至乾燥，得到粗產物。對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm，5um；流動相：0-40% 0-5min H2O/MeOH/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN)，得到分兩部分之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(52.6 mg，83.54 μmol，59.47%產率，2HCl)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.04 – 1.10 (m, 3H), 1.17 – 1.30 (m, 12H), 1.34 – 1.41 (m, 1H), 1.73 – 2.35 (m, 10H), 2.38 – 2.44 (m, 2H), 2.86 – 3.09 (m, 1H), 3.72 – 4.11 (m, 1H), 4.89 – 5.06 (m, 1H), 5.51 – 5.74 (m, 1H), 6.98 – 7.11 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 – 7.75 (m, 1H), 8.07 – 8.59 (m, 4H), 8.87 – 8.99 (m, 1H), 11.02 – 11.21 (m, 1H),

12.93 – 13.18 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 556.4；實測值 557.6；Rt = 1.761 min。

實例 92.　N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 1)之合成



化合物1

步驟 1：6-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

FCC 條件：Interchim；330 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 100 mL/min，cv = 10

產率：38.0 g (74.28%)；LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 296.2；實測值 296.2；

Rt = 0.808 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 7

產率：21.0 g (47.64%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.0；Rt = 1.045 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 11

產率：9.0 g (74.81%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.4；Rt = 1.165 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 B)製備

產率：6.0 g (71.40%，2HCl)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 311.2；Rt = 0.578 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：4.9 g (粗製物)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 313.2；Rt = 0.543 min。

步驟 6：N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1101】 將 2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(2 g，5.76 mmol)及 TEA (582.95 mg，5.76 mmol，802.95 μL)溶解於 DCM (39.67 mL)中，用冰水浴冷卻並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 ml DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(825.88 mg，6.05 mmol，676.95 μL)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用 NaHCO3 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.2 g，2.91 mmol，50.49%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 413.2；Rt = 1.025 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

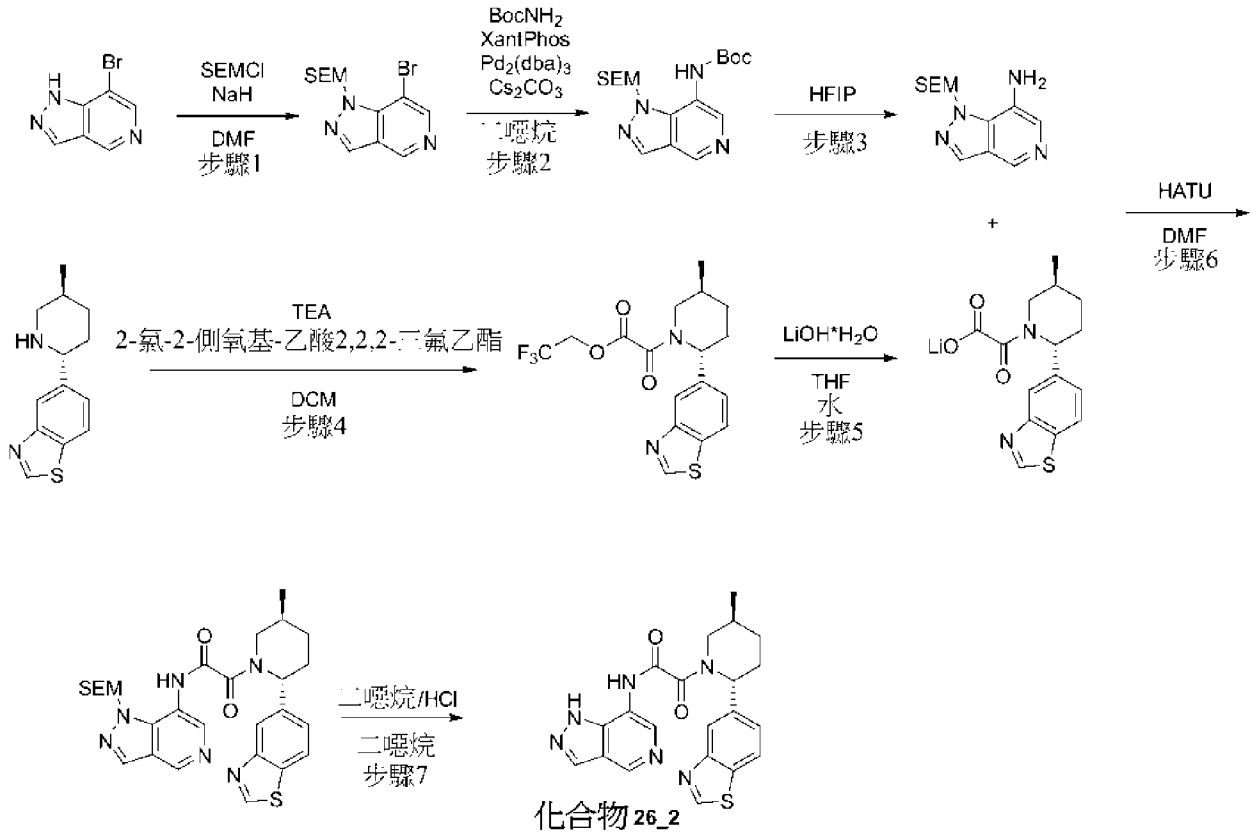
【1102】 將 2-側氧基-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.2 g，2.91 mmol)溶解於 NH3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.7 g，1.83 mmol，62.75%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 0.780 min。

步驟 7：N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 1)之合成

【1103】 在氬氣下將 5-碘-2,7-萘啶-1-胺(134.30 mg，495.45 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.19 g，495.45 μmol)、碘化銅(I)(94.36 mg，495.45 μmol，16.79 μL)、碳酸銫(322.86 mg，990.91 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(105.71 mg，743.18 μmol)混合於二噁烷(7.99 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發。粗產物溶解於 2 ml DMSO 中並進行 HPLC，得到 N-(8-胺基-2,7-萘啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(7 mg，13.29 μmol，2.68%)

層析資料：裝置(流動相，管柱)：系統 2-10 min 45-60%甲醇+nh3 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇)，管柱：sun fire c18

實例 93.　2-((*2R*,*5*S)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 26)之合成



步驟 1：7-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶之合成

【1104】　在 0°C下將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(212.85 mg，5.55 mmol，60%純度)分批添加到 7-溴-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(1 g，5.05 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中。當 H_2 逸出停止時，逐滴添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(884.04 mg，5.30 mmol，938.47 uL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h。然後，將其用水(60 ml)稀釋並用 MTBE (50 ml)萃取。將有機層用水(20 ml)及鹽水(20 ml)連續洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-[(7-溴吡唑并[*4,3-c*]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1.6 g，4.87 mmol，96.51%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 328.2；實測值 329.2；Rt = 1.458 min。

步驟 2：(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)胺甲酸三級丁酯之合成

【1105】 將 2-[(7-溴吡唑并[*4,3-c*]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2.2 g，6.70 mmol)、胺甲酸三級丁酯(1.18 g，10.05 mmol)及碳酸銫(3.28 g，10.05 mmol)一起混合於二噁烷(40 mL)中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在 Ar 流下添加 $Pd_2(dba)_3$ (153.42 mg，167.54 umol)及 Xantphos (193.88 mg，335.08 umol)。將所得混合物在 100℃下攪拌 16 h。然後，將其冷卻，用 MTBE (50 ml)稀釋並透過短矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液，得到 *N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺甲酸三級丁酯(3.1 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 364.2；實測值 365.2；Rt = 1.374 min。

步驟 3：1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-胺之合成

【1106】 將 *N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺甲酸三級丁酯(3.1 g，8.50 mmol)溶解於 HFIP (24.00 g，142.82 mmol，15 mL)中。將所得溶液在 58℃下攪拌 96 h。然後，在減壓下去除溶劑，得到 1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-胺(2.7 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 264.2；實測值 265.2；Rt = 1.093 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1107】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(301.08 mg，1.58 mmol)逐滴添加到 5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(360 mg，1.55 mmol)及 TEA (235.18 mg，2.32 mmol，323.94 uL)於 DCM (20 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20℃且攪拌 1 h。然後，將其用水(20 ml)淬滅。攪拌 5 min 後，將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯

(590 mg，1.53 mmol，98.55%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.412 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸鋰之合成

【1108】 向 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(5.05 g，13.07 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 98% (548.45 mg，13.07 mmol，363.21 uL)於水(10 mL)中之溶液並將所得混合物在 rt 下攪拌 1h。然後將所得混合物蒸發至乾燥，溶解於水中，用 DCM 洗滌三次。將水酸化至 pH=1 並用 EtOAc 萃取兩次，將有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並蒸發。2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸鋰(4.47 g，粗製物)不經進一步純化即在下面的步驟中用作鋰鹽。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 304.2；實測值 305.2；Rt = 1.347 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1109】 在 rt 下將 1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-胺(0.27 g，1.02 mmol) HATU (407.70 mg，1.07 mmol)混合於無水 DMF (5 mL)中並將所得混合物攪拌 15min。向其中添加 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸鋰(316.87 mg，1.02 mmol)並將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。將所得混合物倒入水中，用 EtOAc 萃取 3 次，將經合併之有機物用水、鹽水洗滌並蒸發。對殘餘物進行 HPLC (0.5-6.5 min 73%水-MeOH，30 ml/min (裝載泵 4 ml MeOH)；管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM)。獲得呈棕色固體之 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(105.4 mg，191.38 umol，18.74%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 550.2；實測值 551.2；Rt = 4.100 min。

步驟 7：2-((*2R,5*S)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 26)之合成

【1110】 在 21℃下向 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(105.4 mg，191.38 umol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.84 g，50.55 mmol，2.30 mL)。將所得混合物攪拌 72 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (0.5-6.5 min 20-45%水-MeCN+NH_3，30 ml/min (裝載泵 4 ml/MeCN)，管柱：YMC-ACTUS TRIART C18 100*20 5 μM)。在掌性管柱上進一步純化殘餘物。

分析型：Chiralpak AD-H (250*4.6 mm，5mkm)，IPA-MeOH，50-50，0.6 ml/min - RT=50.736min。

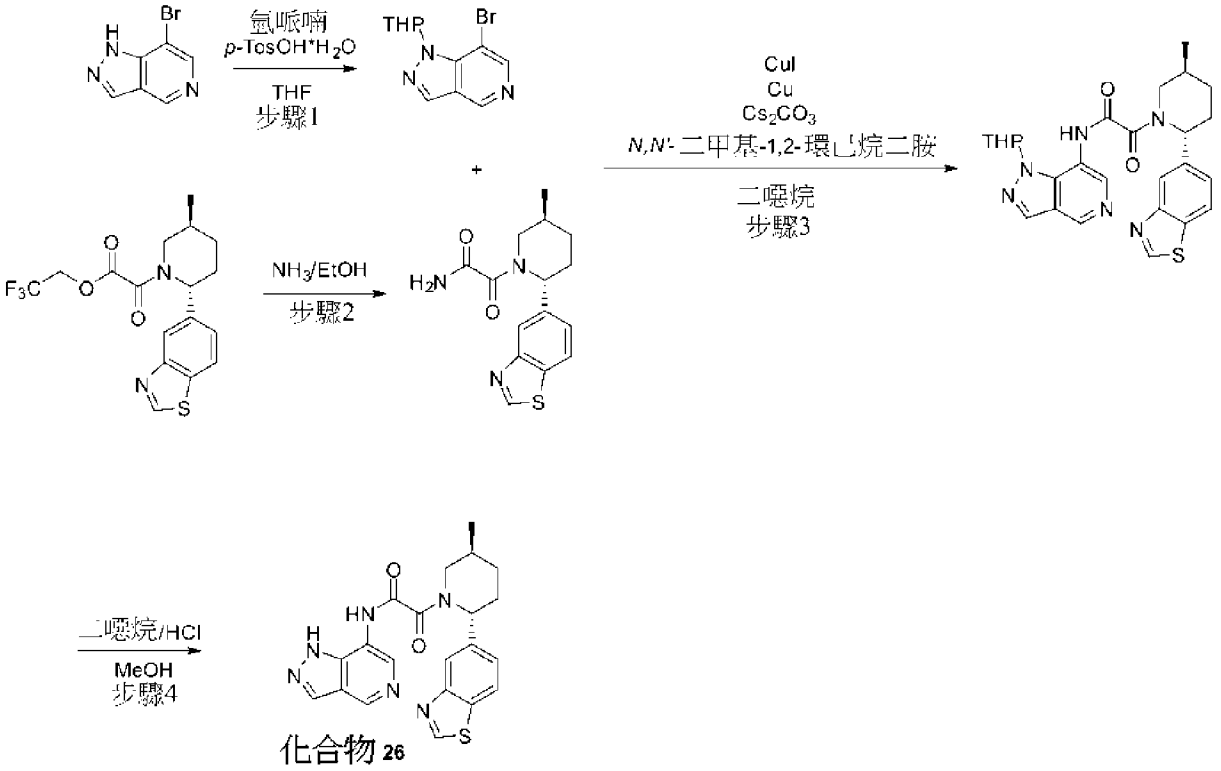
製備型：Chiralpak AD-H (250*20mm，5 mkm)，MeOH-IPA，50-50，10 ml/min - RT = 53.968min。

【1111】 獲得呈米黃色固體之 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(23.41 mg，55.67 umol，29.09%產率)。

化合物 26：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.11 (m, 3H), 1.34 – 1.45 (m, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 1H), 2.14 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.36 (m, 1H), 2.87 – 3.05 (m, 1H), 3.75 – 4.20 (m, 1H), 5.58 – 5.85 (m, 1H), 7.44 – 7.54 (m, 1H), 7.99 – 8.09 (m, 1H), 8.12 – 8.22 (m, 1H), 8.35 – 8.45 (m, 1H), 8.45 – 8.62 (m, 1H), 8.93 – 9.08 (m, 1H), 9.35 – 9.46 (m, 1H), 11.09 – 11.29 (m, 1H), 13.07 – 13.31 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 420.2；實測值 421.2；Rt = 2.388 min。

實例 94. 2-((*2R,5*S)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-

吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 26)之合成



步驟 1：7-溴-1-(四氫-*2H*-哌嗪-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶之合成

【1112】　將 7-溴-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(5 g，25.25 mmol)、二氫哌嗪(6.37 g，75.75 mmol，6.88 mL)及*對*甲苯磺酸單水合物(480.31 mg，2.52 mmol，387.34 uL)於 THF (50 mL)中之溶液中在 65℃下攪拌 36 h 並在真空中蒸發。藉由梯度層析($CHCl_3$-MeCN)純化殘餘物(11 g)，獲得 7-溴-1-四氫哌嗪-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(4.5 g，15.95 mmol，63.17%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 283.2；Rt = 0.714 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1113】　將 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(實例 93)(590 mg，1.53 mmol)溶解於 EtOH 中之氨 2M (7.85 g，19.96 mmol，10 mL，4.33%純度)中。將所得溶液在 25℃下攪拌 15 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側

氧基-乙醯胺(437 mg，1.44 mmol，94.33%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 1.104 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1114】 將 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(165.00 mg，543.87 umol)添加到 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(0.15 g，531.66 umol)、銅(16.89 mg，265.83 umol)、碘化銅(I)(10.13 mg，53.17 umol，1.80 uL)及碳酸銫(346.45 mg，1.06 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物中。使所得混合物在 100°C下攪拌 2 h。然後透過矽藻土過濾反應混合物並蒸發。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 504.2；實測值 505.2；Rt = 2.781 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 26)之合成

【1115】 在 21°C下向 2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(250 mg，495.44 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.40 g，65.82 mmol，3 mL)。將所得混合物攪拌 15 min。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (10-400.5-6.5min 水-MeCN+NH_3；流速 30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN)；管柱 XBridge 100x19mm 5um (R))。已獲得 41.9mg 84.06%純度。在掌性管柱(Chiralpak AD-H (250*30，10 mkm)，IPA-MeOH，50-50，25 ml/min)上進一步純化殘餘物。

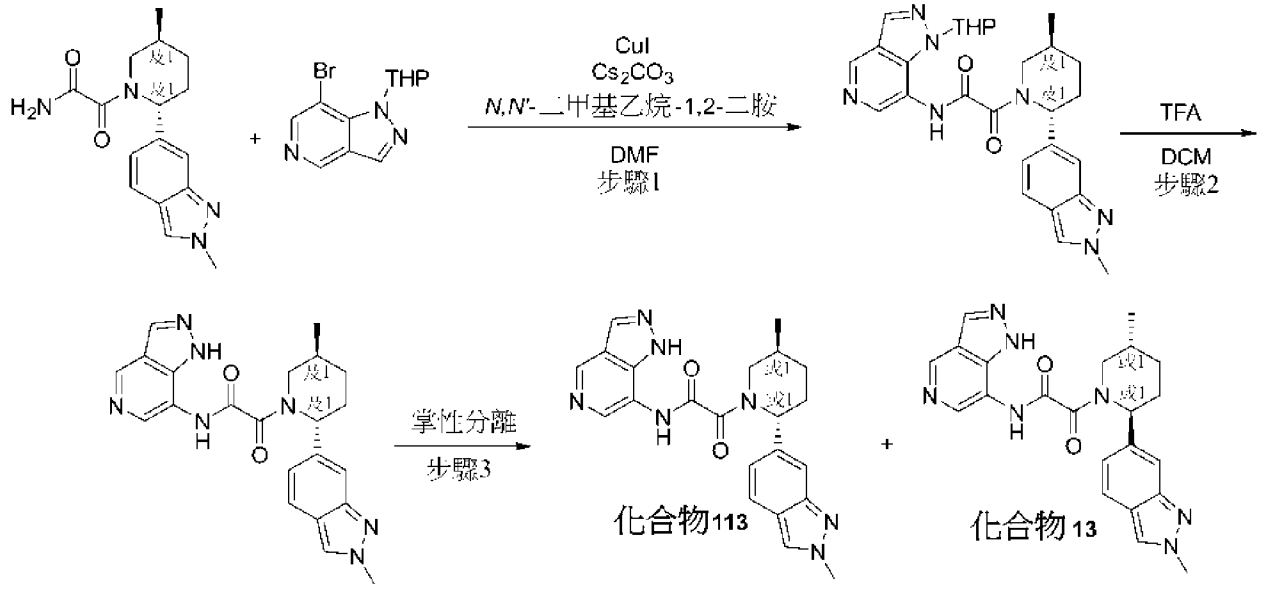
分析型：化合物 26 之 RT (Chiralpak AD-H (250*4.6 mm，5mkm)，IPA-MeOH，50-50，0.5 ml/min) - 57.666 min。

製備型：化合物 26 之 RT (Chiralpak AD-H (250*30，10 mkm)，IPA-MeOH，50-50，25 ml/min) - 50.403 min。

旋光能力 = +143.86°，+143.77° (0.075g/100ml，MeOH，21°C)

化合物 **26**：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.11 (m, 3H), 1.34 – 1.45 (m, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 1H), 2.14 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.36 (m, 1H), 2.87 – 3.05 (m, 1H), 3.75 – 4.20 (m, 1H), 5.58 – 5.85 (m, 1H), 7.44 – 7.54 (m, 1H), 7.99 – 8.09 (m, 1H), 8.12 – 8.22 (m, 1H), 8.35 – 8.45 (m, 1H), 8.45 – 8.62 (m, 1H), 8.93 – 9.08 (m, 1H), 9.35 – 9.46 (m, 1H), 11.09 – 11.29 (m, 1H), 13.07 – 13.31 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 420.2；實測值 421.2；Rt = 2.388 min。

實例 95.　2-(5-甲基-2-(2-甲基-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺化合物 113 及化合物 13)之合成



【1116】　*起始 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成描述於中間物 29 中。*

步驟 1：*rac*-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1117】　向 2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(212.91 mg，708.88 umol)、碘化銅(I)(27.00 mg，141.78 umol，4.80 uL)、碳酸銫(461.93 mg，1.42 mmol)及 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(12.50 mg，141.78 umol，

15.28 uL)於 DMF (4 mL)中之混合物中一次性添加 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(0.2 g，708.88 umol)。使所得混合物在 130℃下攪拌 30 h。在反應完成後，對混合物進行 HPLC 2 次，得到 2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.052 g，103.67 umol，14.62%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 501.2；實測值 502.2；Rt = 2.793 min。

步驟 2：*rac*-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1118】 向 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)之混合物中一次性添加 2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.052 g，103.67 umol)，將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。在反應完成後，將所得混合物倒入冰水中，攪拌 10 min 並用 DCM (3*10ml)萃取，將經合併之有機層乾燥並蒸發，獲得 2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.04 g，95.82 umol，92.42%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 417.2；實測值 418.2；Rt = 0.773 min。

步驟 3：掌性分離(化合物 113 及化合物 13)

【1119】 對外消旋 2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.04 g，95.82 umol)進行掌性分離(管柱：Chiralcel OD-H (250*20，5mkm)，己烷-IPA-MeOH，70-15-15，14 ml/min)，獲得 2-[rel-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.00863 g，20.67 umol，21.58%產率) (RT=14.09 min)及 2-[rel-(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.00762 g，18.25 umol，19.05%產率) (RT=18.52 min)。

【1120】 在分析條件(管柱：OD-H，己烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作

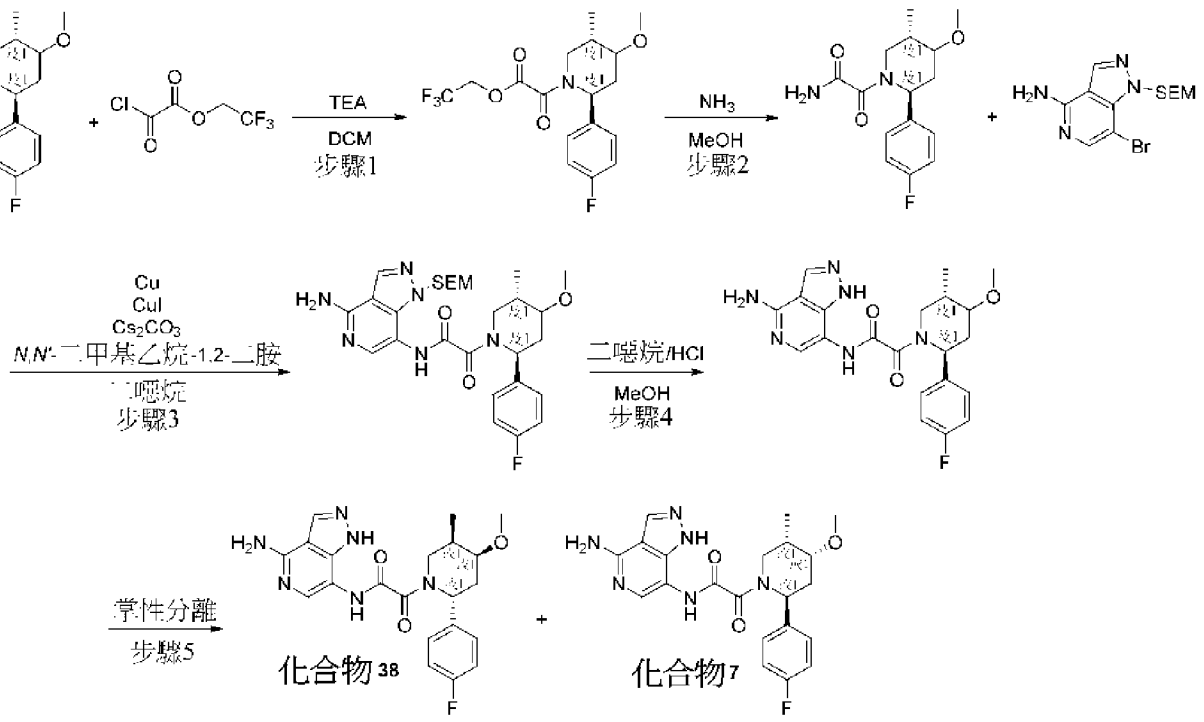
為流動相)下化合物 113 之保留時間 19.63 min 且化合物 13 之保留時間 16.20 min。

化合物 113：保留時間：19.63 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.09 (m, 3H), 1.32 – 1.45 (m, 1H), 1.74 – 1.83 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.08 – 2.24 (m, 1H), 2.26 – 2.35 (m, 1H), 2.85 – 3.26 (m, 1H), 3.76 – 4.11 (m, 1H), 4.12 – 4.20 (m, 3H), 5.45 – 5.75 (m, 1H), 6.98 – 7.09 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 – 7.74 (m, 1H), 8.22 – 8.37 (m, 2H), 8.43 – 8.58 (m, 1H), 8.88 – 9.01 (m, 1H), 10.92 – 11.25 (m, 1H), 12.87 – 13.19 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 417.2；實測值 418.2；Rt = 2.106 min。

化合物 13：保留時間：30.29 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 – 1.09 (m, 3H), 1.31 – 1.46 (m, 1H), 1.71 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 2.00 (m, 1H), 2.06 – 2.22 (m, 1H), 2.23 – 2.32 (m, 1H), 2.85 – 3.26 (m, 1H), 3.74 – 4.11 (m, 1H), 4.11 – 4.20 (m, 3H), 5.44 – 5.82 (m, 1H), 6.93 – 7.14 (m, 1H), 7.49 – 7.57 (m, 1H), 7.63 – 7.79 (m, 1H), 8.21 – 8.39 (m, 2H), 8.41 – 8.60 (m, 1H), 8.86 – 9.00 (m, 1H), 10.91 – 11.27 (m, 1H), 12.87 – 13.20 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 417.2；實測值 418.2；Rt = 2.115 min。

【1121】　基於檢定活性分配立體化學。

實例 96.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 38 及化合物 7)之合成



【1122】 *rac-(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶之合成描述於中間物 30 中。*

步驟 1：*rac*-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1123】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.00 g，5.26 mmol)逐滴添加到 *rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶(1.30 g，5.00 mmol，HCl)及 TEA (1.52 g，15.01 mmol，2.09 mL)於 DCM (25.00 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 377.2；實測值 378.2；Rt = 1.463 min。

步驟 2：*rac*-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1124】　將 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.70 g，4.51 mmol)於 MeOH/NH_3 (5N) (25 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.28 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 295.2；Rt = 1.088 min。

步驟 3：*rac-N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1125】　在氬氣下將 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(115.00 mg，390.73 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(134.14 mg，390.73 μmol)、碘化銅(I)(74.41 mg，390.73 μmol，13.24 μL)、碳酸銫(254.62 mg，781.46 μmol)及 *N1,N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺(83.37 mg，586.10 μmol)混合於二噁烷(6 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 15 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (2-10min 0-50% MeCN+FA 30/min；裝載泵 4ml/min MeCN；管柱 SunFire 19*100mm)純化殘餘物，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(54.5 mg，90.42 μmol，23.14%產率，HCOOH)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 556.2；實測值 557.2；Rt = 1.347 min。

步驟 4：*rac-N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1126】　在 26°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(54.50 mg，97.90 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 14 h。將所得混合物

蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (系統 2-10 min 0-60% MeOH+FA 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml MeOH)，管柱：SunFire C18)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(21 mg，44.45 μmol，45.40%產率，HCOOH)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.016 min。

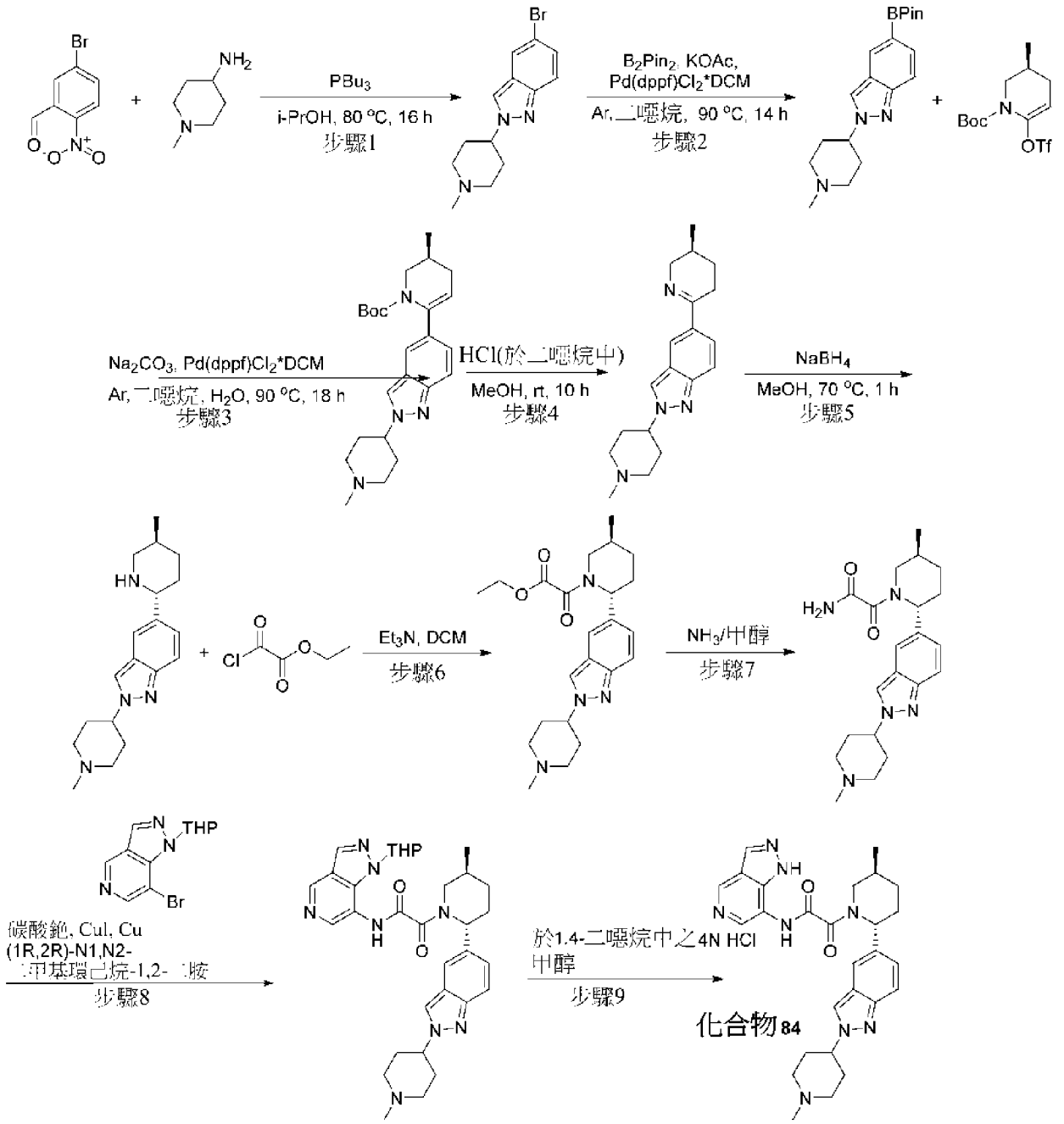
步驟 5：掌性分離(化合物 38 及化合物 7)

【1127】 對外消旋 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(10 mg，21.17 μmol，HCOOH)進行掌性分離(管柱：Chiralcel OJ-H (250*20，5 mkm)；己烷- IPA-MeOH；50-25-25；12 ml/min)，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,4R,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3.4 mg，7.20 μmol，34.00%產率，HCOOH) (RT=10.82 min)及 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,4S,5R*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3.1 mg，6.56 μmol，31.00%產率，HCOOH) (RT=16.97 min)。

【1128】 在分析條件(管柱：OJ-H，己烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 38 之保留時間 17.40 min 且化合物 7 之保留時間 10.96 min。**化合物 38：保留時間：17.40 min。**LCMS(ESI): $[M+1]^+$m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.231 min。

化合物 7：保留時間：10.96 min。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.230 min。

實例 97. 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 84)之合成



步驟 1：5-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1A 製備

產率：20 g (78.19%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 295.0；實測值 295.0；Rt = 0.785 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 1 製備

FCC 條件：Interchim；330 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 =100 mL/min，

cv = 9.4

產率：9.0 g (77.59%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.2；Rt = 0.799 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 2 製備

FCC 條件：Interchim；120 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 15.3

產率：6.0 g (55.41%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.5；Rt = 1.019 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 3 (方法 B)製備

產率：1.2 g (79.35%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 311.2；Rt = 0.769 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S6 步驟 4 製備

產率：3.2 g (79.48%)；LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 313.2；Rt = 0.664 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1129】 將 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(1.50 g，4.32 mmol)及 TEA (437.21 mg，4.32 mmol，602.22 μL)溶解於 DCM (40.04 mL)中，用冰水浴冷卻並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 ml DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(619.41 mg，4.54 mmol，507.72 μL)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用

NaHCO3 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.1 g，2.67 mmol，61.72%產率)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 412.5；實測值 413.2；Rt = 1.044 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1130】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.1 g，2.67 mmol)溶解於 NH3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.9 g，2.35 mmol，88.01%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.5；實測值 384.0；Rt = 0.826 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1131】 在氬氣下將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(183.93 mg，651.91 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，651.91 μmol)、碘化銅(I)(124.16 mg，651.91 μmol，22.09 μL)、碳酸銫(424.81 mg，1.30 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(139.09 mg，977.87 μmol)混合於二噁烷(7.99 mL)中，並然後在小瓶中在 100℃下隔夜攪拌達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 584.3；實測值 585.4；Rt = 0.931 min。

步驟 9：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 84)之合成

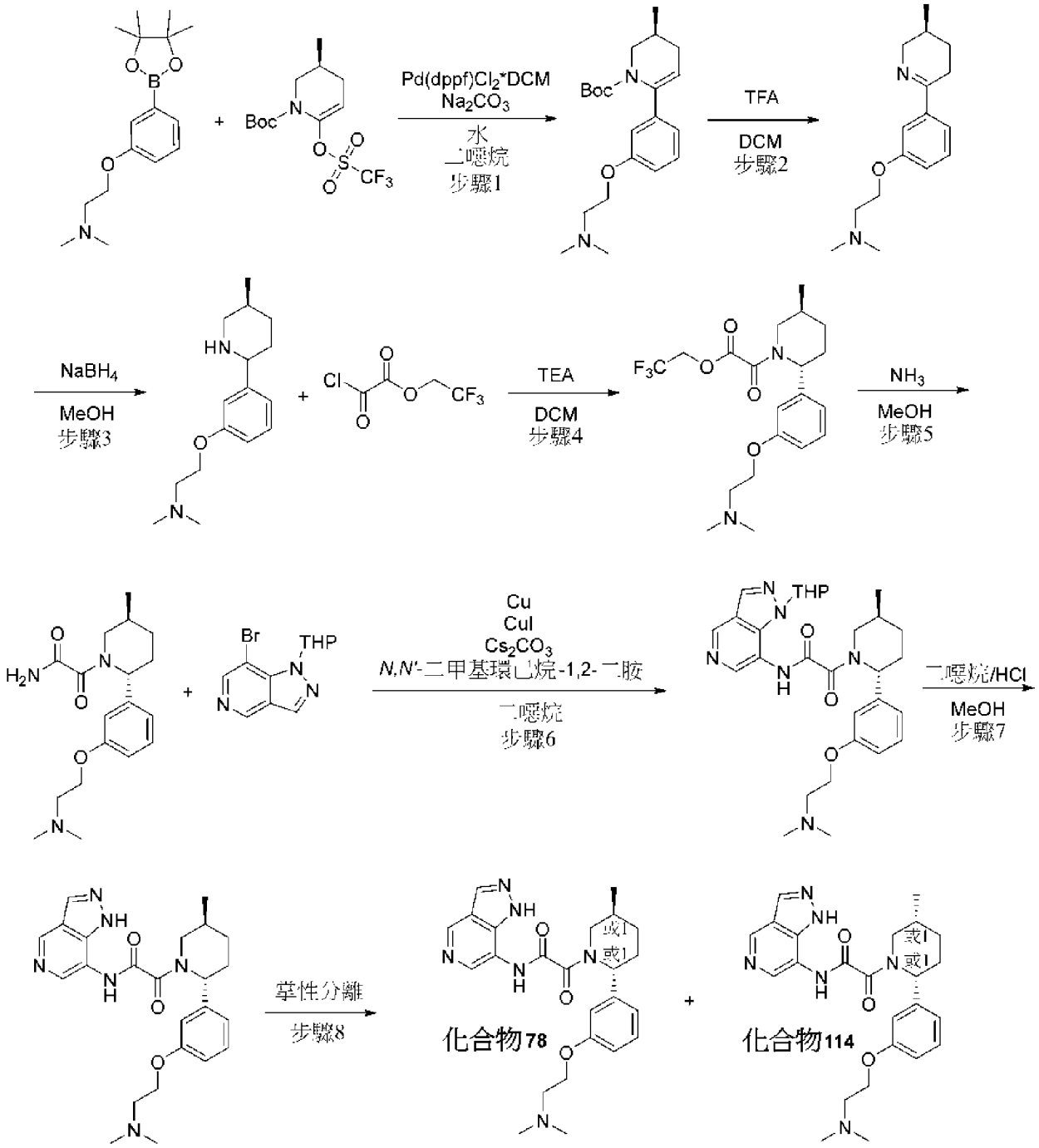
【1132】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]-N-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(0.7 g，1.20

mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 HCl (11.97 mmol)。將所得混合物攪拌 3 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 2-10 min 50-100%甲醇+nh3 流速 30ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇)，管柱：sun fire C18)。在純化後，獲得 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.033 g，65.92 μmol，5.51%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.04 – 1.10 (m, 3H), 1.33 – 1.43 (m, 1H), 1.69 – 1.96 (m, 3H), 2.07 – 2.22 (m, 7H), 2.26 – 2.30 (m, 1H), 3.05 – 3.08 (m, 2H), 3.72 – 4.11 (m, 1H), 4.49 – 4.55 (m, 1H), 5.46 – 5.83 (m, 1H), 7.01 – 7.60 (m, 2H), 7.61 – 7.68 (m, 2H), 8.06 – 8.22 (m, 1H), 8.26 – 8.44 (m, 3H), 8.44 – 8.63 (m, 1H), 8.85 – 9.01 (m, 1H), 11.05 – 11.21 (m, 1H), 13.00 – 13.19 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 500.6；實測值 501.0；Rt = 1.377 min。

實例 98.　2-(2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 78 及化合物 114)之合成



步驟 1：(*S*)-6-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1133】 將(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，23.17 mmol)、*N,N*-二甲基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基]乙胺(5.62 g，19.30 mmol)及碳酸鈉(4.09 g，38.61 mmol，1.62 mL)混合於二噁烷(45 mL)及水(15 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並用氬氣回填三次。

將 Pd(dppf)Cl_2*DCM (788.26 mg，965.25 μmol)添加到先前混合物中並將所得混合物在 90°C下加熱隔夜。將所得混合物冷卻並用水(100ml)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (2*100ml)萃取並將經合併之有機層用鹽水(60ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物(10.8g 粗產物)，獲得(*3S*)-6-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.5 g，12.48 mmol，64.66%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 1.077 min。

步驟 2：(*S*)-*N,N*-二甲基-2-(3-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯氧基)乙胺之合成

【1134】 將(*3S*)-6-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.5 g，12.48 mmol)溶解於 DCM (18 mL)中並向其中添加 TFA (18 mL)。將所得混合物攪拌 1 h。將反應混合物小心倒入到 $NaHCO_3$ 水溶液(於 100 ml 水中之 20g)中並將所得混合物用 DCM (2*50ml)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯氧基]乙胺(2.36 g，9.04 mmol，72.46%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 260.2；實測值 261.2；Rt = 0.245 min。

步驟 3：*N,N*-二甲基-2-(3-((*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)乙胺之合成

【1135】 將 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯氧基]乙胺(2.36 g，9.06 mmol)溶解於 MeOH (45 mL)中並分批添加硼氫化鈉(685.82 mg，18.13 mmol，638.57 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(20ml)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將殘餘物用水(30ml)稀釋並將所得混合物用 DCM (2*50ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]苯氧基]乙胺(2.02 g，7.70 mmol，84.94%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 262.2；實測值 263.2；Rt = 0.498 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基

乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1136】 將 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]苯氧基]乙胺(1.02 g，3.89 mmol)及 TEA (433.55 mg，4.28 mmol，597.17 μL)溶解於 DCM (25 mL)中並將所得混合物在冰/MeOH 浴中冷卻至-5°C。在-5°C下逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(816.21 mg，4.28 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液。在添加完成後，使所得混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。將反應混合物轉移至分液漏斗並用 $NaHCO_3$ 水溶液(30ml)及水(30ml)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.07 mmol，78.92%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 416.2；實測值 417.2；Rt = 0.914 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1137】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.07 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (40 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(890 mg，2.67 mmol，86.84%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 333.2；實測值 334.2；Rt = 0.828 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1138】 向 8 ml 小瓶中裝入 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，449.88 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(126.93 mg，449.88 μmol)、碘化銅(I)(85.68 mg，449.88 μmol，15.25 μL)、碳酸銫(293.16 mg，899.75 μmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(95.99 mg，674.82 μmol)、銅(28.59 mg，449.88 μmol)及二噁烷(5.98 mL)。將所得

混合物用氬氣吹掃 10 min 並將小瓶密封且在 100℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻，過濾並在真空中濃縮。藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(43 mg，80.43 μmol，17.88%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 534.2；實測值 535.2；Rt = 0.766 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1139】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(43 mg，80.43 μmol)溶解於二噁烷(2 mL)中且向其中添加 HCl/二噁烷(3 mL)。將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43.9 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 450.2；實測值 451.2；Rt = 0.725 min。

步驟 8：掌性分離(化合物 78 及化合物 114)

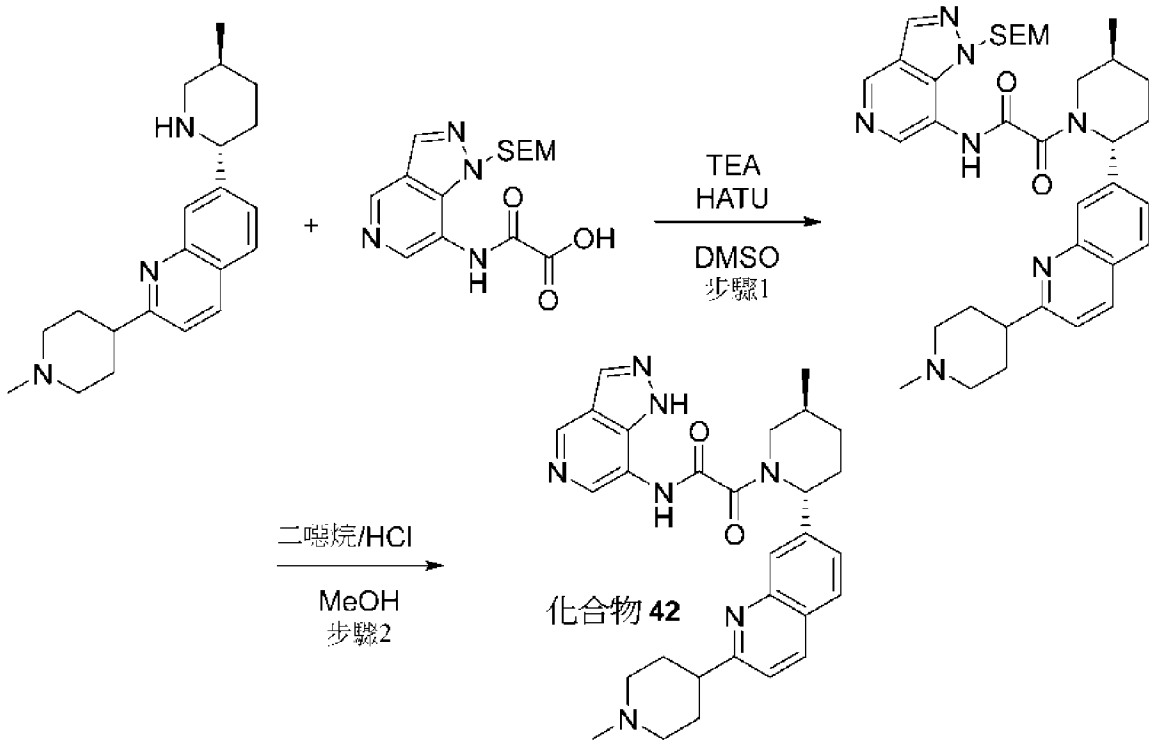
【1140】 對外消旋 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43 mg，95.44 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralcel OD-H (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：己烷-IPA-MeOH，50-25-25. 流速：12 mL/min)，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5R*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(9.67 mg，21.46 μmol，22.49%產率(RT=10.62 min)及 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(9.72 mg，21.57 μmol，22.60%產率) (RT=16.1 min)。

【1141】 在分析條件(管柱：OD-H，己烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 78 之保留時間 16.38 min 且化合物 114 之保留時間 10.76 min。

化合物 78：保留時間：16.38 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.08 (m, 3H), 1.29 – 1.41 (m, 1H), 1.64 – 1.77 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 1H), 1.99 – 2.12 (m, 1H), 2.16 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.32 (m, 6H), 2.63 – 2.79 (m, 2H), 2.81 – 3.19 (m, 1H), 3.71 – 4.02 (m, 1H), 4.03 – 4.13 (m, 2H), 5.34 – 5.71 (m, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 2H), 6.90 – 6.97 (m, 1H), 7.25 – 7.38 (m, 1H), 8.27 – 8.39 (m, 1H), 8.41 – 8.57 (m, 1H), 8.86 – 9.02 (m, 1H), 11.10 (d, 1H), 13.07 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 450.2；實測值 451.2；Rt = 1.660 min。

化合物 114：保留時間：10.76 min。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.72 – 0.84 (m, 3H), 1.03 – 1.14 (m, 1H), 1.60 – 1.87 (m, 3H), 1.88 – 2.02 (m, 1H), 2.22 – 2.32 (m, 6H), 2.61 – 2.84 (m, 3H), 3.89 – 4.04 (m, 1H), 4.05 – 4.33 (m, 2H), 5.40 – 5.72 (m, 1H), 6.82 – 6.86 (m, 1H), 6.86 – 6.90 (m, 1H), 6.90 – 6.97 (m, 1H), 7.28 – 7.36 (m, 1H), 8.30 – 8.41 (m, 1H), 8.43 – 8.58 (m, 1H), 8.88 – 9.00 (m, 1H), 11.07 – 11.20 (m, 1H), 12.99 – 13.25 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 450.2；實測值 451.2；Rt = 0.813 min。

實例 99.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 42)之合成



【1142】 *2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成係在中間物 22 中給出*

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

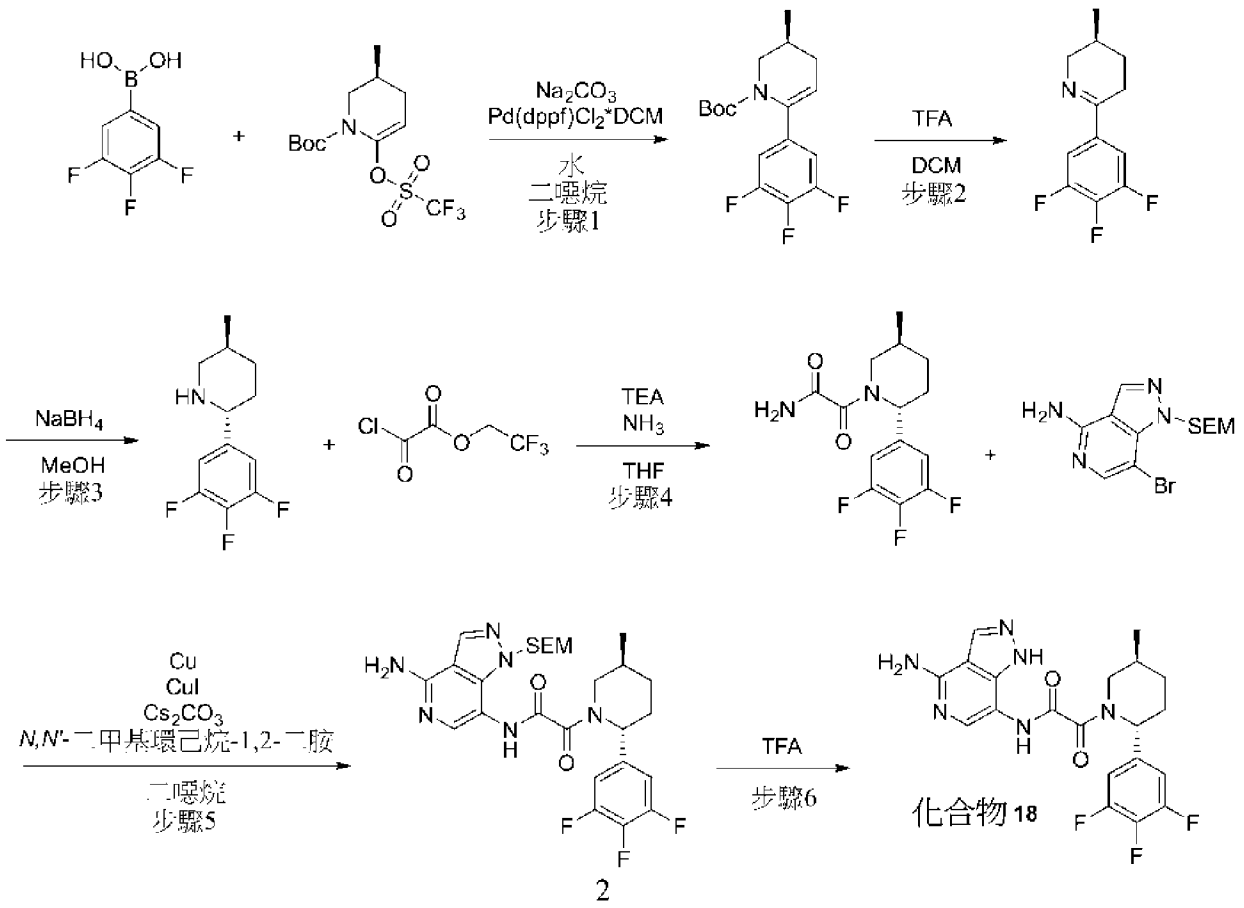
【1143】 將來自前一階段之粗產物 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(100.00 mg，216.40 μmol)與於 DMSO (2 mL)中之 TEA (109.49 mg，1.08 mmol，150.81 μL)混合，接著添加 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙酸(中間物 37) (109.20 mg，324.60 μmol)及 HATU (123.42 mg，324.60 μmol)並攪拌隔夜。將 RM 用水處理並將所需產物過濾，用水洗滌並溶解於 MeOH 中，然後進行 HPLC (系統 2-10 min 10-40% MeOH+NH_3 30 ml/min (裝載泵 4m MeOH) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM)。獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(47 mg，73.22 μmol，33.84%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 641.2；實測值 642.2；Rt = 1.144 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 42)之合成

【1144】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(47 mg，65.90 μmol)溶解於甲醇(1 mL)中，接著添加 3 ml HCl/二噁烷(65.90 μmol，3 mL)(按重量計 10% HCl)並攪拌隔夜。將 RM 在真空中濃縮，然後溶解於 1 ml DMSO 並進行 HPLC (2-10min25-50%水 MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH+NH_3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(12.3 mg，24.04 μmol，36.48%產率)。

化合物 42：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.15 (m, 3H), 1.35 – 1.51 (m, 1H), 1.74 – 1.82 (m, 1H), 1.85 – 1.91 (m, 4H), 1.91 – 2.01 (m, 1H), 2.08 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.22 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.27 – 2.36 (m, 1H), 2.80 – 2.85 (m, 1H), 2.92 – 2.96 (m, 2H), 3.90 – 4.14 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 7.38 – 7.49 (m, 1H), 7.51 – 7.65 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 – 8.02 (m, 1H), 8.17 – 8.24 (m, 1H), 8.24 – 8.40 (m, 2H), 8.41 – 8.76 (m, 1H), 8.83 – 9.19 (m, 1H), 10.95 – 11.54 (m, 1H), 13.01 – 13.54 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 511.2；實測值 512.2；Rt = 2.069 min。

實例 100. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 18)之合成



步驟 1：(*S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1145】 將(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.01 g，14.50 mmol)、碳酸鈉(3.62 g，34.11 mmol，1.43 mL)及水(20 mL)添加到(3,4,5-三氟苯基)硼酸(3 g，17.06 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (696.39 mg，852.75 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 85°C下攪拌 12 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (120 ml)稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物(*3S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 1.662 min。

步驟 2：(*S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1146】 將 TFA (37.00 g，324.50 mmol，25 mL)一次性添加到經攪拌之(*3S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6 g，18.33 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(100 ml)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*20 ml)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用 DCM (2*40 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之(*3S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.4 g，6.16 mmol，33.61%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 227.2；實測值 228.2；Rt = 0.887 min。

步驟 3：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶之合成

【1147】 在 0°C下將硼氫化鈉(699.24 mg，18.48 mmol，651.07 μL)一次性添加到經攪拌之(*3S*)-3-甲基-6-(3,4,5-三氟苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.4 g，6.16 mmol)於 MeOH (9.47 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(10 ml)稀釋並用 DCM (2*15 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈黃色膠狀物之粗製物(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶(1.1 g，4.80 mmol，77.88%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 229.2；實測值 230.2；Rt = 0.900 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1148】 將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(432.13 mg，2.27 mmol)緩慢添加到冷卻至-10°C之(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶(400 mg，1.74 mmol)及 TEA (882.83 mg，8.72 mmol，1.22 mL)於 THF 中之混合物中。使所得混合物升溫至 25°C並攪拌 2 h。然後在 25°C下將氣態氨(29.72 mg，1.74 mmol)劇烈鼓泡透

過該混合物達 1 h。過濾所得混合物，以去除氯化銨，將濾餅用 THF (3*15 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈黃色膠狀物之粗製物 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(600 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 300.2；實測值 301.2；Rt = 1.267 min。

步驟 5：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1149】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(350 mg，1.17 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(290.84 mg，847.19 μmol)、銅(10 mg，157.36 μmol)、碘化銅(I)(80 mg，420.06 μmol，14.23 μL)、碳酸銫(700 mg，2.15 mmol)及 N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(110 mg，773.34 μmol)於二噁烷(6 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um；流動相：50-80% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到呈淡棕色膠狀物之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺，其直接用於下一步驟中。

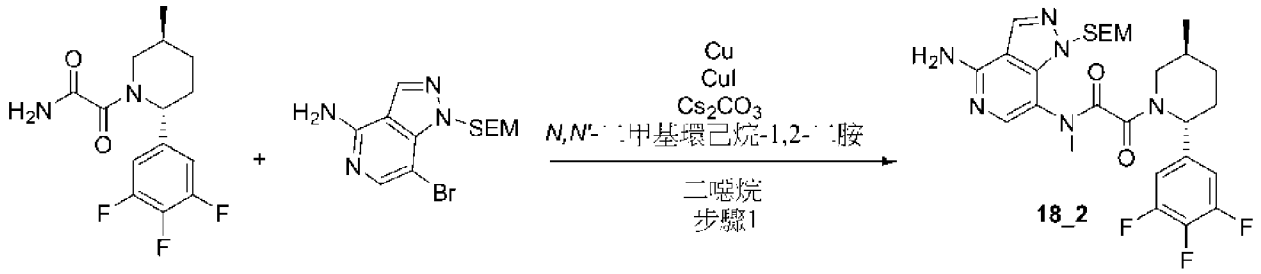
步驟 6：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 18)之合成

【1150】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(33 mg，58.65 μmol)於 TFA (1.48 g，12.98 mmol，1 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 3 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 20-20-70% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 432

管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化殘餘物，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(4 mg，9.25 μmol，15.77%產率)。

化合物 18：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 1.05 (m, 3H), 1.26 – 1.42 (m, 1H), 1.56 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.91 (m, 1H), 1.92 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.31 (m, 1H), 2.75 – 3.22 (m, 1H), 3.45 – 4.14 (m, 1H), 4.81 – 5.58 (m, 1H), 6.28 – 6.88 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.46 – 7.79 (m, 1H), 8.03 – 8.38 (m, 1H), 9.57 – 10.69 (m, 1H), 12.43 – 13.37 (m, 1H)。LCMS(ESI): [M]$^+$m/z：計算值 432.2；實測值 433.2；Rt＝2.587 min。

實例 101.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 18)之合成



【1151】　*2-((2R,5S)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係在實例 100 中給出。*

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1152】　向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(350 mg，1.17 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(460.16 mg，1.34 mmol)、銅(14.81 mg，233.12 μmol)、碘化銅(I)(221.99 mg，1.17 mmol，39.50 μL)、碳酸銫(759.55 mg，2.33 mmol)及 N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(248.69 mg，1.75 mmol)之混合物中添加二噁烷(6 mL)。將所得混合物抽真空，用

氬氣再填充三次，在100℃下加熱18 h並冷卻。過濾無機沉澱並對溶液進行HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 70-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 563 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(232 mg，412.33 μmol，35.37%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 562.2；實測值 563.2；Rt = 1.115 min。

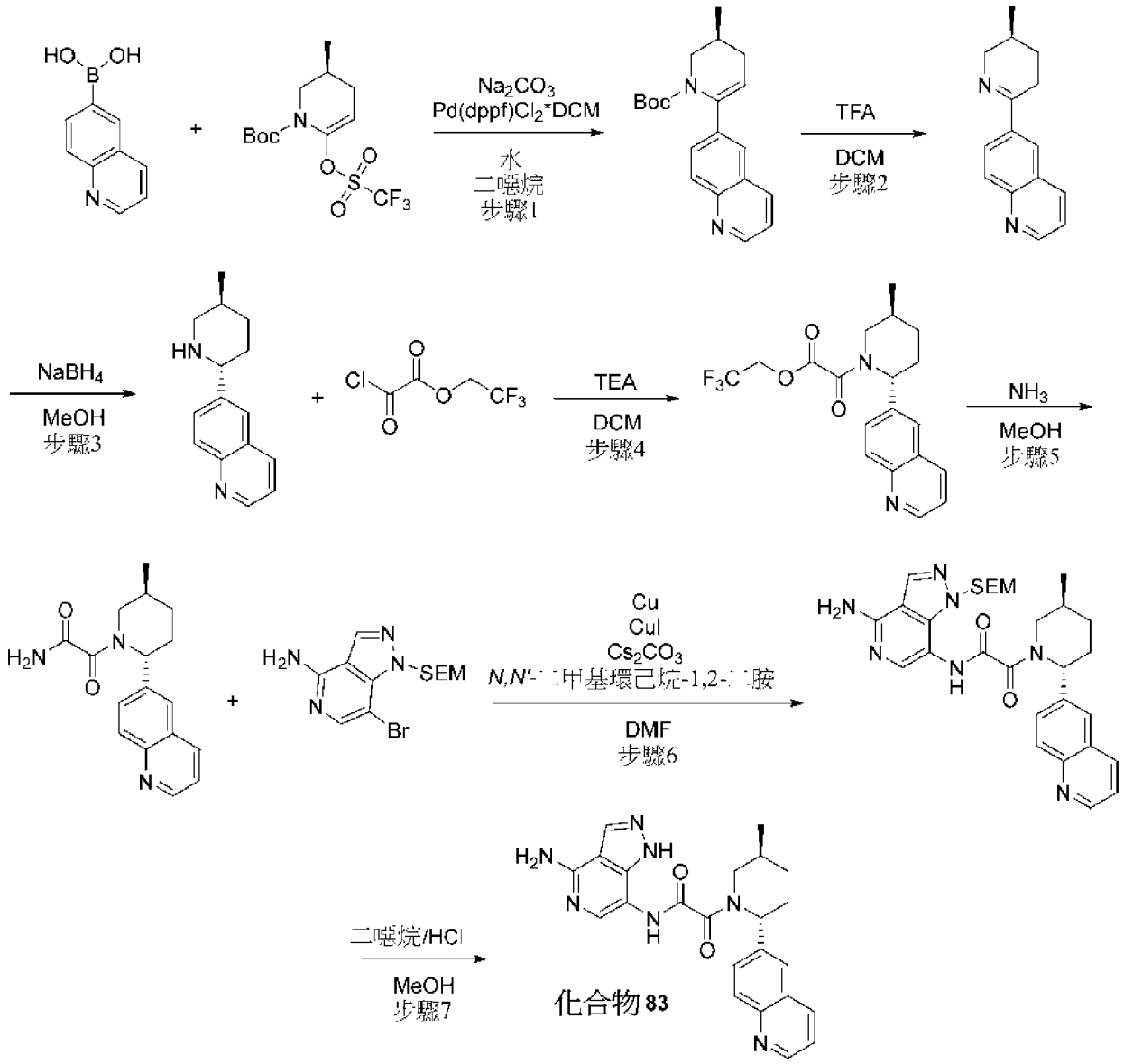
步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 18)之合成

【1153】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(220 mg，391.00 μmol)於 TFA (2.96 g，25.96 mmol，2 mL)中之溶液在25℃下攪拌 3 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 50-50-70% 0-1.5-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 433 管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um)純化殘餘物，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(75 mg，173.45 μmol，44.36%產率)。

化合物 18： ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 1.05 (m, 3H), 1.26 – 1.42 (m, 1H), 1.56 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.91 (m, 1H), 1.92 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.31 (m, 1H), 2.75 – 3.22 (m, 1H), 3.45 – 4.14 (m, 1H), 4.81 – 5.58 (m, 1H), 6.28 – 6.88 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.46 – 7.79 (m, 1H), 8.03 – 8.38 (m, 1H), 9.57 – 10.69 (m, 1H), 12.43 – 13.37 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 432.2；實測值 433.2；Rt = 0.797 min。

實例 102. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-6-

基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 83)之合成



步驟 1：(*S*)-3-甲基-6-(喹啉-6-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1154】 將(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.65 g，10.58 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(2.7 g，10.58 mmol)及碳酸鈉(3.37 g，31.75 mmol，1.33 mL)添加到二噁烷(58.69 mL)及水(19.56 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (432.13 mg，529.16 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 70°C下攪拌 16 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*20 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中蒸發，得到(*3S*)-3-甲基-6-(6-喹啉基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-

1-羧酸三級丁酯(3.4 g，10.48 mmol，99.03%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 324.2；實測值 325.2；Rt = 1.205 min。

步驟 2：(*S*)-6-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)喹啉之合成

【1155】 將(*3S*)-3-甲基-6-(6-喹啉基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.4 g，10.48 mmol)於 TFA (17.93 g，157.21 mmol，12.11 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將碎冰(15 g)添加到殘餘物中並過濾且將 pH 用氫氧化鈉 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用 DCM (2*30 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈棕色油狀物之 6-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.7 g，7.58 mmol，72.32%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 225.2；Rt = 0.736 min。

步驟 3：6-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)喹啉之合成

【1156】 在 0°C下向經攪拌之 6-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.7 g，7.58 mmol)於 MeOH (49.47 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(573.48 mg，15.16 mmol，533.96 μL)。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 15 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，並然後用水 20mL 及 50 ml EtOAc 淬滅。將經合併之有機相用鹽水 20 mL 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得 6-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(1.3 g，5.74 mmol，75.79%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 226.2；實測值 227.2；Rt = 0.706 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1157】 將 6-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(1.3 g，5.74 mmol)溶解於 DCM (48.80 mL)中並添加 TEA (871.88 mg，8.62 mmol，1.20 mL)。然後將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.31 g，6.89 mmol)。將反應物在 rt 下攪拌隔夜。此後，添加水(50 ml)並將有機層用鹽水(20ml)洗滌，經 Na_2SO_4

乾燥並在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.6 g，4.21 mmol，73.23%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 380.2；實測值 381.2；Rt = 1.077 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1158】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.6 g，4.21 mmol)溶解於 NH_3/MeOH 中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將其在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(1.2 g，4.04 mmol，95.94%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 297.2；實測值 298.2；Rt = 0.844 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1159】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(115.45 mg，336.30 μmol)、2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，336.30 μmol)、碘化銅(I)(32.02 mg，168.15 μmol，5.70 μL)、碳酸銫(219.15 mg，672.61 μmol)及 N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(47.84 mg，336.30 μmol)於 DMF (1.99 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 110°C下攪拌 16 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：25-50% 2-10 min 水-MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(16.2 mg，28.94 μmol，8.61%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 559.2；實測值 560.2；Rt = 1.220 min。

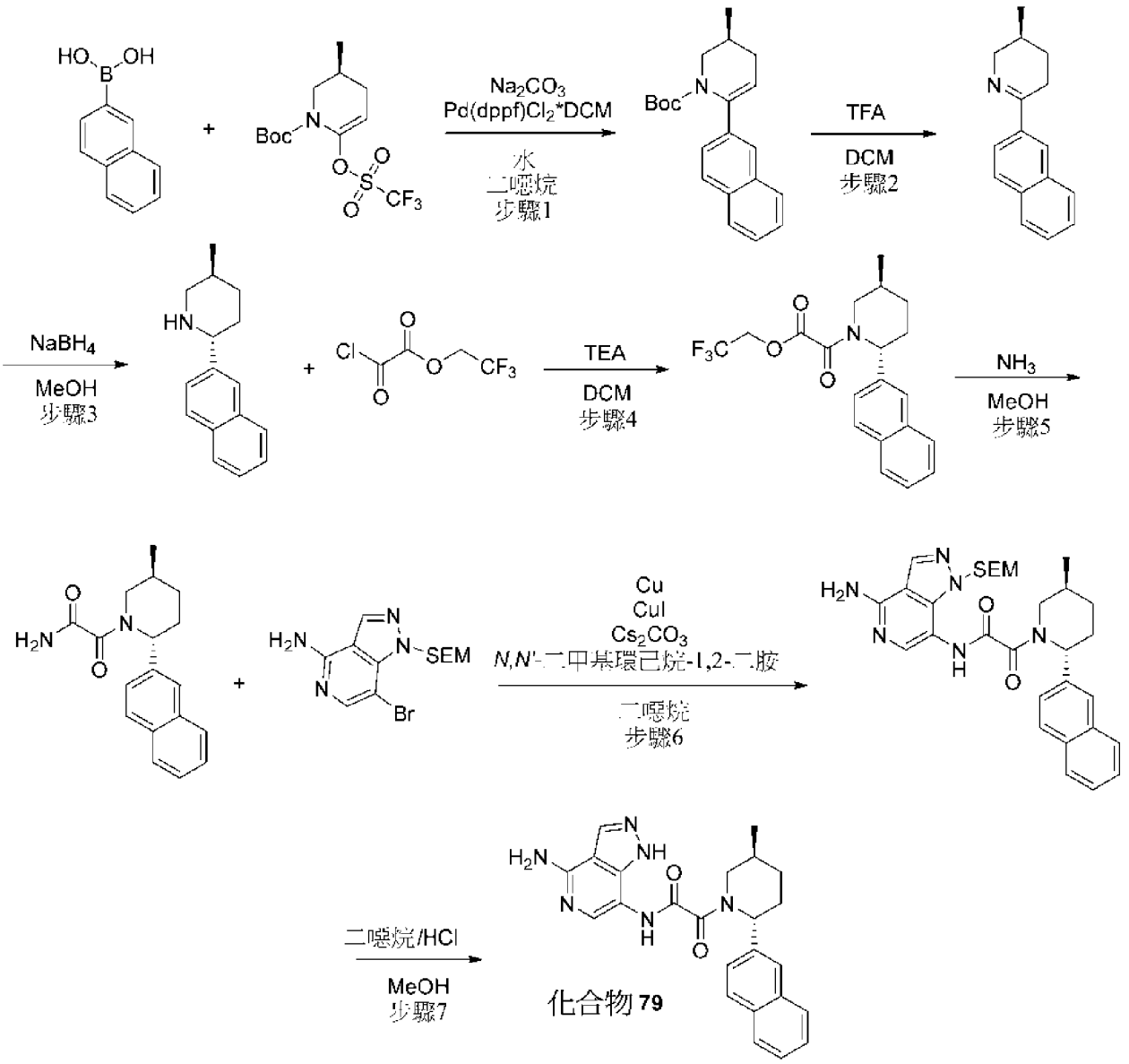
步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 83)之合成

【1160】 *將 N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-

2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(16.2 mg，28.94 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並添加二噁烷/HCl (28.94 μmol，2 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 10 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：10-40% 2-10 min MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(5.2 mg，11.16 μmol，38.56%產率，HCl)。

化合物 83：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.18 – 1.12 (m, 3H), 1.16 – 1.47 (m, 1H), 1.54 – 1.81 (m, 1H), 1.85 – 2.08 (m, 1H), 2.11 – 2.35 (m, 1H), 2.60 – 2.98 (m, 2H), 3.84 – 4.19 (m, 1H), 5.17 – 5.93 (m, 1H), 6.27 – 7.17 (m, 2H), 7.43 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.84 (m, 1H), 7.91 – 8.22 (m, 3H), 8.22 – 8.42 (m, 1H), 8.66 – 8.93 (m, 1H), 9.53 – 10.65 (m, 1H), 12.45 – 13.51 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 2.010 min。

實例 103.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 79)之合成



步驟 1：(*S*)-3-甲基-6-(萘-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1161】 將(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.82 g，13.95 mmol)、2-萘基硼酸(2.4 g，13.95 mmol)及碳酸鈉(4.44 g，41.86 mmol，1.75 mL)添加到二噁烷(58.69 mL)及水(19.56 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (569.79 mg，697.72 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 70°C下攪拌 16 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*20 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中蒸發，得到(*3S*)-3-甲基-6-(2-萘基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.1 g，12.68 mmol，90.84%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 323.2；實測值 324.2；

Rt = 1.615 min。

步驟 2：(*S*)-3-甲基-6-(萘-2-基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1162】 將(*3S*)-3-甲基-6-(2-萘基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.1 g，12.68 mmol)於 TFA (21.68 g，190.15 mmol，14.65 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 2 h，並然後在真空中蒸發。將碎冰(15 g)添加到殘餘物中並將 pH 用氫氧化鈉 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用 DCM (2*30 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈棕色油狀物之(*3S*)-3-甲基-6-(2-萘基)-2,3,4,5-四氫吡啶(2.2 g，9.85 mmol，77.71%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 223.2；實測值 224.2；Rt = 0.957 min。

步驟 3：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶之合成

【1163】 在 0℃下向經攪拌之(*3S*)-3-甲基-6-(2-萘基)-2,3,4,5-四氫吡啶(2.2 g，9.85 mmol)於 MeOH (29.31 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(745.43 mg，19.70 mmol，694.07 μL)。將所得反應混合物在 25℃下攪拌 15 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，並然後用水 20mL 及 50 ml EtOAc 淬滅。將經合併之有機相用鹽水 20 mL 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)哌啶(1.6 g，7.10 mmol，72.08%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 225.2；實測值 226.2；Rt = 1.003 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1164】 將(*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶(200 mg，887.59 μmol)溶解於 DCM (9.81 mL)中並添加 TEA (134.72 mg，1.33 mmol，185.57 μL)。將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(202.91 mg，1.07 mmol)。將反應物在 rt 下攪拌隔夜。此後，添加水(50 ml)並將有機層用鹽水(20ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙酸

2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，790.78 μmol，89.09%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 380.2；Rt = 1.646 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1165】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，790.78 μmol)溶解於 NH_3/MeOH 中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將其在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，674.85 μmol，85.34%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 296.2；實測值 297.2；Rt = 1.294 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1166】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(115.84 mg，337.42 μmol)、2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，337.42 μmol)、碘化銅(I)(32.13 mg，168.71 μmol，5.72 μL)、碳酸銫(219.88 mg，674.85 μmol)及 *rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷*-1,2-二胺(24.00 mg，168.71 μmol)於二噁烷(1.99 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 95°C下攪拌 16 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：10-40% 2-10 min MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙醯胺(13.9 mg，24.88 μmol，7.37%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 558.2；實測值 559.2；Rt = 3.849 min。

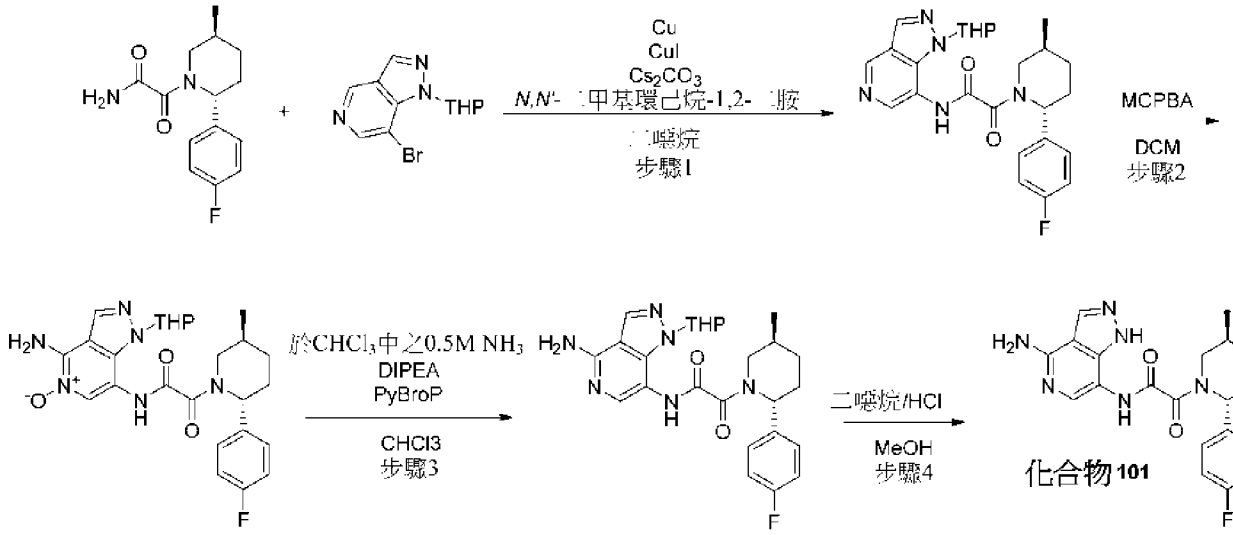
步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(萘-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 79)之合成

【1167】 *將 N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-

2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙醯胺(13.9 mg，24.88 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並添加二噁烷/HCl (24.88 μmol，1.5 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 10 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：10-40% 2-10 min MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-萘基)-1-哌啶基]乙醯胺(3.7 mg，7.96 μmol，31.99%產率，HCl)。

化合物 79：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 1.09 (m, 3H), 1.26 – 1.47 (m, 1H), 1.57 – 1.80 (m, 1H), 1.84 – 2.04 (m, 1H), 2.09 – 2.35 (m, 1H), 2.70 – 2.87 (m, 1H), 3.79 – 4.14 (m, 2H), 5.14 – 6.18 (m, 1H), 6.58 – 7.21 (m, 2H), 7.33 – 7.56 (m, 3H), 7.63 – 7.79 (m, 1H), 7.86 – 7.95 (m, 3H), 8.08 – 8.24 (m, 1H), 8.27 – 8.74 (m, 1H), 9.24 – 10.62 (m, 1H), 12.62 – 13.47 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 428.2；實測值 429.2；Rt = 2.400 min。

實例 104.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 101)之合成



步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1168】　在氬氣下將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯

胺(160 mg，605.38 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶(170.80 mg，605.38 μmol)、碘化銅(I)(115.30 mg，605.38 μmol，20.52 μL)、碳酸銫(394.49 mg，1.21 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(129.16 mg，908.08 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100℃下隔夜攪拌達 14 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (系統 2-10 min 40-50% MeOH+NH_3 30 ml/min (裝載泵 4 ml MeOH) 管柱：SunFire 100*19 mm，5 μM)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(32 mg，68.74 μmol，11.35%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 465.2；實測值 466.2；Rt = 1.312 min。

步驟 2：4-胺基-7-(2-((*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺基)-1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶 5-氧化物之合成

【1169】　向經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-(1-四氫哌喃-2-基吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(32 mg，68.74 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中分批添加 MCPBA (14.24 mg，82.49 μmol)並將所得混合物在 20℃下攪拌 16 h。在 16 h 後，在減壓下濃縮反應混合物。將所獲得之殘餘物用水稀釋並過濾所得沉澱。將濾液濃縮並在減壓下乾燥，獲得呈黃色固體之 *N*-(5-氧化物-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-5-鎓-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(30 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 481.2；實測值 482.2；Rt = 1.331 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-(四氫-*2H*-哌喃-2-基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1170】　將 *N*-(5-氧化物-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-5-鎓-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(30 mg，62.30 μmol)、於 $CHCl_3$ 中之 0.5M NH_3 (62.30 μmol，1 mL)、DIPEA (30.20 mg，233.64 μmol，40.70

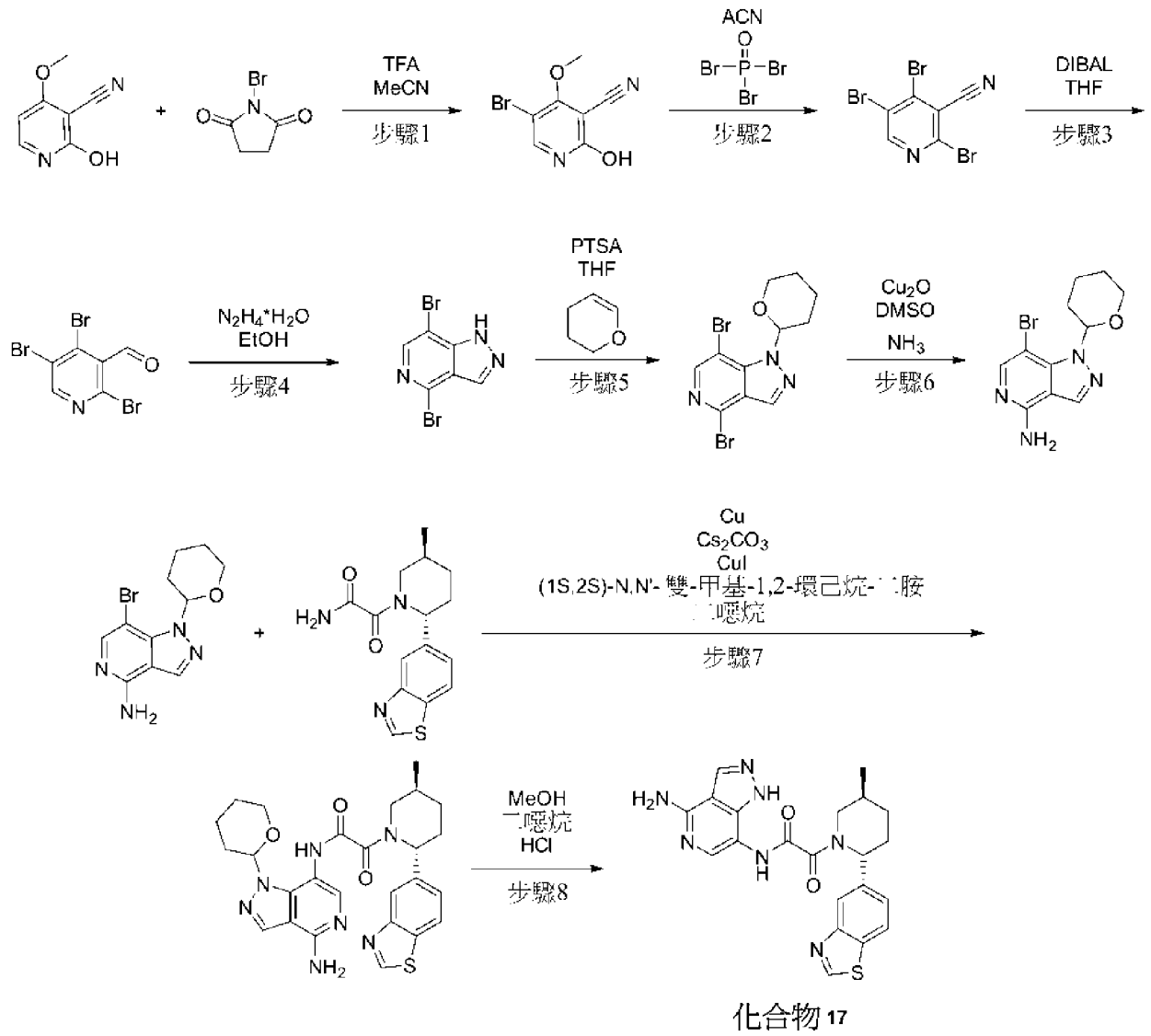
μL)及 PyBroP (37.76 mg，80.99 μmol)合併並在 rt 下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 *N*-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(67 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 480.2；實測值 481.2；Rt = 1.067 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 101)之合成

【1171】　在 25℃下向 *N*-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(67.00 mg，139.43 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 15 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (2-10min 25-50%水 MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH；管柱 SunFire 19*100mm)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(27 mg，68.11 μmol，48.85%產率)

化合物 101：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 9.92 (m, 1H), 13.04 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 396.2；實測值 397.2；Rt = 1.000 min。

實例 105.　N-(4-胺基-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(化合物 17)之合成



化合物 17

步驟 1：5-溴-2-羥基-4-甲氧基-吡啶-3-甲腈之合成

【1172】　將 2-羥基-4-甲氧基-吡啶-3-甲腈(5.00 g，33.3 mmol)、NBS (7.11 g，39.9 mmol，3.39 mL)及 TFA (949 mg，8.33 mmol，641 µL)於 ACN (125 mL)中之混合物回流 8 h。將反應混合物過濾，用 ACN (25.0 mL)洗滌。將濾餅乾燥，得到呈白色固體之 5-溴-2-羥基-4-甲氧基-吡啶-3-甲腈(6.14 g，26.8 mmol，80.5%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 228.95 及 230.95；實測值 230.0；Rt = 1.623。

步驟 2 2,4,5-三溴吡啶-3-甲腈之合成

【1173】　向 5-溴-2-羥基-4-甲氧基-吡啶-3-甲腈(7.34 g，32.1 mmol)於 ACN (250 mL)中之溶液中添加三溴化磷(V)醯(18.4 g，64.1 mmol，6.52 mL)。將反應混合物加熱至 80°C達 24 h。將所獲得之混合物冷卻至 RT 並倒入到飽和 K_2CO_3 溶液中。

將所得混合物用 EtOAc (2 x 250 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在*真空*中濃縮，得到呈米黃色固體之 2,4,5-三溴吡啶-3-甲腈(9.40 g，27.6 mmol，86.1%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 340.77 及 342.77；實測值 342.8；Rt = 3.543。

步驟 3：2,4,5-三溴吡啶-3-甲醛之合成

【1174】 在-40°C下向經攪拌之 2,4,5-三溴吡啶-3-甲腈(9.40 g，27.6 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中逐滴添加 DIBAL (5.10 g，35.9 mmol，35.9 mL)。將反應混合物攪拌 1 小時。將所獲得之混合物用冷 1N HCl 溶液(20.0 mL)淬滅。將所得混合物攪拌 1 h。添加 EtOAc (20.0 mL)。將有機層分離。將水層用 EtOAc (10 mL x 2)萃取。將經合併之有機層經無水 Na_2S0_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到呈米黃色固體之 2,4,5-三溴吡啶-3-甲醛(6.60 g，19.2 mmol，69.6%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 277.87；實測值 277.8；Rt = 2.342。

步驟 4：4,7-二溴-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【1175】 向先前加熱(至 70°C)之 2,4,5-三溴吡啶-3-甲醛(5.60 g，16.3 mmol)於 EtOH (48.7 mL)中之溶液中添加肼單水合物(1.63 g，32.6 mmol，1.59 mL)。將所得混合物回流 45min。將反應溶液在*真空*中濃縮至乾燥。將殘餘物用 EtOAc 及水稀釋。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中濃縮，得到呈橙色固體之 4,7-二溴-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶(4.20 g，15.2 mmol，93.1%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 277.87；實測值 277.8；Rt = 2.342。

步驟 5：4,7-二溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【1176】 將 4,7-二溴-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶(4.20 g，15.2 mmol)、3,4-二氫-2*H*-哌喃(3.83 g，45.5 mmol，4.13 mL)及對甲苯磺酸單水合物(289 mg，1.52 mmol，233 μL)於 THF (122 mL)中之溶液在 65°C下攪拌 48 h。將反應混合物在*真空*中濃縮。藉由 CC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯，其中乙酸乙酯 20~30%，流速 = 100 mL/min，

Rv = 5.7-6.5 CV)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 4,7-二溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(2.90 g，8.03 mmol，52.9%產率)。LCMS(ESI): $[M-THP]^+$ m/z：計算值 275.86；實測值 275.8；Rt = 1.314。

步驟 6：7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺之合成

【1177】 在密封管中將 4,7-二溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(1.00 g，2.77 mmol)及氧化銅(I) (39.6 mg，277 μmol，6.61 μL)於 DMSO (20.0 mL)中之溶液用 NH_3 (47.17 mg，2.77 mmol) (氣體)吹掃 10 min。將反應混合物在 100°C下攪拌隔夜。過濾所獲得之混合物。對濾液進行 HPLC (0-1-6 min 10-10-30%水– ACN，+0.1 體積%之 25% NH_3 水溶液，30 mL/min，管柱：XBridge BEH C18，100x20mm，5 μm)，得到呈綠色固體之 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(333 mg，1.12 mmol，40.4%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 297.04 及 299.03；實測值 299.0；Rt = 1.972。

步驟 7：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

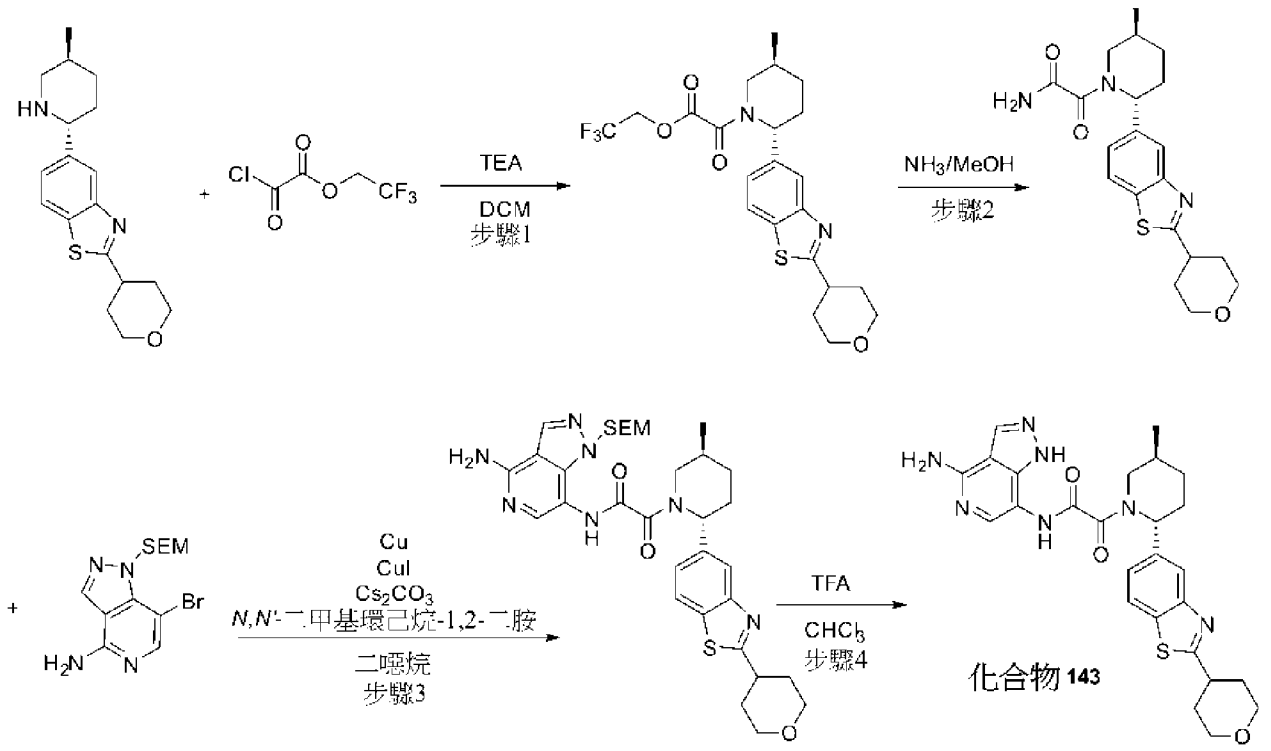
【1178】 在惰性氣氛下將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(0.15 g，512 μmol)、2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(155 mg，512 μmol)、Cu (32.5 mg，512 μmol)、碳酸銫(333 mg，1.02 mmol)、碘化銅(I)(97.4 mg，512 μmol，17.3 μL)及(1S,2S)-N,N'-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(109 mg，767 μmol，121 μL)混合於二噁烷中。使所得混合物在小瓶中在 100°C下攪拌 15 h。將反應混合物在*真空*中濃縮。對殘餘物進行 HPLC (0-1-6 min 40-40-65%水–甲醇，+0.1 體積%之 25% NH_3 水溶液，30 mL/min，管柱：YMC-Actus Triart C18，100x20mm，5 μm)，得到呈棕色固體之 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.04 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 520.23；實測值

520.2；Rt = 2.667。

步驟 8：N-(4-胺基-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1179】　將 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.05 g，99.1 μmol)溶解於 MeOH (2.00 mL)及二噁烷/HCl (2.00 mL)之混合物中。將所得溶液在 25℃下攪拌 16 h。將反應混合物在*真空*中濃縮。對粗殘餘物進行 HPLC (0-1-6 min 10-10-50% 水+FA (0.1 體積%) - ACN+FA (0.1 體積%)；流速：30 mL/min，管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T，100x19 mm，5 μm)，得到呈黃色固體之 N-(4-胺基-1*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.004 g，10.33 μmol，10.43%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 0.80 – 1.06 (m, 3H), 1.29 – 1.48 (m, 1H), 1.71 – 1.81 (m, 1H), 1.86 – 2.01 (m, 1H), 2.09 – 2.35 (m, 2H), 2.79 – 2.97 (m, 1H), 3.79 – 4.14 (m, 1H), 5.16 – 5.83 (m, 1H), 6.52 – 6.86 (m, 2H), 7.44 – 7.57 (m, 1H), 7.59 – 7.78 (m, 1H), 8.04 – 8.14 (m, 1H), 8.17 – 8.20 (m, 1H), 8.64 – 8.83 (m, 1H), 9.22 – 9.37 (m, 1H), 9.37 – 9.44 (m, 1H), 10.50 – 10.75 (m, 1H), 12.66 – 13.42 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.16；實測值 436.2；Rt = 2.176。

實例 106.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 143)之合成



【1180】 5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1181】 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成係由一般流程 S3 步驟 1 給出。

產率：0.2 g 粗製物。LCMS(ESI): [M]+ m/z：計算值 470.2；實測值 471.2；Rt = 1.377 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1182】 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係由一般流程 S3 步驟 2 給出。產率：0.15 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 388.2；Rt = 1.208 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-

2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

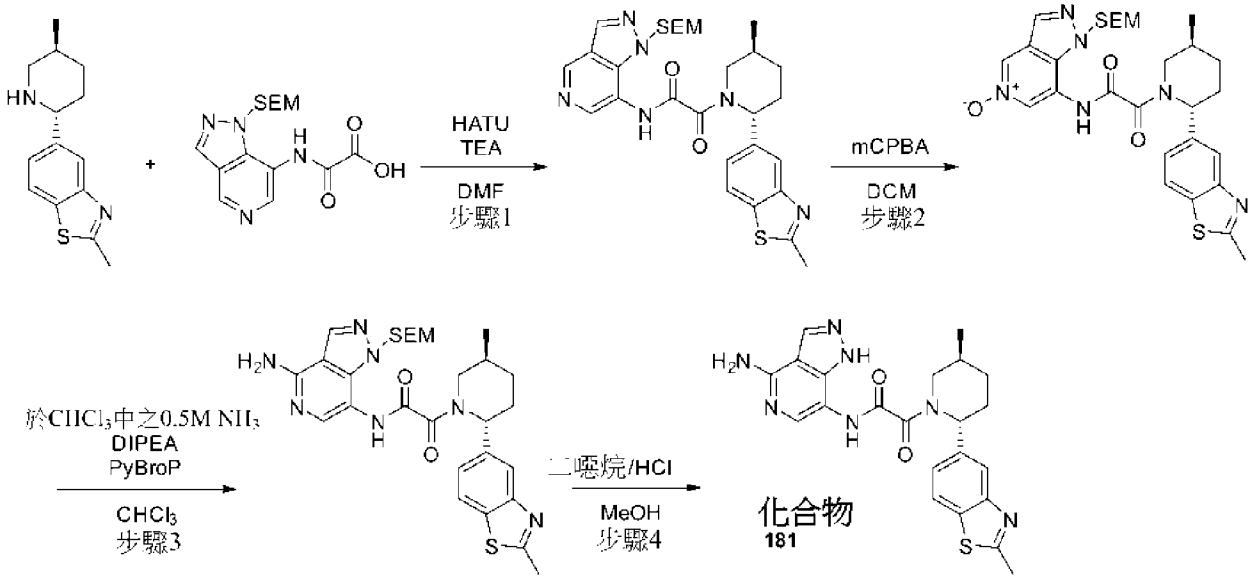
【1183】 N-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係由一般流程 S3 步驟 3 給出。產率：80 mg 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 649.2；實測值 650.2；Rt = 1.263 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 143)之合成

【1184】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.08 g，123.10 μmol)及 TFA (148.00 mg，1.30 mmol，0.1 mL)在 $CHCl_3$ (5 mL)中在 25°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC 層析(裝置(流動相，管柱)：系統 30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 519.63 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化所獲得之粗產物，得到產物 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(8 mg，15.40 μmol，12.51%產率)。

化合物 143：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.07 (m, 3H), 1.26 – 1.47 (m, 1H), 1.72 – 1.93 (m, 4H), 2.00 – 2.05 (m, 2H), 2.11 – 2.34 (m, 1H), 2.78 – 3.06 (m, 1H), 3.37 – 3.43 (m, 2H), 3.47 – 3.52 (m, 2H), 3.74 – 3.84 (m, 0.7H), 3.91 – 3.95 (m, 2H), 4.07 – 4.13 (m, 0.3H), 5.13 – 5.89 (m, 1H), 6.61 – 7.02 (m, 2H), 7.28 – 7.48 (m, 1H), 7.54 – 7.73 (m, 1H), 7.78 – 7.95 (m, 1H), 7.97 – 8.10 (m, 1H), 8.13 – 8.25 (m, 1H), 9.56 – 10.63 (m, 1H), 12.66 – 13.42 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 519.2；實測值 520.2；Rt = 2.415 min。

實例 107.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 181)之合成



【1185】　2-甲基-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1186】　2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成係由一般流程 S2 步驟 6A 給出。產率：430.8 mg (31.32%)。HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-80% MeOH+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 564.2；實測值 565.2；Rt = 1.414 min。

步驟 2：7-(2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶 5-氧化物之合成

【1187】　向經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺

(291.5 mg，516.14 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中分批添加 m-CPBA (133.60 mg，774.20 μmol)並將所得混合物在 20°C下攪拌 12 h。在 12 h 後，將反應混合物用 10% $NaHSO_3$ 水溶液及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 *N*-[5-氧化物-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-5-鎓-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(266 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 580.2；實測值 581.2；Rt = 1.432 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

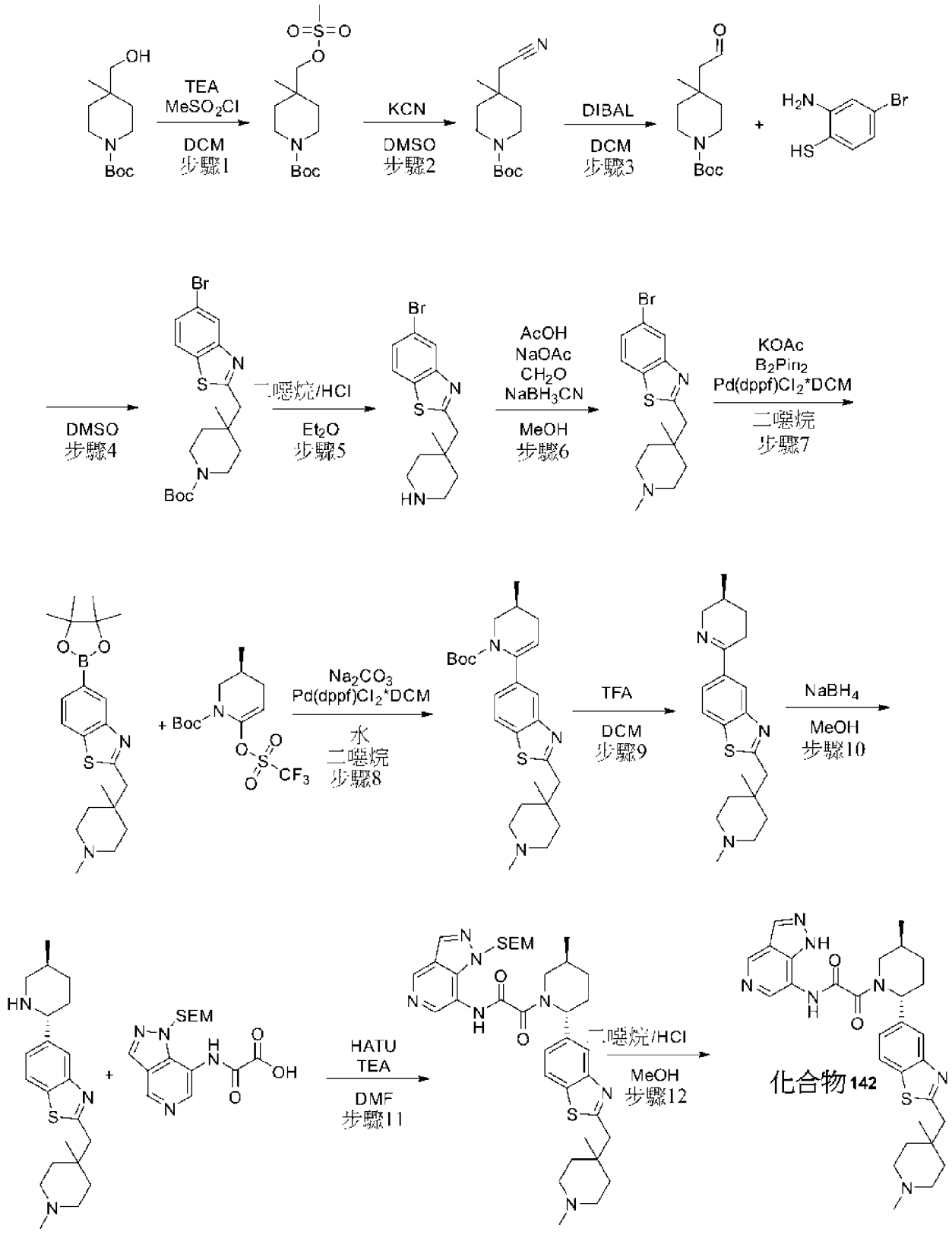
【1188】 將 *N*-[5-氧化物-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-5-鎓-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(266 mg，458.01 μmol)、於 $CHCl_3$ 中之 0.5M NH_3 (458.01 μmol)、DIPEA (221.97 mg，1.72 mmol，299.16 μL)及 PyBroP (277.57 mg，595.41 μmol)合併並在 rt 下攪拌 12 h。蒸發溶劑，獲得。藉由 HPLC (2-10 min 10-50% MeCN+FA，30 ml/min)純化所得粗產物，獲得 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(12.8 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 579.2；實測值 580.2；Rt = 1.198 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 181)之合成

【1189】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(12.8 mg，22.08 μmol)於 MeOH (1 mL)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1 mL)中之溶液在 rt 下攪拌 12 h。蒸發溶劑。藉由 HPLC (5-40% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.2%FA，

流速：30ml/min)純化所得粗產物，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(6.1 mg，13.57 μmol，61.47%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 449.2；實測值 450.2；Rt = 0.885 min。

實例 108.　2-((2R,5S)-2-(2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 142)之合成



步驟 1：4-甲基-4-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1190】　在 0°C下向 4-(羥基甲基)-4-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(8.97 g，35.20 mmol)、TEA (4.27 g，42.25 mmol，5.89 mL)於 DCM (17.21 mL)中之溶液中分批

添加甲磺醯基氯(4.44 g，38.73 mmol，3.00 mL)並使其升溫至室溫。將所得溶液用 10% HCl 水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發至乾燥，得到呈褐色膠狀物之 4-甲基-4-(甲基磺醯氧基甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(9 g，29.28 mmol，83.16%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.05 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.94 (s, 2H)。

步驟 2：4-(氰基甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1191】　向 4-甲基-4-(甲基磺醯氧基甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(10 g，32.53 mmol)於 DMSO (75 mL)中之溶液中添加氰化鉀(8.47 g，130.12 mmol)並將所得混合物加熱至 130°C達 12h。將所得混合物倒入水中，用 EtOAc (3x100mL)萃取，將經合併之有機物用水、鹽水洗滌，乾燥並蒸發，得到呈黃色膠狀物之 4-(氰基甲基)-4-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.3 g，粗製物)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.14 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.57 (m, 2H)。

步驟 3：4-甲基-4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1192】　在-30°C下向 4-(氰基甲基)-4-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.93 g，29.08 mmol)於 DCM (250 mL)中之溶液中緩慢添加 DIBAL (10.34 g，72.69 mmol，72.69 mL)，並將混合物在同一溫度下攪拌 30 min。添加 15 mL 甲醇，隨後添加 25 mL 飽和檸檬酸溶液，並使反應混合物在 rt 下攪拌 15 min。透過矽藻土墊過濾反應混合物，並將濾液用 250 mL DCM 稀釋。將有機層用鹽水溶液洗滌並在真空中濃縮，得到呈淡黃色油狀物之 4-甲基-4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.2 g，粗製物)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 9.84 (s, 1H)。

步驟 4：4-((5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1193】 4-((5-溴苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成係由一般流程 S2 步驟 1B 給出。產率：4.8 g (81.05%)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)。

步驟 5：5-溴-2-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1194】 在 21°C下向 4-[(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)甲基]-4-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.4 g，12.69 mmol)於 Et_2O (20.00 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(24.00 g，658.24 mmol，30.00 mL)。將所得混合物攪拌 6 h。將所得混合物蒸發至乾燥並不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈米黃色固體之 5-溴-2-[(4-甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑(4.5 g，粗製物，2HCl)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 2.325 min。

步驟 6：5-溴-2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1195】 將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.01 g，12.43 mmol，931.63 μL，37%純度)及乙酸(2.04 g，33.90 mmol，1.94 mL)添加到 5-溴-2-[(4-甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑(4.5 g，11.30 mmol，2HCl)及無水乙酸鈉(1.85 g，22.60 mmol，1.21 mL)於 MeOH 中之溶液中。將所得混合物在 21°C下攪拌 1 h，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(1.42 g，22.60 mmol)。此後，繼續攪拌 8 h。然後，在減壓下去除溶劑，並將殘餘物分配於 10% NaOH 水溶液(20 ml)與 DCM (40 ml)之間。將有機層分離，蒸發。獲得呈黃色膠狀物之 5-溴-2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑(4.3 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 340.2；Rt = 2.474 min。

步驟 7：2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 2 給出。產率：4.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 2.490 min。

步驟 8：(*S*)-6-(2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1196】 (S)-6-(2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯之合成係由一般流程 S2 步驟 3 給出。產率：7.5 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 455.2；實測值 456.2；Rt = 3.572 min。

步驟 9：(*S*)-2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1197】 向(*3S*)-6-[2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸*三級*丁酯(7.5 g，16.46 mmol)於 DCM (18.66 mL)中之溶液中一次性添加 TFA (9.38 g，82.30 mmol，6.34 mL)並將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。將反應混合物用 NaOH 水溶液(30%)淬滅。將水用 DCM (3x50mL)萃取。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到殘餘物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 1.424 min。

步驟 10：2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1198】 2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。產率：0.77 g (15.31%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 358.2；Rt = 0.665 min。

步驟 11：2-((*2R,5S*)-2-(2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-

基)乙醯胺之合成

【1199】 在 rt 下將 2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(0.1 g，279.68 μmol)、HATU (106.34 mg，279.68 μmol)及 TEA (56.60 mg，559.35 μmol，77.96 μL)混合於無水 DMF (2 mL)中並將所得混合物攪拌 15min。向其中添加 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙酸(94.09 mg，279.68 μmol)並將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。將所得混合物倒入水中，用 EtOAc 萃取 3 次，將經合併之有機物用水、鹽水洗滌，並蒸發。2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.15 g，221.91 μmol，79.34%產率)不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 675.2；實測值 676.2；Rt = 3.042 min。

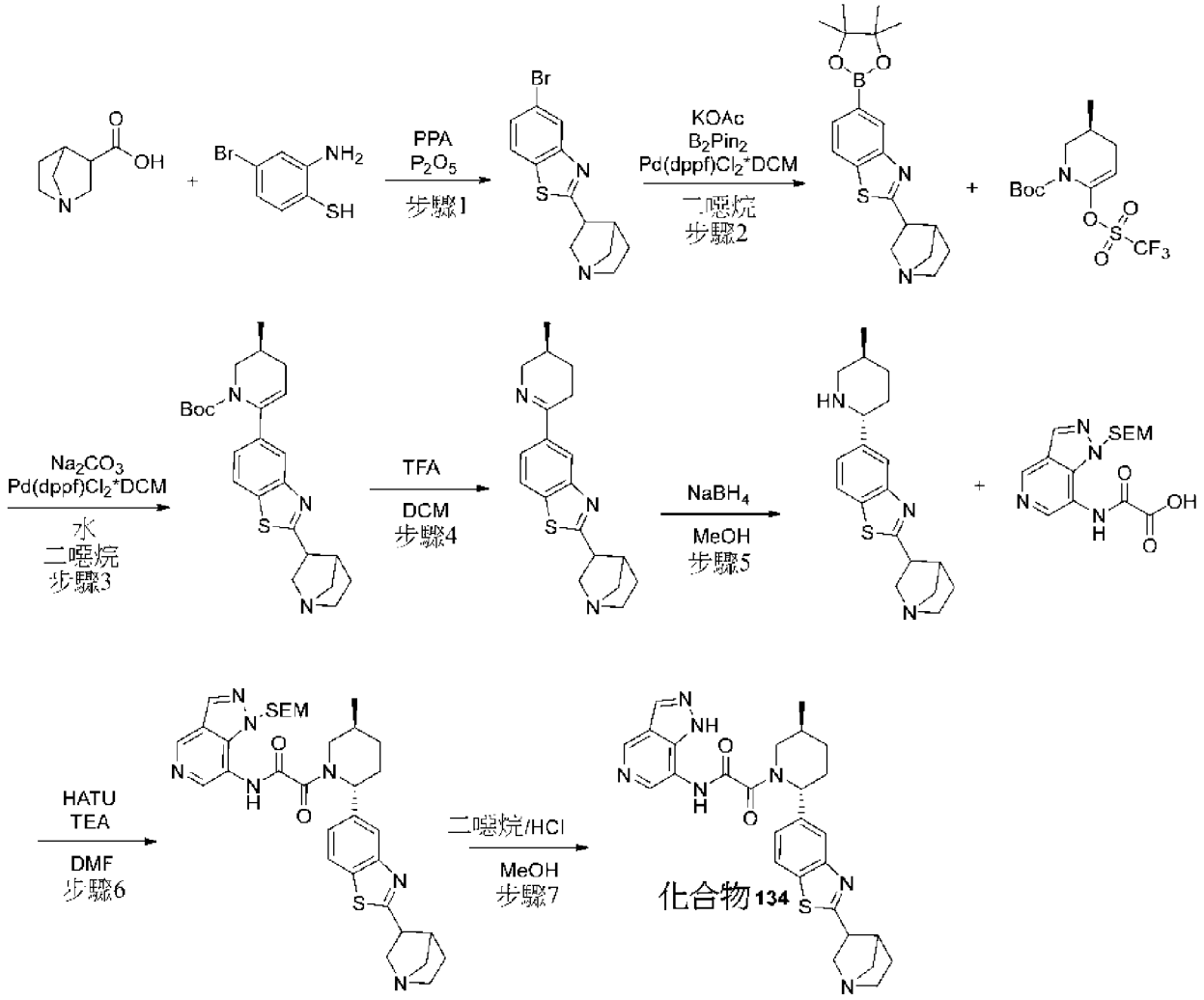
步驟 12：2-((*2R,5S*)-2-(2-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 142)之合成

【1200】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(0.15 g，221.91 μmol)於 MeOH (4.90 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(4.00 g，109.71 mmol，5 mL)。將所得混合物攪拌 2 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (20-45%水-MeCN+NH_3，30 ml/min)。獲得呈棕色固體之 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(1,4-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(38.5 mg，70.55 μmol，31.79%產率)。

化合物 142：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 – 0.99 (m, 3H), 1.00 – 1.10 (m, 3H), 1.32 – 1.44 (m, 3H), 1.56 – 1.64 (m, 2H), 1.70 – 1.81 (m, 1H), 1.86 – 1.98 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.20 – 2.27 (m, 2H), 2.30 – 2.37 (m, 1H), 2.39 – 2.47 (m, 3H),

2.87 – 2.93 (m, 0.3H), 2.99 – 3.09 (m, 2H), 3.36 – 3.41 (m, 0.7H), 3.72 – 4.38 (m, 1H), 5.56 – 5.88 (m, 1H), 7.38 – 7.46 (m, 1H), 7.89 – 7.98 (m, 1H), 8.00 – 8.11 (m, 1H), 8.28 – 8.39 (m, 1H), 8.41 – 8.56 (m, 1H), 8.86 – 9.01 (m, 1H), 10.76 – 11.38 (m, 1H), 12.80 – 13.36 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 545.2；實測值 546.2；Rt = 0.936 min。

實例 109.　2-((2R,5S)-2-(2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 134)之合成



步驟 1：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)-5-溴苯并[*d*]噻唑之合成

【1201】　2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-5-溴苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 1A 給出。產率：1.4 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 309.2；Rt = 0.915 min。

步驟 2：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1202】 2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 2 給出。產率：1.8 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 357.2；Rt = 1.138 min。

步驟 3：(3S)-6-(2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯之合成

【1203】 (3S)-6-(2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯之合成係由一般 流程 S2 步驟 3 給出。產率：1.4 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 425.2；實測值 426.2；Rt = 0.920 min。

步驟 4：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)-5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1204】 2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-5-((S)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 4 給出。產率：0.6 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.534 min。

步驟 5：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1205】 2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。產率：0.6 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.700 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1206】 2-((2R,5S)-2-(2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基

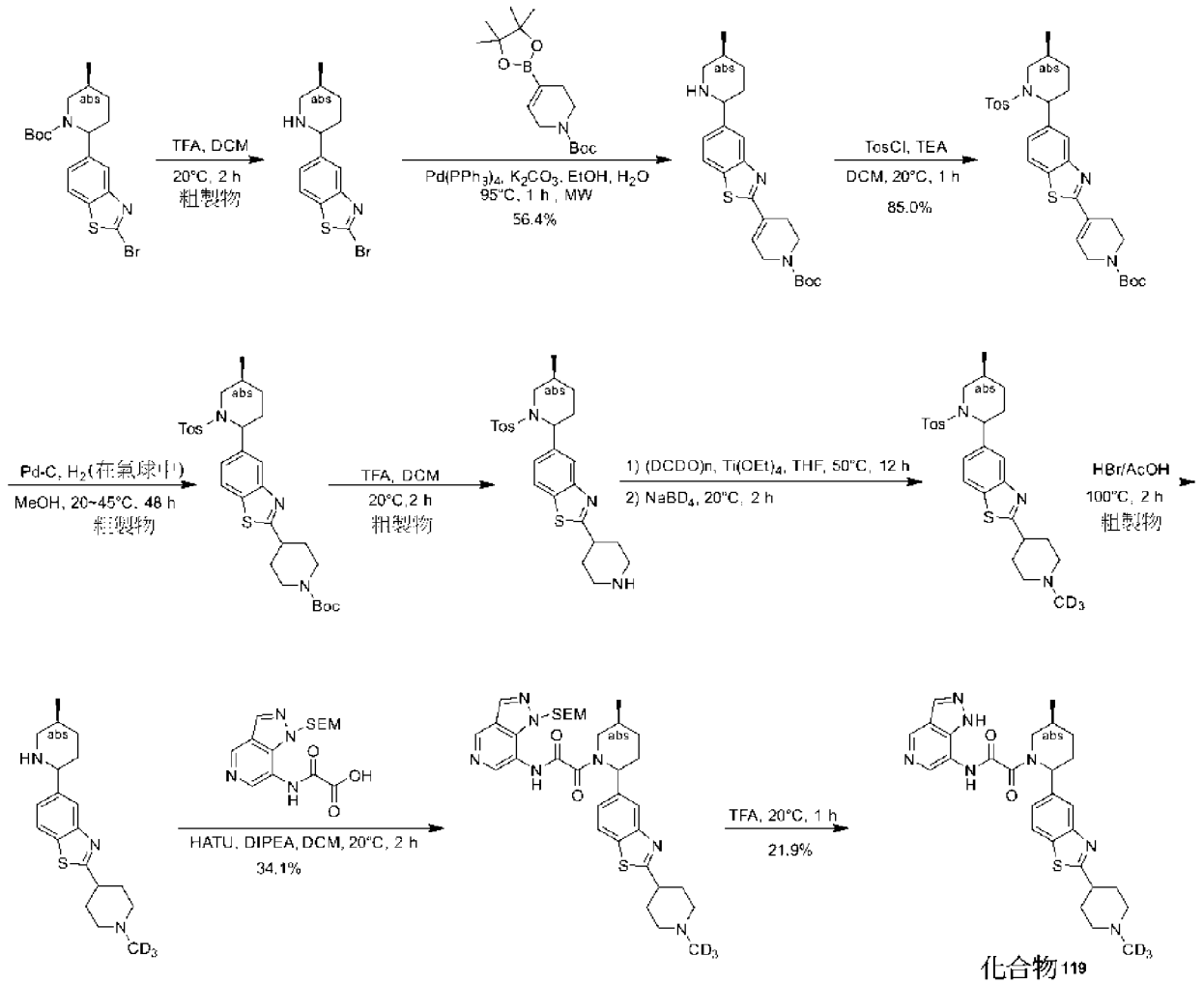
哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成係由一般流程 S2 步驟 6A 給出。產率：21.8 mg 粗製物。HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-85%水-MeOH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 645.2；實測值 646.2；Rt = 1.227 min。

***步驟 7：2-((2R,5S)-2-(2-(1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺*(化合物 134)之合成**

【1207】 將 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(21.8 mg，33.65 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)及二噁烷/HCl (1 mL)之混合物中，將所得混合物在 25°C下攪拌 17 h。該時間之後，將溶劑蒸發至乾燥，得到粗產物，然後對粗產物進行 HPLC (管柱：XBridge BEH C18，5um 130A；流動相：20-85% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH)，得到 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(8.2 mg，15.84 μmol，47.08%產率)。

化合物 134：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.09 (m, 3H), 1.23 – 1.62 (m, 3H), 1.68 – 1.82 (m, 2H), 1.86 – 1.97 (m, 1H), 2.11 – 2.37 (m, 3H), 2.67 – 3.20 (m, 7H), 3.75 – 4.16 (m, 1H), 5.54 – 5.83 (m, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 1H), 7.88 – 7.96 (m, 1H), 8.00 – 8.12 (m, 1H), 8.30 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.56 (m, 1H), 8.88 – 9.00 (m, 1H), 11.02 – 11.24 (m, 1H), 12.92 – 13.18 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 515.2；實測值 516.2；Rt = 2.114 min。

實例 110. 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 119)之合成



步驟 1：2-溴-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成

【1208】 將(5S)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(500 mg，1.22 mmol)、DCM (3 mL)及 TFA (1.50 mL，19.5 mmol)之混合物在 20℃下攪拌 2 小時。將所得混合物用飽和 K_2CO_3 水溶液調節至 pH = 9，並然將混合物用 DCM (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 2-溴-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(400 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.0，實測值 313.0。

步驟 2：4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成(

【1209】 向 2-溴-5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(400 mg，1.29

mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(480 mg，1.55 mmol)於 EtOH (4 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (160 mg，0.138 mmol)及 K_2CO_3 (520 mg，3.76 mmol)。將所得混合物在微波下在 95°C下攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~13%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈棕色油狀物之 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，56.4%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 414.2，實測值 414.2。

步驟 3：4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1210】 向 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，0.725 mmol)於 DCM (5 mL)中之混合物中緩慢添加 TEA (2.15 mmol，0.3 mL)及 4-甲基苯磺醯基氯(165 mg，0.865 mmol)。將所得混合物在 20°C下攪拌 1 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~25%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(350 mg，85.0%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 568.2，實測值 568.2。

步驟 4：4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1211】 將 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，0.528 mmol)及 Pd/C (60 mg，

10 wt% Pd 及 50 wt%水)於 MeOH (5 mL)中之混合物在氫氣下(在氣球中)在 20°C 下攪拌 12 小時。將所得混合物過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其用 MeOH (5 mL)稀釋並添加 Pd/C (60 mg，10 wt% Pd 及 50 wt%水)。將混合物在氫氣下(在氣球中)在 45°C下攪拌 36 小時。將所得混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 568.2，實測值 568.2。

步驟 5：2-(4-哌啶基)-5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成

【1212】 將 4-[5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg，0.351 mmol)、DCM (5 mL)及 TFA (0.5 mL，6.49 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 2-(4-哌啶基)-5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(160 mg，粗製物，TFA)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 470.2，實測值 470.2。

步驟 6：5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成

【1213】 將 2-(4-哌啶基)-5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(160 mg，0.275 mmol，TFA)於 THF (5 mL)中之混合物用 Na_2CO_3 調節至 pH = 8，然後將 AcOH (0.275 mmol，0.05 mL)、(DCDO)n (48 mg，1.37 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (260 mg，1.14 mmol)添加到該混合物中。將所得混合物在 50°C下攪拌 12 小時。添加 $NaBD_4$ (20 mg，0.502 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(20 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由

急速層析(ISCO®；4 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~13%，流速＝30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(90 mg，67.3%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 487.2，實測值 487.3。

步驟 7：5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成

【1214】 將 5-[rac-(5S)-5-甲基-1-(對甲苯基磺醯基)-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(80 mg，0.164 mmol)、HBr/AcOH (1 mL，0.164 mmol)之混合物在 100℃下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮以去除 HBr/AcOH 並用飽和 Na_2CO_3 水溶液調節至 pH = 9。將溶液在 25℃下攪拌 12 小時。將所得混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(60 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 333.2，實測值 333.1。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

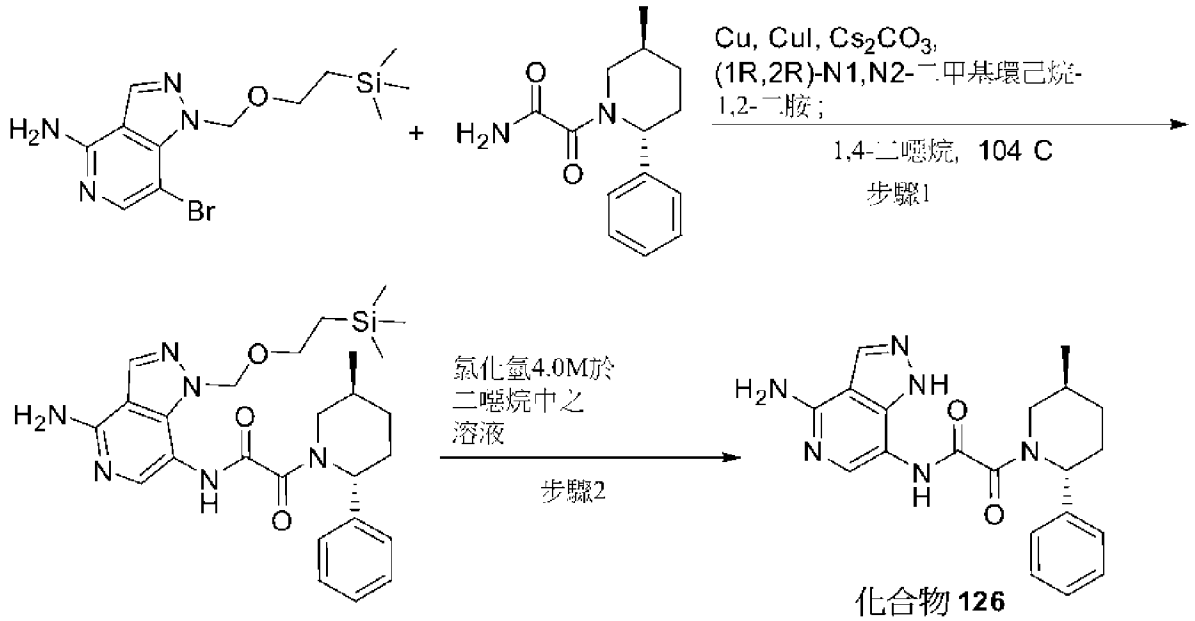
【1215】 將 5-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(60.0 mg，0.180 mmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(60.0 mg，0.178 mmol)、HATU (80 mg，0.210 mmol)、DIPEA (0.090 mL，0.517 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物在 20℃下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；4 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~50%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲

基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(40 mg，34.1%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 651.3，實測值 651.4。

步驟 9：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 119)之合成

【1216】 將 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(40 mg，61.5 μmol)、TFA (1 mL，13.0 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm；流動相 A：具有 0.05% NH_4HCO_3 (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 7.8 min 內 30%至 60%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：25 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化該粗產物，得到呈白色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-[2-[1-(三氘甲基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(7 mg，21.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.86 - 9.08 (m, 1H), 8.22 - 8.58 (m, 2H), 7.88 - 8.12 (m, 2H), 7.49 (br s, 1H), 5.66 - 5.92 (m, 1H), 3.45 - 4.16 (m, 2H), 3.09 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.37 (br s, 4H), 2.23 (br s, 2H), 2.02 (br d, J = 18.6 Hz, 5H), 1.50 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.18 (br d, J = 6.8 Hz, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 521.2，實測值 521.2；HPLC：254 nm 下 100%；SFC：85.6%de。

實例 111. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 126)之合成



步驟 1：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1217】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(350 mg，1.42 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(536.61 mg，1.56 mmol)、銅* (5.37 mg，84.43 μmol)、碘化銅(I)(140 mg，735.10 μmol，24.91 μL)、碳酸銫(694.49 mg，2.13 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(140 mg，984.25 μmol)於 1,4-二噁烷** (6.5 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C 下攪拌 42 h***。將所得混合物冷卻，用 DMSO (1 ml)稀釋****，並提交至反相 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：50-100% 0-5min H2O/MeOH/0.1%NH4OH；流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇)，得到呈淡棕色膠狀物之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(491 mg，965.23 μmol，67.93%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 508.3；實測值 509.2；Rt = 1.049 min。

*銅藉由以下程序製備：在強烈攪拌下將 Zn 粉 2eq 緩慢添加到 Cu(NO3)2 (10 eq)於水中之 10%溶液中。將混合物攪拌 90 min，然後過濾所得固體，將其用 10% Cu(NO3)2 溶液及蒸餾水洗滌。將固體在 80°C下乾燥 5h，得到黑色銅粉末，其用

於烏耳曼反應(Ullmann reaction)

**將 1,4-二噁烷經分子篩乾燥

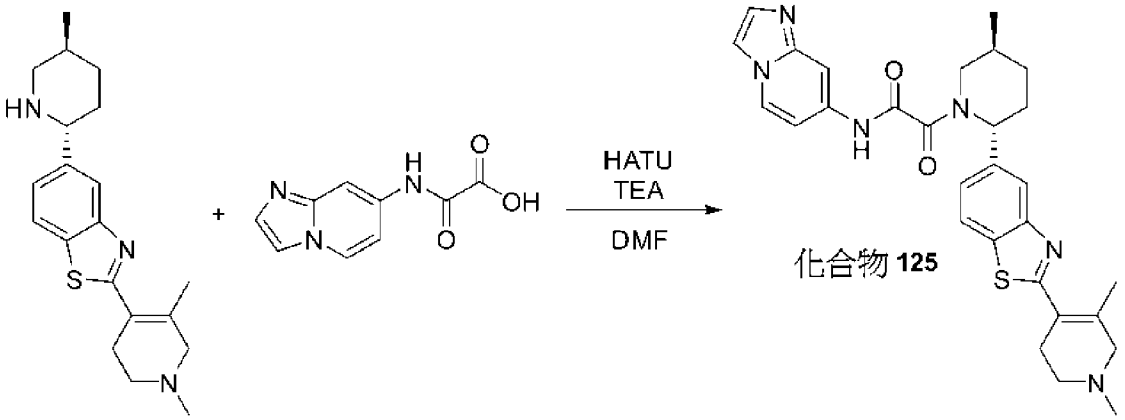
***反應需要 42h。在 24h 後等分試樣顯示保留起始材料。在獲取等分試樣後進行額外加熱不改善轉化率，因此建議在 42 h 內進行反應而無停止

****不溶性材料在進行 HPLC 之前必須在離心下去除

步驟 2：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 126)之合成

【1218】 在 25℃下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(8.40 g，32.02 mmol，8.00 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(1.10 g，2.16 mmol)於甲醇(8.00 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 20 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；流動相：10-25% 0-5min H2O/ACN/FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 乙腈))，得到呈淡黃色固體之化合物 126 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(615 mg，1.45 mmol，67.19%產率，HCOOH)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 378.2；實測值 379.4；Rt = 2.471 min。

實例 112. 2-((2R,5S)-2-(2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 125)之合成

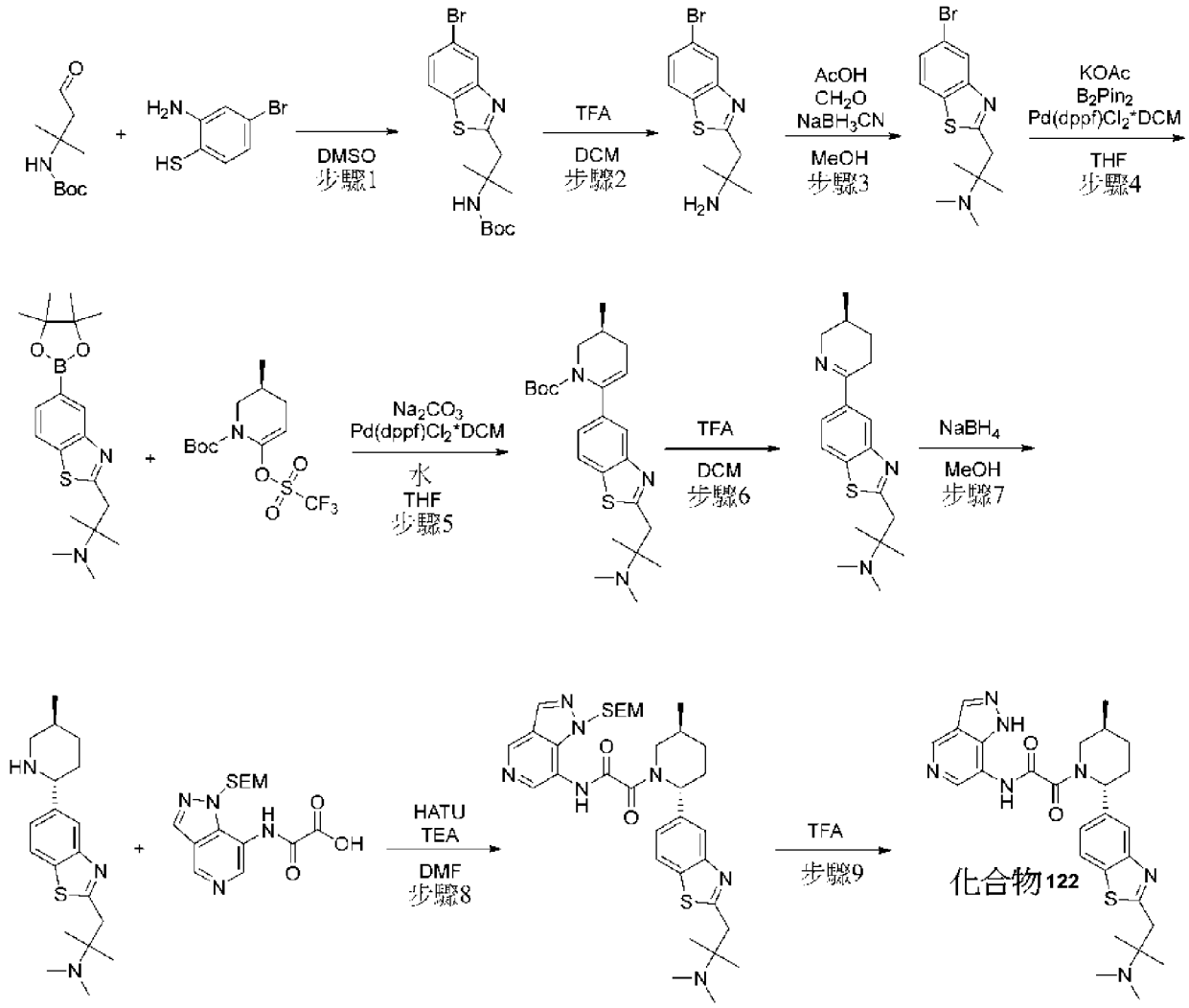


【1219】 2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 125：1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 0.80 – 1.10 (m, 3H), 1.30 – 1.49 (m, 1H), 1.69 – 1.81 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.07 – 2.13 (m, 3H), 2.13 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.35 (m, 3H), 2.51 – 2.59 (m, 3H), 2.62 – 2.68 (m, 2H), 2.88 – 2.92 (m, 0.3H), 2.97 – 3.10 (m, 2H), 3.21 – 3.26 (m, 0.7H), 3.53 – 4.06 (m, 1H), 5.25 – 5.84 (m, 1H), 6.97 – 7.15 (m, 1H), 7.35 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 1H), 7.78 – 7.87 (m, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 1H), 7.93 – 8.03 (m, 1H), 8.04 – 8.14 (m, 1H), 8.38 – 8.55 (m, 1H), 11.04 – 11.28 (m, 1H)。LCMS(ESI): [M]+ m/z：計算值 528.2；實測值 529.2；Rt = 1.954 min。

實例 113. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 122)之合成



步驟 1：(1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯之合成

【1220】 (1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯之合成係由一般流程 S2 步驟 1B 給出。產率：6.14 g (76.66%)。LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 0.668 min。

步驟 2：1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基丙-2-胺之合成

【1221】 將 *N*-[2-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,1-二甲基-乙基]胺甲酸三級丁酯(6.14 g，15.93 mmol)溶解於 DCM (20 mL)中並添加 TFA (20 mL)。將混合物在 25°C下攪拌 1 h。然後將其蒸發，溶解於水中並添加 Na_2CO_3。將混合物用 DCM 萃取兩次，將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得 1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-丙-2-胺(4.5 g，15.78 mmol，99.02%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$

m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 1.010 min。

步驟 3：1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*,2-三甲基丙-2-胺之合成

【1222】 將 1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-丙-2-胺(4.5 g，15.78 mmol)溶解於 MeOH (40.46 mL)中並添加經 10-15% MeOH 穩定之甲醛 37%水溶液(ACS，36.5-38.0%) (5.69 g，189.34 mmol，5.25 mL)、氰基硼氫化鈉(2.97 g，47.33 mmol)及乙酸(3.79 g，63.11 mmol，3.61 mL)。將反應物在 25℃下攪拌 12 h。蒸發反應混合物。然後添加 H_2O 並將其用 DCM 萃取兩次，將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，獲得 1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N*,*N*,2-三甲基-丙-2-胺(4.2 g，13.41 mmol，84.98%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 313.2；實測值 314.2；Rt = 1.034 min。

步驟 4：*N*,*N*,2-三甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-2-胺之合成

【1223】 N,N,2-三甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙-2-胺之合成係由一般流程 S2 步驟 2 給出。產率：4.37 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 1.001 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1224】 (S)-6-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯之合成係由一般流程 S2 步驟 3 給出。產率：7 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 1.040 min。

步驟 6：(*S*)-*N*,*N*,2-三甲基-1-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-2-胺之合成

【1225】 將(*3S*)-6-[2-[2-(二甲基胺基)-2-甲基-丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，16.29 mmol)溶解於 DCM (20 mL)中並添

加 TFA (20 mL)。將混合物在 25℃下攪拌 1 h。然後將其蒸發，溶解於水中並過濾。向濾液中添加 Na_2CO_3。將混合物用 DCM 萃取兩次，將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得 *N,N*,2-三甲基-1-[5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-2-胺(2.05 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.481 min。

步驟 7：*N,N*,2-三甲基-1-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-2-胺之合成

【1226】 N,N,2-三甲基-1-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙-2-胺之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。產率：1.14 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 332.2；Rt = 0.737 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1227】 2-((2R,5S)-2-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成係由一般流程 S2 步驟 6A 給出。產率：25 mg (4.25%)。HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1.5-5 min 60-60-65% 水-MeCN+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeCN)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 649.2；實測值 650.2；Rt = 1.255 min。

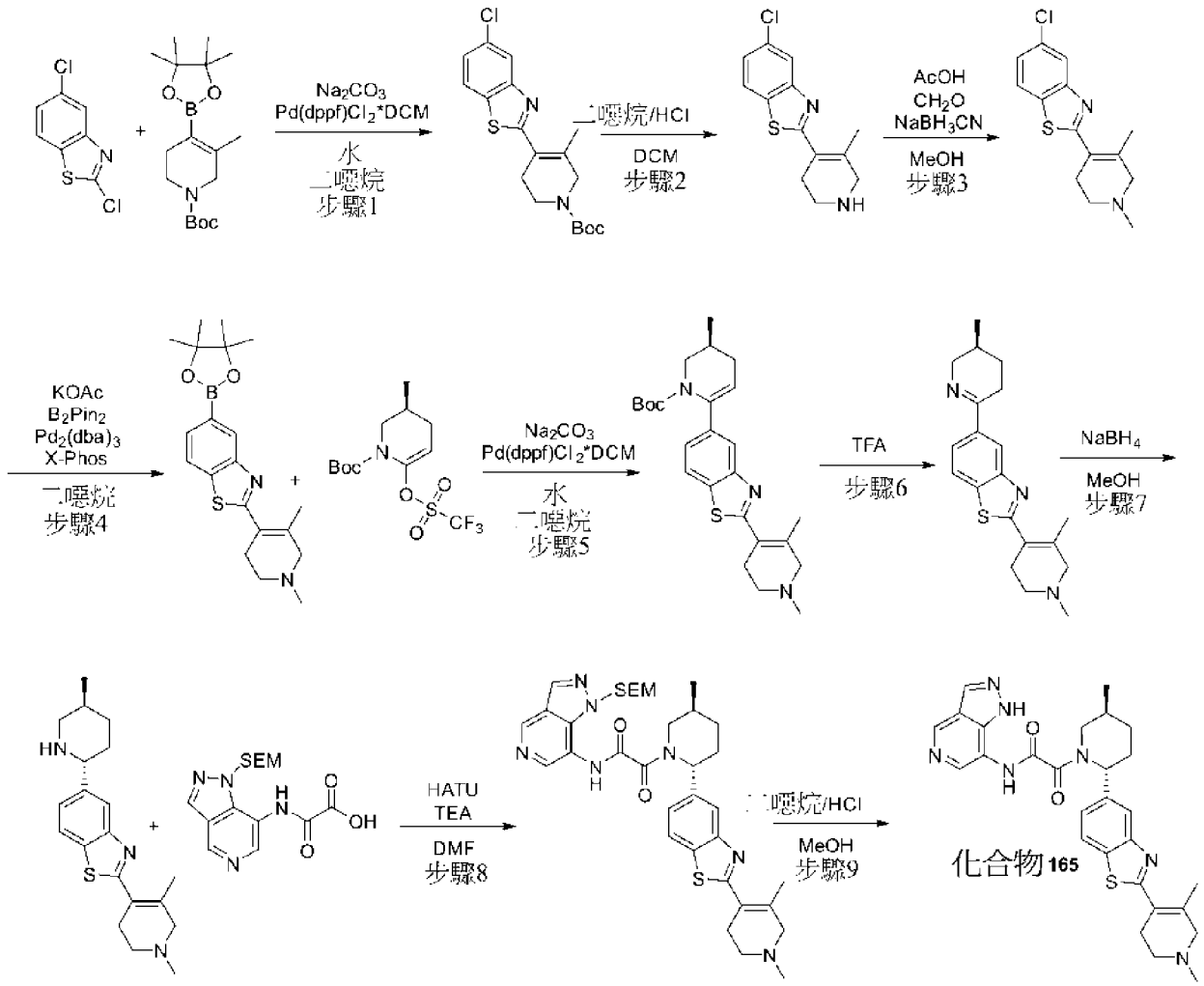
步驟 9：2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(二甲基胺基)-2-甲基丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 122)之合成

【1228】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-2-甲基-丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(25 mg，38.47 μmol)於 TFA (2.96 g，25.96 mmol，2 mL)中之溶液在

25°C下攪拌 3 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 40-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 520 管柱：XBridge BEH C18 5um 130A)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(二甲基胺基)-2-甲基-丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(6 mg，11.55 μmol，30.02%產率)。

化合物 122：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 – 1.15 (m, 9H), 1.33 – 1.46 (m, 1H), 1.71 – 1.81 (m, 1H), 1.85 – 1.99 (m, 1H), 2.12 – 2.33 (m, 7H), 2.87 – 3.22 (m, 4H), 3.77 – 4.13 (m, 1H), 5.58 – 5.77 (m, 1H), 7.32 – 7.45 (m, 1H), 7.85 – 7.92 (m, 1H), 7.96 – 8.06 (m, 1H), 8.29 – 8.39 (m, 1H), 8.42 – 8.55 (m, 1H), 8.88 – 8.99 (m, 1H), 11.05 – 11.20 (m, 1H), 12.99 – 13.11 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 519.2；實測值 520.2；Rt = 2.176 min。

實例 114. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基)乙醯胺(化合物 165)之合成



步驟 1：4-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1229】　將碳酸鈉(19.48 g，183.75 mmol，7.69 mL)添加到 2,5-二氯-1,3-苯并噻唑(15 g，73.50 mmol)及 5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(23.76 g，73.50 mmol)於二噁烷(200 mL)及水(65 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (3.00 g，3.68 mmol)。將所得混合物在 95°C下在惰性氣氛下攪拌 15 h。將反應溶液傾析並在減壓下濃縮，得到粗產物，將該粗產物用 MTBE (300 ml)稀釋。將所得渾濁溶液自油狀殘餘物中傾析。在真空中蒸發 MTBE，得到 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-5-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(18 g，49.33 mmol，67.11%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 364.2；實測值 365.2；

Rt = 1.802 min。

步驟 2：5-氯-2-(5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1230】 向經攪拌之 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-5-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(18 g，49.33 mmol)於 DCM (150 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(80.00 g，2.19 mol，100 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。在真空中蒸發溶劑。將殘餘物用 MTBE (200 ml)稀釋。過濾固體，將其用 MTBE 洗滌，然後在真空中乾燥，得到 5-氯-2-(5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(8.5 g，28.22 mmol，57.20%產率，HCl)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.73 (bds, 2H)。

步驟 3：5-氯-2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1231】 向經攪拌之 5-氯-2-(5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(8.5 g，28.22 mmol，HCl)於 MeOH (300 mL)中之溶液中添加經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(3.43 g，42.33 mmol，3.17 mL，37%純度)及無水乙酸鈉(5.79 g，70.54 mmol，3.79 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 2h。然後，分批添加氰基硼氫化鈉(1.95 g，31.04 mmol)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h。蒸發 MeOH。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(150 ml)稀釋並用 DCM (3*100 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到粗製物 5-氯-2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(6.1 g，21.88 mmol，77.54%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 278.2；實測值 279.2；Rt = 1.006 min。

步驟 4：2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1232】 將 5-氯-2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(6.2 g，22.24 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼

烷(5.65 g，22.24 mmol)及乙酸鉀(4.37 g，44.48 mmol，2.78 mL)混合於二噁烷(70 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加三(二芊亞基丙酮)二鈀(0) (1.02 g，1.11 mmol)及 XPhos (1.06 g，2.22 mmol)。將反應混合物在氬氣下在 90℃下攪拌 15 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*10 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (100 ml)稀釋並用 $NaHSO_4$ 水溶液(30 ml)萃取(重複 3 次)。將經合併之水層用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 10，得到 2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(8 g，21.60 mmol，97.14%產率)之水溶液，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 370.2；實測值 371.2；Rt = 1.178 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1233】　藉由一般流程 S2 步驟 3 製備。產率：6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 439.2；實測值 440.2；Rt = 1.141 min。

步驟 6：(*S*)-2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1234】　將(*3S*)-6-[2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6 g，13.65 mmol)用 TFA (88.80 g，778.79 mmol，60.00 mL)稀釋。將所得混合物在 25℃下攪拌 1.5 h。在真空中蒸發 TFA。將殘餘物用水(150 ml)稀釋。將所得混濁溶液自油狀殘餘物中傾析，並然後用 $NaHCO_3$ 鹼化。將產物用 DCM (3*50 ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 DCM，得到 2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(3.2 g，9.43 mmol，69.06%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 340.2；Rt = 0.583 min。

步驟 7：2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1235】 2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由一般流程 S2 步驟 5 給出。產率：2.3 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 0.628 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1236】 向 2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(169.19 mg，495.42 μmol)、2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基]胺基]乙酸(200 mg，594.50 μmol)及 TEA (150.39 mg，1.49 mmol，207.15 μL)於 DMF (3 mL)中之溶液中分批添加 HATU (207.21 mg，544.96 μmol)。將混合物在 25℃下攪拌 2 h。將反應混合物倒入水(20 ml)中並用 EtOAc (3*25 ml)萃取。將經合併之有機層用水(3*25ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 EtOAc，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基]乙醯胺(0.3 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 659.2；實測值 660.2；Rt = 0.958 min。

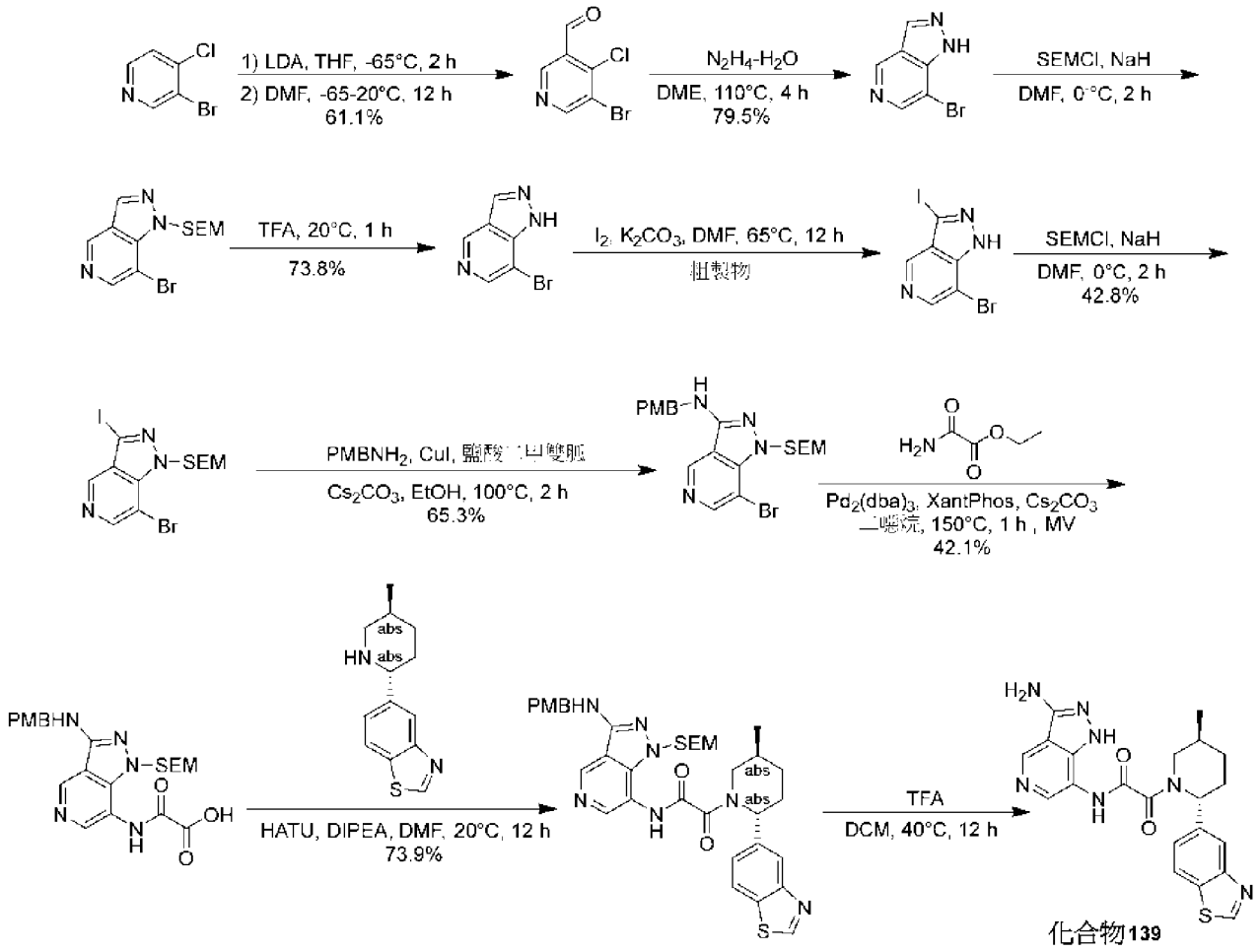
步驟 9：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基)乙醯胺(化合物 165)之合成

【1237】 向經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基]乙醯胺(0.3 g，454.60 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加

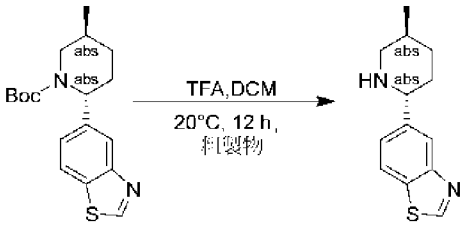
氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (系統 15-15-40% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 目標質量 529.67 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-b*]吡啶-6-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(16 mg，30.21 μmol，6.64%產率)。**化合物 165**：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 – 1.11 (m, 3H), 1.35 – 1.44 (m, 1H), 1.74 – 1.80 (m, 1H), 1.87 – 2.00 (m, 2H), 2.10 – 2.16 (m, 3H), 2.16 – 2.35 (m, 2H), 2.73 – 2.94 (m, 6H), 3.54 – 4.14 (m, 4H), 5.57 – 5.82 (m, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 1H), 7.92 – 8.01 (m, 1H), 8.09 – 8.19 (m, 1H), 8.29 – 8.37 (m, 1H), 8.40 – 8.55 (m, 1H), 8.89 – 8.99 (m, 1H), 11.04 – 11.23 (m, 1H), 12.98 – 13.10 (m, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 529.2；實測值 530.2；Rt = 2.235 min。

實例 115. N-(3-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 139)之合成

流程1



流程2



步驟 1：5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛之合成

【1238】　在-65℃下在氮氣下向 LDA (2 M，18 mL)於 THF (50 mL)中之混合物中逐滴添加於 THF (50 mL)中之 3-溴-4-氯-吡啶(5 g，25.9 mmol)。將混合物在-65℃下攪拌 2 小時。在-65℃下添加 N,N-二甲基甲醯胺(2.50 mL，32.3 mmol)並將反應物在 20℃下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加 NH_4Cl 水溶液(100 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液

(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；40 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~30%，流速 =30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈黃色固體之 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(3.5 g，61.1%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.9，實測值 221.9。

步驟 2：7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【1239】 向 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(3.5 g，0.01589 mol)於 DME (10 mL)中之溶液中添加肼;水合物(5.14 g，87.2 mmol，85%純度)。將混合物在 110°C下攪拌 4 小時。將所得混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(2.5 g，79.5%產率)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟 3：2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷之合成

【1240】 在 0°C下向 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(2 g，10.10 mmol)於 DMF (9.00 mL)中之混合物中緩慢添加 NaH (760 mg，19.0 mmol，60%純度)達 10 min，然後逐滴添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(2.00 mL，11.3 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(100 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL * 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；25 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~50%，流速 =30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈棕色油狀物之 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1.5 g)及呈棕色油狀物之 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.5 g)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.04 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 3.63 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 0.84 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), -0.10 (s, 9 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 328.0，

實測值 328.0。

步驟 4：7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【1241】 將 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1 g，3.05 mmol)及 TFA (4 mL)之混合物在 20℃下攪拌 1 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(700 mg，73.9%產率，TFA)。

步驟 5：7-溴-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【1242】 向 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(700 mg，3.53 mmol)、K_2CO_3 (1.47 g，10.6 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 I_2 (1.40 g，5.52 mmol)。將混合物在 65℃下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(30 mL)來淬滅並用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 7-溴-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1 g，粗製物)。

步驟 6：2-[(7-溴-3-碘-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷之合成

【1243】 在 0℃下向 7-溴-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1 g，3.09 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 NaH (200 mg，5.00 mmol，60wt%於礦物油中)。將混合物在 0℃下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL * 2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；20 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~30%，流速 =30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈黃色固體之 2-[(7-溴-3-碘-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(600 mg，42.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 3.65 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 0.84 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), -0.14 - -0.05 (m, 9 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算

值 455.9，實測值 455.9。

步驟 7：7-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺之合成

【1244】 向 2-[(7-溴-3-碘-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(600 mg，1.32 mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(240 mg，1.75 mmol)、Cs_2CO_3 (900 mg，2.76 mmol)、3-脒基-1,1-二甲基-胍;鹽酸鹽(90 mg，0.543 mmol)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 CuI (60 mg，0.315 mmol)。將所得混合物密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在 100°C下在 N_2 下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(100 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL * 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~30%，流速 =30 mL/min，254 nm)純化該殘餘物，得到呈黃色油狀物之 7-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺(400 mg，65.3%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 465.1，實測值 465.0。

步驟 8：2-[[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]-2-側氧基-乙酸之合成

【1245】 向 7-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺(350 mg，0.755 mmol)、2-胺基-2-側氧基-乙酸乙酯(170 mg，1.45 mmol)、XantPhos (105 mg，0.181 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (70 mg，0.076 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (700 mg，2.15 mmol)。將所得混合物在真空下除氣且用氮氣吹掃三次並密封，然後在微波下在 150°C下攪拌 1 小時。將所得混合物藉由添加水(30 mL)來淬滅並用 EtOAc (30 mL * 3)萃取。將該水溶液用 2M HCl 水溶液調節至 pH=4 並用 DCM (40 mL * 3)萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾

並在減壓下濃縮。藉由急速層析(Biotage®，管柱：SepaFlash® Sphercial C18，40 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.05%NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0~35%，30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 2-[[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]-2-側氧基-乙酸(150 mg，42.1%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 472.2，實測值 472.2。

步驟 9：5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-之合成

【1246】 向 rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(100 mg，301 μmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 TFA (500 μL，6.49 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 12 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之 5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(80 mg，粗製物，TFA)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 233.1，實測值 233.0。

步驟 10：[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基] 2-[[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]-2-側氧基-乙酸酯之合成

【1247】 向 2-[[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]-2-側氧基-乙酸(100 mg，0.212 mol)、5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(75 mg，0.217 mmol，TFA)、HATU (150 mg，0.395 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(300 μL，1.72 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(30 mL)來淬滅並用 EtOAc (30 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(30 mL * 2)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；12 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~80%，流速 =30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基] 2-[[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三

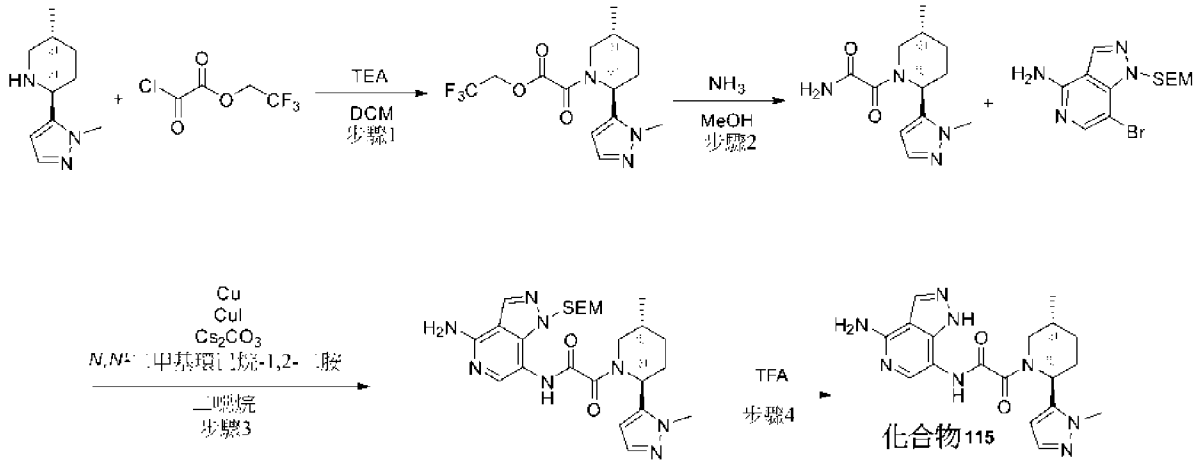
甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]-2-側氧基-乙酸酯(110 mg，73.9%產率)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 686.3，實測值 686.3。

步驟 11：N-(3-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺((化合物 139)之合成

【1248】 向 N-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(120mg，0.175 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (2 mL，0.0259 mol)。將混合物在 40°C下攪拌 12 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm；流動相 A：具有 NH_4HCO_3(v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 9.5 min 內 28%至 58%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：30 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化該殘餘物，得到粗產物，藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：ACE5 C18AR Gemini C18 150 × 30 mm × 5μm；流動相 A：具有 FA (v%)之 H_2O；流動相 B：MeCN；梯度：在 8.5 min 內 20%至 50%之 B，保持 100% B 達 2 min；流速：30 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化該粗產物，得到呈黃色固體之 N-(3-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(10 mg，13.1%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.19 - 9.35 (m, 1 H), 8.74 - 8.94 (m, 1 H), 8.32 - 8.59 (m, 1 H), 8.04 - 8.26 (m, 2 H), 7.55 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.58 - 6.04 (m, 1 H), 3.87 - 4.23 (m, 1 H), 3.38 - 3.58 (m, 1 H), 2.38 (br s, 2 H), 1.83 - 2.12 (m, 2 H), 1.28 - 1.55 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.1，實測值 436.1；HPLC：254nm 下 99.52%；SFC：97.56%ee。

實例 116.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-(rac-(2S,5R)-5-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 115)之合成



【1249】　5-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)哌啶之合成係由以下程序給出。在0°C下將硼氫化鈉(725.67 mg，19.18 mmol，678.20 uL)一次性添加到經攪拌之 3-甲基-6-(2-甲基吡唑-3-基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.7 g，9.59 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(20 ml)稀釋並用二氯甲烷(2*40 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色油狀物之 5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)哌啶(1.3 g，7.25 mmol，75.61%產率)，其直接用於下一步驟中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.14 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)。

LCMS(ESI): [M+1] m/z：計算值 179.2；實測值 180.2；Rt = 0.749 min。

步驟 1：2-(*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.43 g (66.08%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 333.2；實測值 334.2；Rt = 1.301 min。

步驟 2：2-(*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯

胺之合成

【1250】 將 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.43 g，1.29 mmol)溶解於 MeOH/NH_3 (20 mL)中並在 20°C下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體之 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，1.20 mmol，92.91%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 250.2；實測值 251.2；Rt = 0.670 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1251】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：110 mg (17.90%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 10-50% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN+FA)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 512.2；實測值 513.2；Rt = 1.277 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 115)之合成

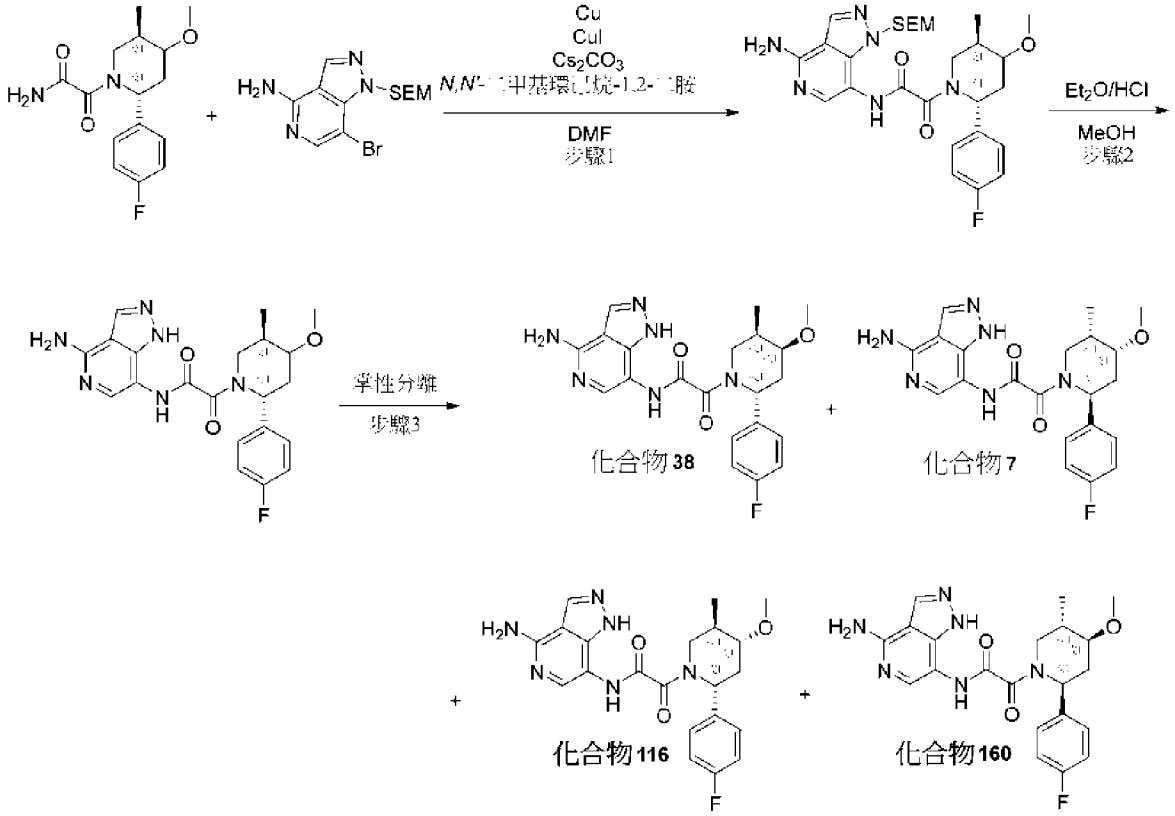
【1252】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.11 g，214.56 μmol)溶解於 TFA (733.94 mg，6.44 mmol，495.91 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 30-65% MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH+NH_3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.0316 g，82.63 μmol，38.51%產率)。

化合物 115：

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 5.69 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 10.47 (m, 1H), 12.75 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 382.2；實測值 383.2；Rt = 1.634 min。

實例 117. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-(2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 38、化合物 7、化合物 160 及化合物 116)之合成



【1253】 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成係由中間物 47 給出。

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1254】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：322 mg (29.22%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-60% MeCN+FA

30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 556.2；實測值 557.2；Rt = 1.130 min。

步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1255】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5R*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.322 g，496.34 μmol，2HCOOH)溶解於 MeOH (4 mL)中，然後將 Et_2O (HCl) (4 mL)添加到所得混合物中並在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 30-60% MeCN+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeCN+NH_3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2R,5R*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.117 g，274.36 μmol，55.28%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 0.781 min。

步驟 3：掌性分離(化合物 38、化合物 7、化合物 160 及化合物 116)

【1256】 對外消旋 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(117 mg，274.36 μmol)進行掌性分離(Chiralcel OJ-H (250*30，5 mkm)，己烷-IPA-MeOH，75-15-15，30ml/min)，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,4S,5R*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.022 g，51.59 μmol，18.80%產率) (RT=23.74 min)、*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2S,4R,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.028 g，65.66 μmol，23.93%產率) (RT=43.22 min)、*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,4R,5R*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(RT=29.31 min)及 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2S,4S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺

(RT=80.94 min)。

【1257】　在分析條件(管柱：OD-H，己烷-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 7 之保留時間 11.30 min，化合物 38 之保留時間 19.61 min，化合物 116 之保留時間 14.39 min 且化合物 160 之保留時間 50.36 min。

化合物 38：保留時間：19.61 min

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.723 min。

化合物 7：保留時間：11.30 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 – 1.05 (m, 3H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.19 – 2.26 (m, 1H), 2.89 – 3.09 (m, 3H), 3.12 – 3.20 (m, 1H), 3.57 – 3.69 (m, 1H), 3.70 – 3.92 (m, 1H), 3.95 – 5.15 (m, 1H), 5.34 – 6.31 (m, 1H), 6.60 – 6.83 (m, 2H), 6.95 – 7.11 (m, 1H), 7.13 – 7.19 (m, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.45 – 7.77 (m, 1H), 8.07 – 8.27 (m, 1H), 9.46 – 10.56 (m, 1H), 12.51 – 13.44 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.718 min。

化合物 116：保留時間：14.39 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 0.98 (m, 3H), 1.77 – 2.08 (m, 1H), 2.09 – 2.37 (m, 1H), 3.00 – 3.23 (m, 4H), 3.59 – 3.70 (m, 1H), 3.82 – 4.00 (m, 1H), 4.23 – 5.16 (m, 1H), 5.36 – 6.34 (m, 1H), 6.66 – 7.06 (m, 2H), 7.15 – 7.33 (m, 2H), 7.35 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.78 (m, 1H), 8.04 – 8.29 (m, 1H), 9.54 – 10.72 (m, 1H), 12.51 – 13.48 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.787 min。

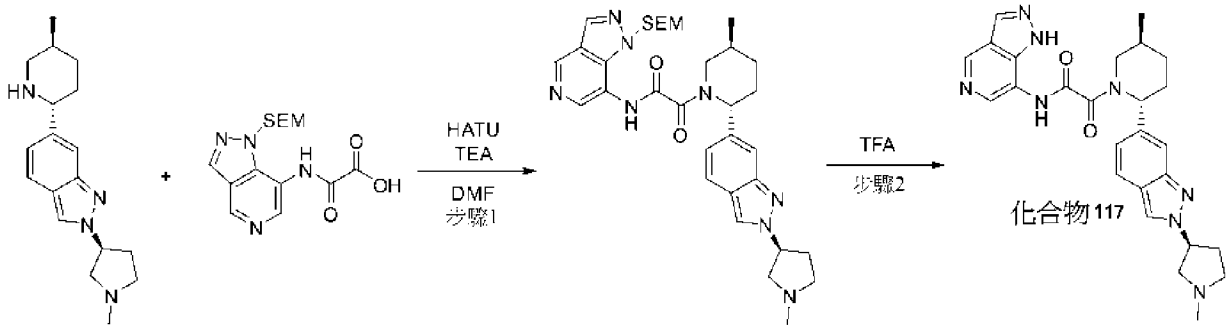
化合物 160：保留時間：50.36 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 1.04 (m, 3H), 1.79 – 2.08 (m, 1H), 2.10 – 2.36 (m, 1H), 2.90 – 3.22 (m, 4H), 3.42 – 3.66 (m, 1H), 3.71 – 4.01 (m, 1H), 4.19 – 5.16 (m, 1H), 5.31 – 6.38 (m, 1H), 6.60 – 6.91 (m, 2H), 7.02 – 7.28 (m, 2H), 7.27 –

7.45 (m, 2H), 7.46 – 7.76 (m, 1H), 8.07 – 8.27 (m, 1H), 9.43 – 10.65 (m, 1H), 12.32 – 13.70 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 426.2；實測值 427.2；Rt = 1.785 min。

實例 118.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*S*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺 化合物 117 之合成



【1258】　6-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-((S)-1-甲基吡咯啶-3-基)-2H-吲唑之合成係藉由一般程序流程 S7 步驟 3 製備。產率：234 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 298.2；實測值 299.2；Rt = 0.433 min。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*S*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1259】　藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備。產率：65.4 mg (31.64%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-60% MeCN+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 616.2；實測值 617.2；Rt = 1.043 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*S*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 117)之合成

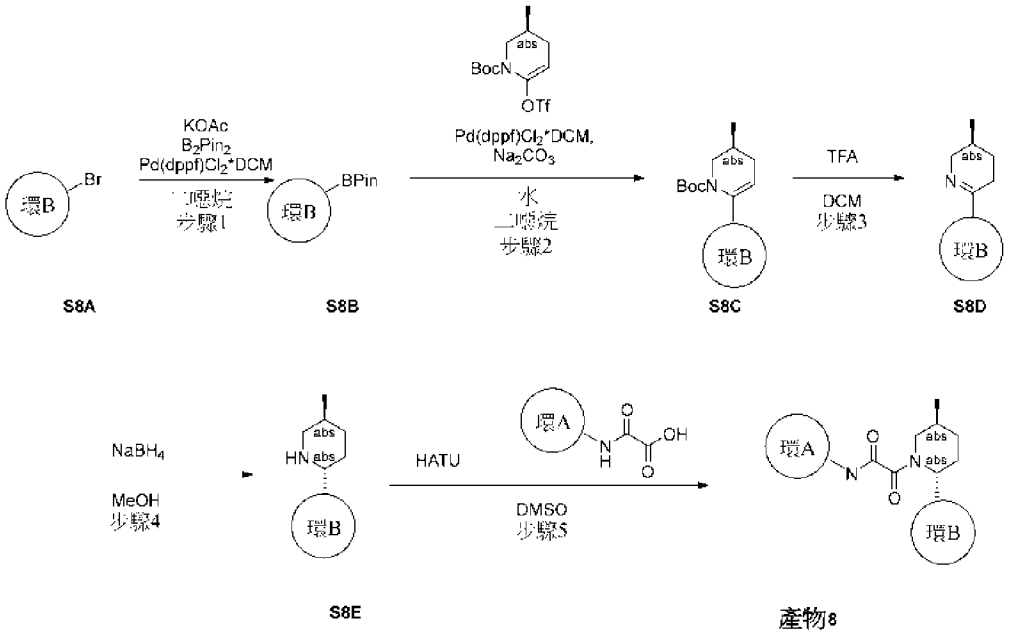
【1260】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3S*)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-6-

基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(52.6 mg，85.28 μmol)溶解於 TFA (1 mL)中並攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (2-10 min 30-60 MeCN+NH_3 30 ml/min)純化，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3S*)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(18.8 mg，38.64 μmol，45.31%產率)。

化合物 117：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 – 1.11 (m, 3H), 1.30 – 1.44 (m, 1H), 1.74 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.99 (m, 1H), 2.08 – 2.23 (m, 2H), 2.27 – 2.33 (m, 4H), 2.42 – 2.45 (m, 1H), 2.54 – 2.58 (m, 1H), 2.70 – 3.03 (m, 4H), 3.70 – 4.14 (m, 1H), 5.12 – 5.24 (m, 1H), 5.46 – 5.82 (m, 1H), 6.95 – 7.10 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 – 7.75 (m, 1H), 8.29 – 8.60 (m, 3H), 8.88 – 9.01 (m, 1H), 11.03 – 11.27 (m, 1H), 12.93 – 13.29 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 486.2；實測值 487.2；Rt = 1.743 min。

一般流程 S8



步驟 1：S8B 之合成

【1261】　將 **S8A** (1 eq)、B_2Pin_2 (1.1 eq)及 KOAc (2 eq)混合於二噁烷中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加

Pd(dppf)Cl_2*DCM (0.05 eq)。將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 14 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷洗滌兩次。蒸發溶劑，得到 **S8B**。

步驟 2：S8C 之合成

【1262】 將 **S8B** (1 eq)、(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 eq)、碳酸鈉(3 eq)一起混合於二噁烷-水混合物(3:1)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl_2*DCM (819.86 mg，1.00 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌隔夜，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE 稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (5*50 ml)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到 **S8C**。

步驟 3：S8D 之合成

【1263】 將 **S8C** (1.0 當量)於 TFA (50.0 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將碎冰(10 g)添加到殘餘物中，並將所得混合物用 10%碳酸鉀水溶液鹼化至 pH 10 並用 DCM (2*100.0 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到 **S8D**。

步驟 4：S8E 之合成

【1264】 將 **S8D** (1 eq)溶解於 MeOH 中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 0°C。將硼氫化鈉(2 eq)分批添加到先前溶液中。在添加完成後，使反應混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。將水添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將殘餘物用水稀釋並將所得混合物用 DCM 萃取兩次，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得 **S8E**。

步驟 5A：產物 8 之合成

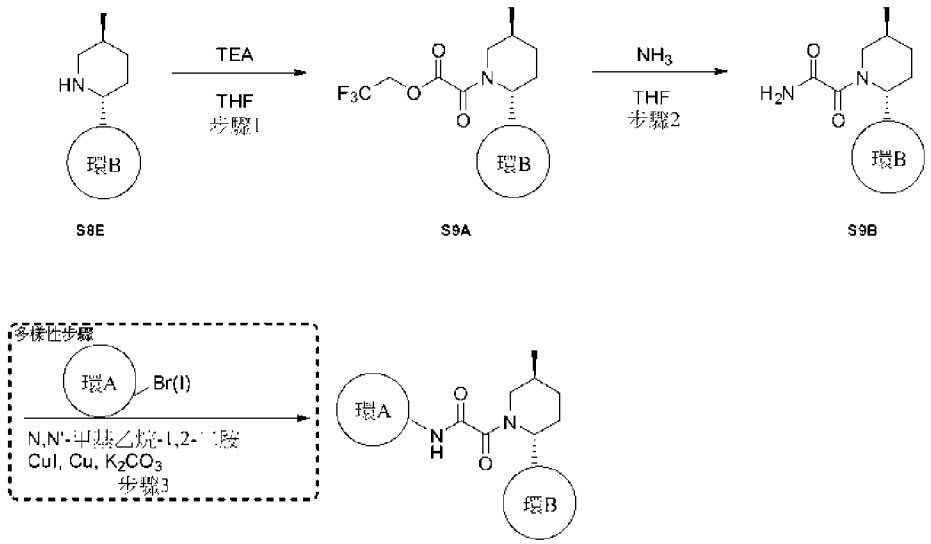
【1265】 **將 S8E** (1 eq)、草醯胺酸(1 eq)及 TEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)一起混合於 DMF 中。向其中添加 HATU (1.5 eq)並將所得混合

物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得**產物 8**

步驟 5B：產物 8 之合成

【1266】　將 DIPEA (若使用胺鹽，則對於每一酸當量 2.5 eq+1.0 eq)添加到相應胺或其鹽(**S8E**) (1 eq)及草醯胺酸(1 eq)於 DMF 中之溶液中。將所得混合物攪拌 5 min，隨後添加 HATU (1.1 eq)於 DMF 中之溶液。然後，將反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。在藉由 LCMS 監測到反應完成後，在減壓下濃縮所得懸浮液。對所獲得之濾液進行HPLC (Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 管柱且以 H_2O-MeOH 作為流動相)，得到純產物(**產物 8**)。

一般流程 S9



步驟 1：S9A 之合成

【1267】　***S8E** 描述於流程 S8 中。*

【1268】　將 S8E (1 eq)及 TEA (1.1 eq)溶解於 THF 中並冷卻至 0°C，隨後在 Ar 下逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 eq)並將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h 且在減壓下蒸發，得到 S9A，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 2：S9B 之合成

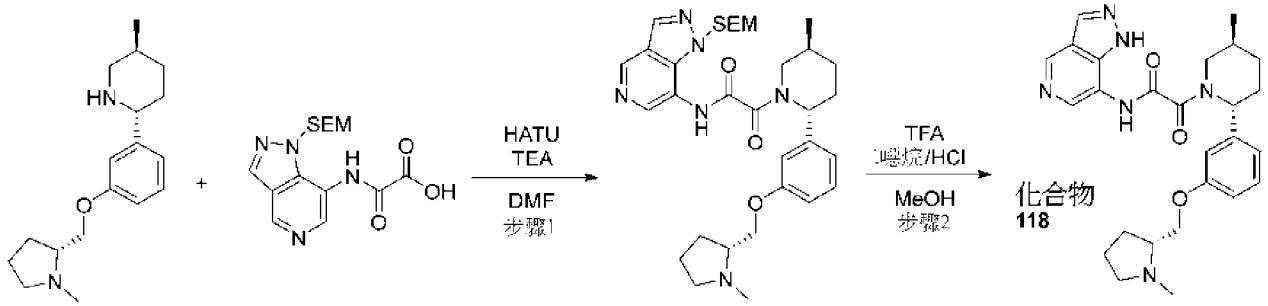
【1269】　在 0°C下向 S9A (1 eq)於 THF (10 mL)中之溶液中鼓泡氨(1 eq)達 10

min。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 18 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 S9B，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 3A：產物 9 之合成

【1270】　在氬氣下將 S9B (1 eq)、RingABr (1.1 eq)、Cu (1 eq)、CuI (1 eq)、Cs_2CO_3 (1.5 eq)及 *N,N*-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.5 eq)混合於二噁烷中，並然後在小瓶中在 95℃下隔夜攪拌達 24 h。藉由 HPLC 純化殘餘物，獲得純產物(產物 9)。

實例 119.　2-((2R,5S)-5-甲基-2-(3-(((R)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 118)之合成



【1271】　(2R,5S)-5-甲基-2-(3-(((R)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)哌啶之合成係藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：921 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 288.2；實測值 289.2；Rt = 0.675 min。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(((*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1272】　藉由一般程序流程 S8 步驟 5A 製備。產率：38.3 mg (8.67%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 40-65% MeOH+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

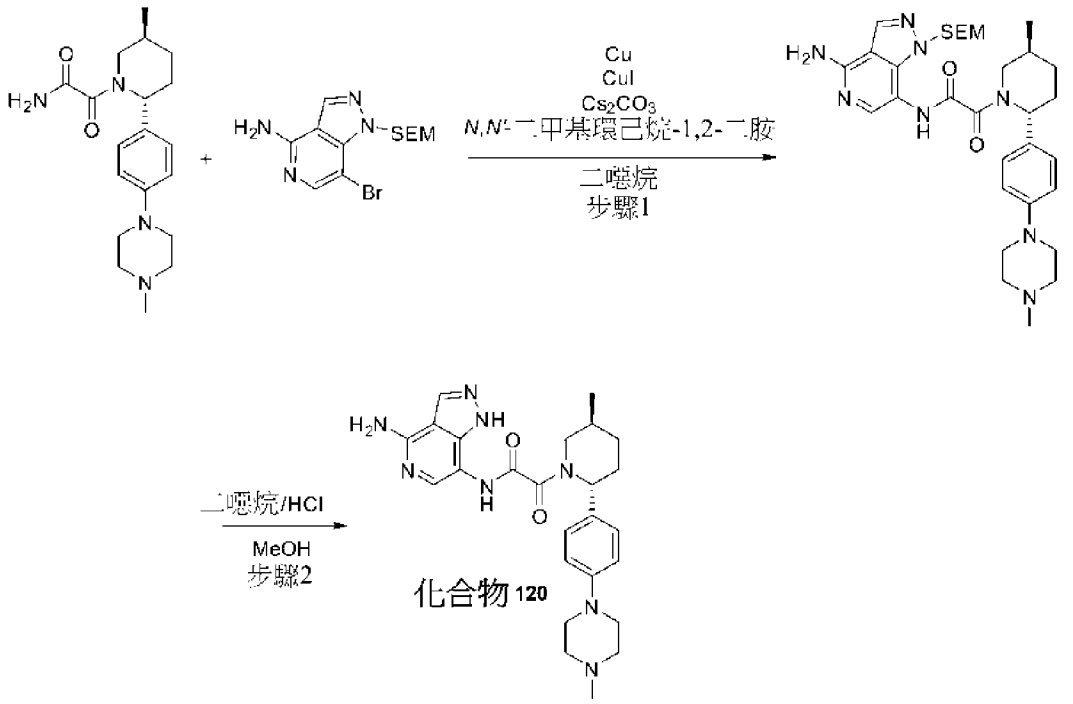
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 606.2；實測值 607.2；Rt = 1.247 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(((*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 118)之合成

【1273】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[[(*2R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]苯基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(38.3 mg，63.11 μmol)溶解於 MeOH (3.94 mL)中並向其中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(736.39 mg，20.20 mmol，920.49 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 TFA (215.90 mg，1.89 mmol，145.88 μL)中並攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (0-80% MeOH+NH_3 30 ml/min)純化，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[[(*2R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(12.4 mg，26.02 μmol，41.23%產率)。

化合物 118：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 – 1.07 (m, 3H), 1.29 – 1.41 (m, 1H), 1.53 – 1.60 (m, 1H), 1.64 – 1.68 (m, 2H), 1.84 – 1.96 (m, 2H), 2.05 – 2.23 (m, 3H), 2.30 – 2.34 (m, 3H), 2.80 – 2.98 (m, 2H), 3.10 – 3.15 (m, 2H), 3.74 – 4.14 (m, 3H), 5.37 – 5.64 (m, 1H), 6.80 – 6.97 (m, 3H), 7.22 – 7.37 (m, 1H), 8.26 – 8.36 (m, 1H), 8.42 – 8.54 (m, 1H), 8.85 – 8.98 (m, 1H), 11.12 (br s, 1H), 13.07 (br s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 476.2；實測值 477.2；Rt = 0.782 min。

實例 120. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 120)



【1274】 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係 藉由一般程序 S1 步驟 4B 製備。

產率：0.6 g (49.64%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 345.2；Rt = 0.754 min。

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1275】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：144 mg (27.25%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 20-20-70% 水-MeCN+0.1% NH_4OH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 606.2；實測值 607.2；Rt = 0.962 min。

步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 120)之合成

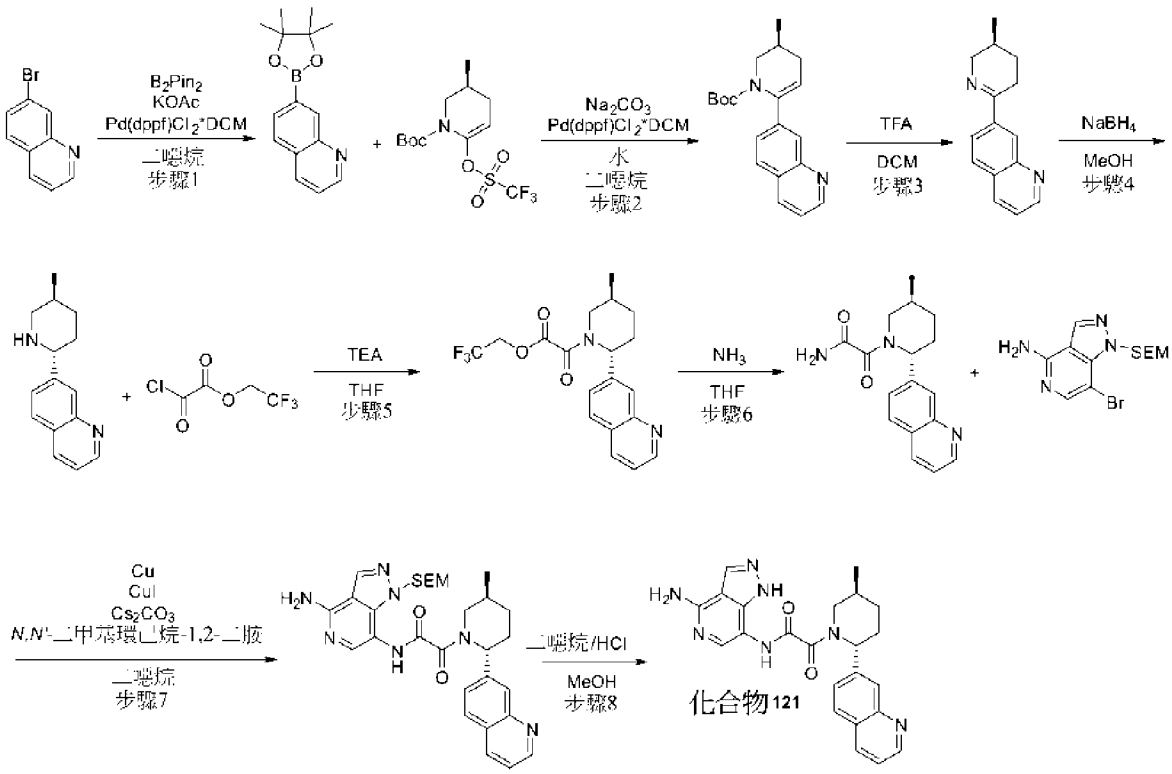
【1276】 向經攪拌之 *N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側

氧基乙醯胺(144 mg，237.30 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (系統 0-0-25% 0-1-6min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min MeCN) 目標質量 476 管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um)純化，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(9.5 mg，16.21 μmol，6.83%產率，3HCl)。

化合物 120：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.66 – 1.03 (m, 3H), 1.06 – 1.27 (m, 1H), 1.28 – 1.53 (m, 1H), 1.56 – 2.07 (m, 3H), 2.08 – 2.29 (m, 4H), 2.41 – 2.45 (m, 4H), 3.04 – 3.13 (m, 4H), 3.66 – 4.23 (m, 1H), 4.87 – 5.64 (m, 1H), 6.07 – 7.32 (m, 6H), 7.49 – 7.77 (m, 1H), 8.14 – 8.26 (m, 1H), 9.55 – 10.51 (m, 1H), 12.56 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 476.2；實測值 477.2；Rt = 1.525 min。

實例 121.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 121)之合成



步驟 1：7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉之合成

【1277】　藉由一般程序流程 S8 步驟 1 製備。產率：3.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 255.2；實測值 256.2；Rt = 1.051 min。

步驟 2：(*S*)-3-甲基-6-(喹啉-7-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1278】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：4.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 324.2；實測值 325.2；Rt = 3.513 min。

步驟 3：(*S*)-7-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)喹啉之合成

【1279】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 225.2；Rt = 0.765 min。

步驟 4：7-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)喹啉之合成

【1280】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：2.3 g (75.98%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 226.2；實測值 227.2；Rt = 0.760 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1281】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 380.2；實測值 381.2；Rt = 1.221 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1282】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：0.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 297.2；實測值 298.2；Rt = 1.815 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1283】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：0.47 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 559.2；實測值 560.2；Rt = 3.398 min。

步驟 8：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 121)之合成

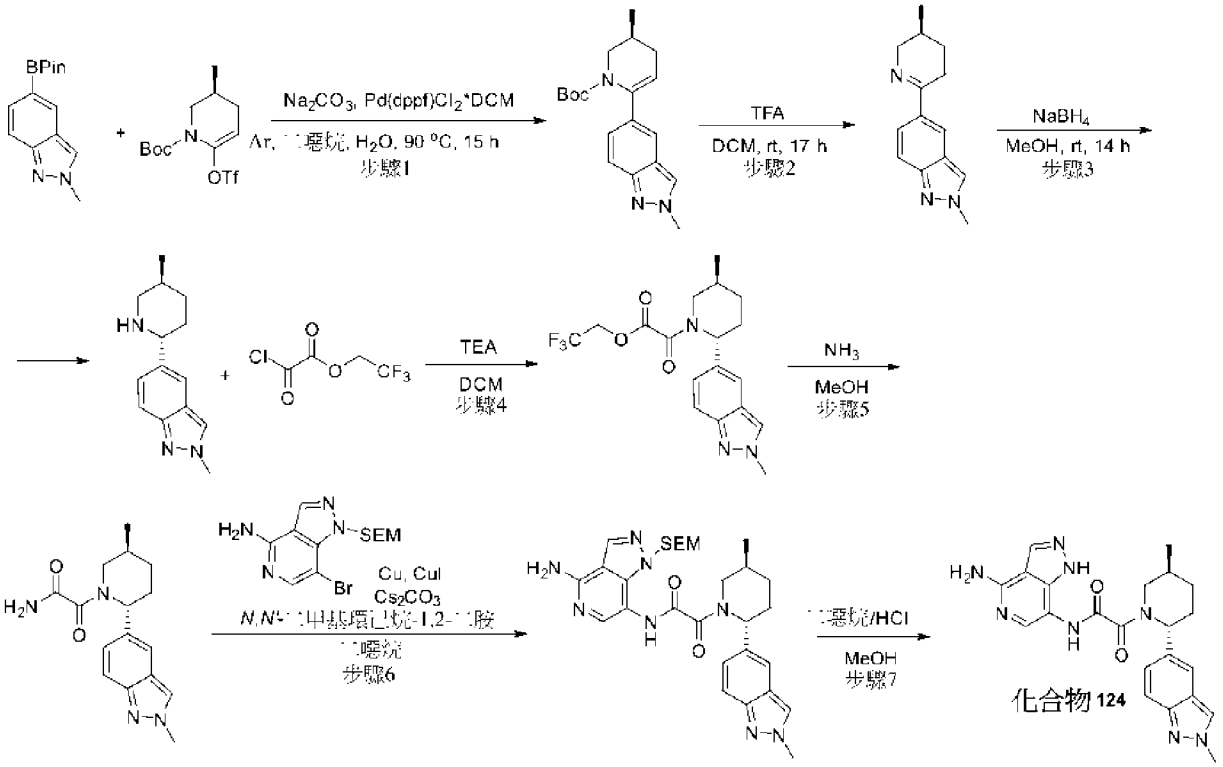
【1284】　將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(6.12 g，167.94 mmol，7.65 mL)添加到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.94 g，1.68 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中並在 25°C下攪拌 14 h。將反應混合物濃縮，用 IPA (10 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)及 MTBE (10 mL)洗滌並藉由 HPLC (管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um；流動相：10-35% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)及掌性 HPLC 純化所得棕色固體，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.162 g，377.21 μmol，22.46%產率)。

化合物 121：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 – 1.10 (m, 3H), 1.36 – 1.63 (m, 1H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.86 – 1.97 (m, 1H), 2.13 – 2.44 (m, 2H), 2.64 – 3.25 (m, 1H), 3.48 – 4.19 (m, 1H), 5.20 – 5.98 (m, 1H), 6.57 – 6.99 (m, 2H), 7.48 – 7.63 (m, 2H), 7.65 – 7.80 (m, 1H), 7.93 – 8.08 (m, 2H), 8.12 – 8.27 (m, 1H), 8.29 – 8.39

(m, 1H), 8.82 – 8.95 (m, 1H), 10.50 – 10.63 (m, 1H), 12.56 – 13.01 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 1.987 min。

實例 122. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 124)之合成



步驟 1：(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1285】 向經攪拌之 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1 g，3.87 mmol)及 (3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，4.34 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(0.9 g，8.49 mmol，355.45 µL)。將所得懸浮液在 50°C下用氬氣除氣 0.5 h。添加 Pd(dppf)Cl2 (0.15 g，183.69 µmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，將粗產物溶解於 CHCl3 中。將混合物經 Na2SO4 乾燥，過濾並蒸發濾液。反應係成功的。分離所需產物(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.9 g，2.75 mmol，70.95%產率)。

步驟 2：2-甲基-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1286】 使經攪拌之(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(0.9 g，2.75 mmol)於 MeOH (10 mL)及二噁烷/HCl (5 mL)中之溶液在25℃下攪拌 16h。完成後，蒸發反應混合物，將粗產物用水(20 mL)淬滅並藉由NaHCO3 中和至 pH=8。將水相用 CHCl3 (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。分離所需產物 2-甲基-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.6 g，2.64 mmol，96.03%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.3；實測值 228.4；Rt = 0.775 min。

步驟 3：2-甲基-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1287】 在 5℃下向經攪拌之 2-甲基-5-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.6 g，2.64 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.15 g，3.96 mmol，139.66 μL)。將所得反應混合物在 25℃下攪拌 16h。完成後，將反應混合物蒸發，用水(20 mL)淬滅。將水相用 CHCl3 (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。分離所需產物 2-甲基-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.6 g，2.62 mmol，99.12%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.2；實測值 230.2；Rt = 0.793 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1288】 在 5℃下向 2-甲基-5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.6 g，2.62 mmol)及三乙胺(508.20 mg，5.02 mmol，0.7 mL)於 CHCl3 (15 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.6 g，3.15 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫並在 25℃下攪拌 16 h。16 h 後，將反應混合物用水(20 ml)淬滅並用CHCl3 (2*10 ml)萃取。將有機層經 Na2SO4 乾燥並在減壓下蒸發。反應係成功的。分離所需產物 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙

酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.35 mmol，89.73%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.1；實測值 384.2；Rt = 1.256 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1289】 向 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.35 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 MeOH/NH3 (10 mL)。將所得反應混合物在室溫下 攪拌 16 h。16 h 後，在減壓下蒸發反應混合物。反應係成功的。分離所需產物 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.7 g，2.33 mmol，99.27%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 300.1；實測值 301.2；Rt = 1.005 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1290】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，499.41 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(0.2 g，582.59 μmol)、碘化銅(I)(0.1 g，525.07 μmol，17.79 μL)、Cu (0.03 g，472.07 μmol)及碳酸銫(0.3 g，920.75 μmol)一起混合於二噁烷(5 mL)中。將所得懸浮液在 25℃下用氬氣除氣 0.1 h。向其中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(158.00 mg，1.11 mmol，0.2 mL)並將所得混合物在 90℃下攪拌 16h。完成後，將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮。藉由反相 HPLC 層析(裝置(流動相，管柱)：系統 40-90% 0-5min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇) 目標質量 562.75 管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um)純化所獲得之粗產物，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(79 mg，140.39 μmol，28.11%產率)。反應係成功的。分離所需產物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲

基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(79 mg，140.39 μmol，28.11%產率)。

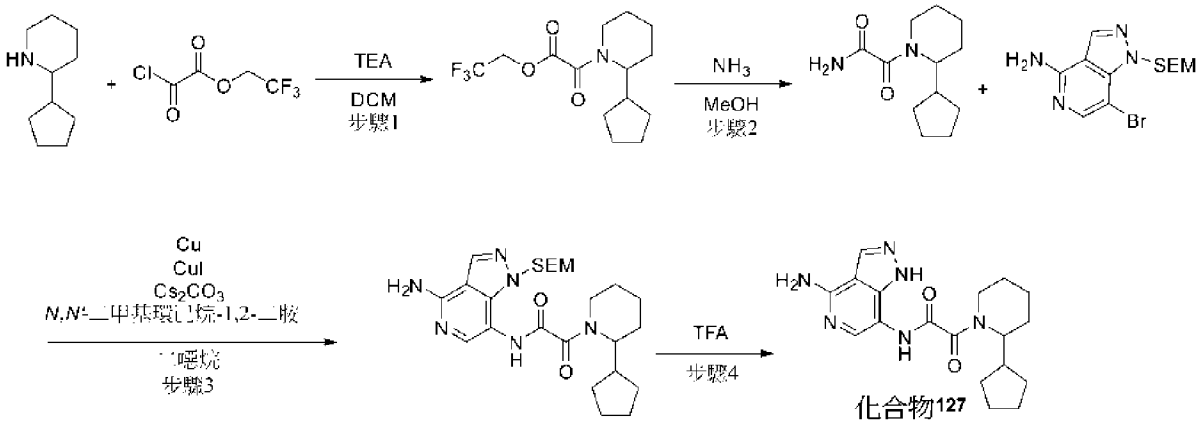
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 562.3；實測值 563.4；Rt = 1.224 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 124)之合成

【1291】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，499.41 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(0.2 g，582.59 μmol)、碘化銅(I)(0.1 g，525.07 μmol，17.79 μL)、Cu (0.03 g，472.07 μmol)及碳酸銫(0.3 g，920.75 μmol)一起混合於二噁烷(5 mL)中。將所得懸浮液在25℃下用氬氣除氣 0.1 h。向其中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(158.00 mg，1.11 mmol，0.2 mL)並將所得混合物在 90℃下攪拌 16h。完成後，將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮。藉由反相 HPLC 層析(裝置(流動相，管柱)：系統 40-90% 0-5min H2O/MeOH/0.1%NH4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇) 目標質量 562.75 管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um)純化所獲得之粗產物，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(79 mg，140.39 μmol，28.11%產率)。反應係成功的。分離所需產物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(79 mg，140.39 μmol，28.11%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 432.2；實測值 433.2；Rt = 2.253 min。

實例 123. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-(2-環戊基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 127)之合成



步驟 1：2-(2-環戊基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1292】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：1.07 g 粗製物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.69 (m, 9H), 2.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.35(m, 1H), 4.66 (m, 2H)。

步驟 2：2-(2-環戊基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成(

【1293】　將 2-(2-環戊基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.07 g，3.48 mmol)溶解於 MeOH/NH_3 (40 mL)中並在 20°C下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈橙色膠狀物之 2-(2-環戊基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.9 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 225.2；Rt = 0.909 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-環戊基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1294】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：92 mg (21.20%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 10-50% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN+FA)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 486.2；實測值 487.2；Rt = 1.438 min。

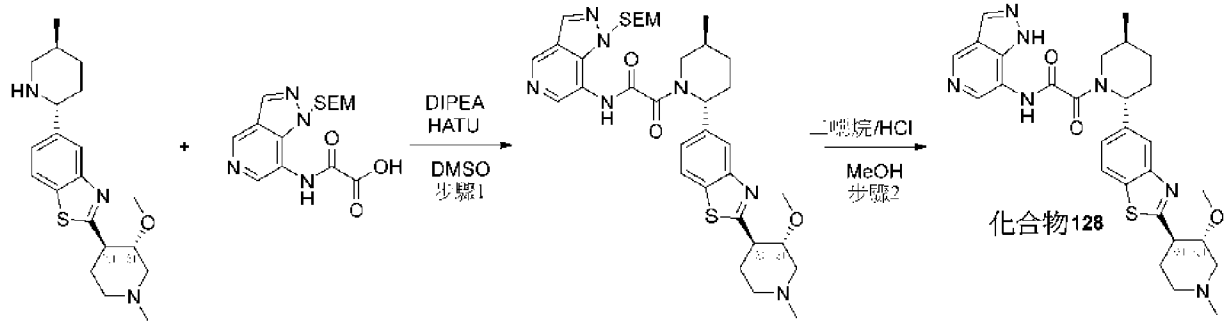
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-環戊基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 127)之合成

【1295】　將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-(2-環戊基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.092 g，189.04 μmol)溶解於 TFA (646.63 mg，5.67 mmol，436.91 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 30-65% MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH+NH_3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(2-環戊基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.018 g，50.50 μmol，26.72%產率)。

化合物 127：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.18 (m, 4H), 1.61 (m, 11H), 2.86 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 10.29 (m, 1H), 12.66 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 357.2；Rt = 1.962 min。

實例 124.　2-((2R,5S)-2-(2-(rac-(3S,4R)-3-甲氧基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 128)之合成



【1296】　2-(rac-(3S,4R)-3-甲氧基-1-甲基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：340 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 360.2；Rt = 0.721 min

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(*rac*-(*3S,4R*)-3-甲氧基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并

[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1297】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 製備。產率：98.5 mg (26.11%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-50% MeCN+FA；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 678.2；實測值 679.2；Rt = 1.280 min。

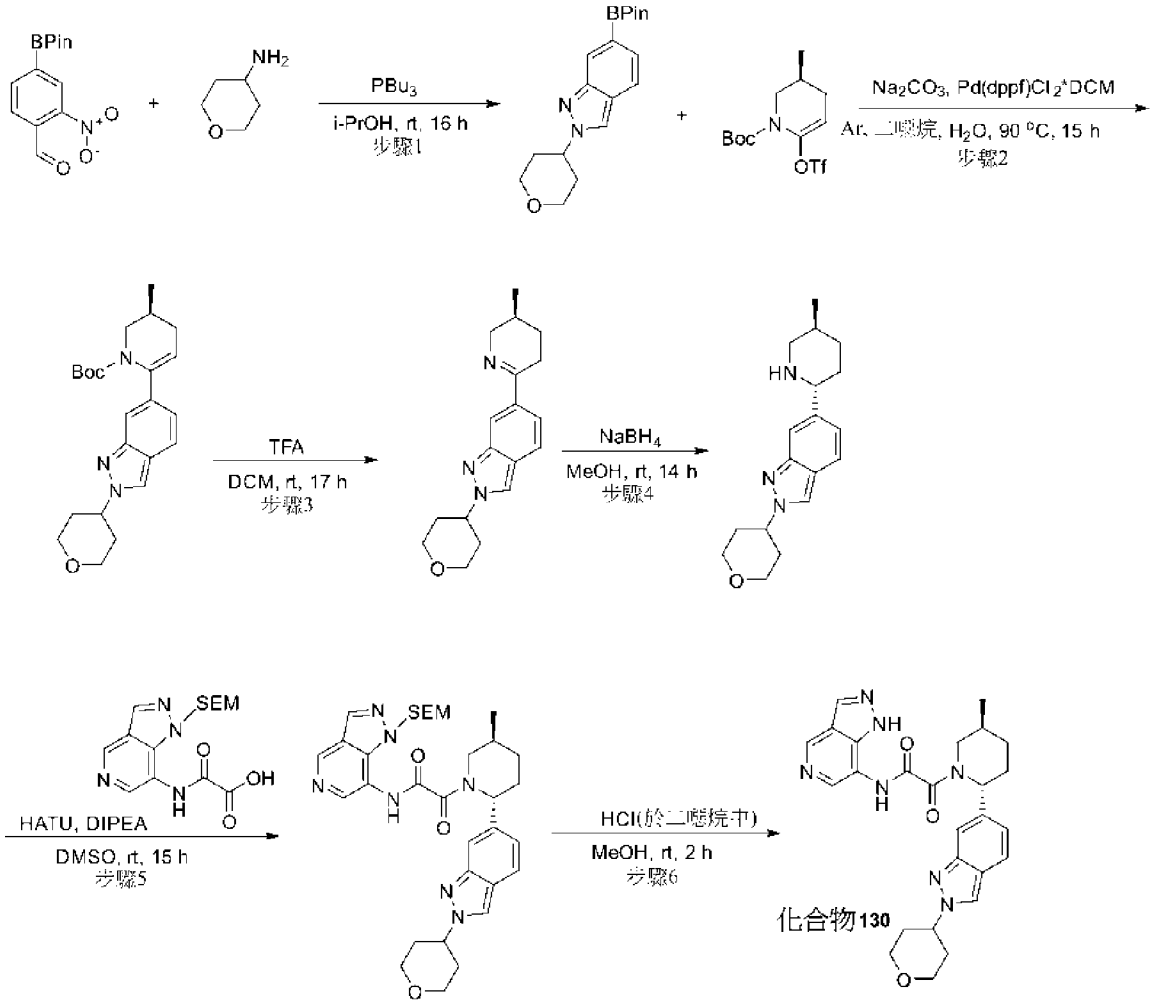
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(*rac*-(*3S,4R*)-3-甲氧基-1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 128)之合成

【1298】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3S,4R*)-3-甲氧基-1-甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(126.08 mg，185.98 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (1 g，3.72 mmol，1 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物。藉由 HPLC 純化粗產物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[*rac*-(*3S,4R*)-3-甲氧基-1-甲基-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.01 g，18.26 μmol，9.82%產率)。

化合物 128：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 – 1.10 (m, 3H), 1.34 – 1.44 (m, 1H), 1.71 – 1.98 (m, 3H), 2.03 – 2.36 (m, 6H), 2.61 – 3.13 (m, 6H), 3.35 – 3.59 (m, 4H), 3.77 – 4.15 (m, 1H), 5.59 – 5.79 (m, 1H), 7.39 – 7.50 (m, 1H), 7.87 – 8.11 (m, 2H), 8.29 – 8.38 (m, 1H), 8.40 – 8.58 (m, 1H), 8.87 – 9.00 (m, 1H), 11.04 – 11.20 (m, 1H), 12.95 – 13.10 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 547.2；實測值 548.2；Rt = 0.702 min。

實例 125.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 130)之合成



步驟 1：2-四氫哌喃-4-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1 製備

FCC 條件：FCC (梯度於己烷中之 EtOAc 為 0%至 100%)

產率：1.64 g (69.39%)

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 328.2；實測值 329.0；Rt = 1.168 min。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：2.07 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 398.2；Rt = 1.352 min。

步驟 3：6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-2-四氫哌喃-4-基-吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 製備

產率：842 mg (54.3%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 297.2；實測值 298.2；Rt = 0.732 min。

步驟 4：6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-四氫哌喃-4-基-吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 (方法 B)製備

產率：832 mg (98.15%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 299.2；實測值 300.2；Rt = 0.854 min。

步驟 5：2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC 條件：2-10 min 30-60 MeOH + 甲酸 30 ml/min

產率：150.4 mg (36.44%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 617.4；實測值 618.4；Rt = 1.353 min。

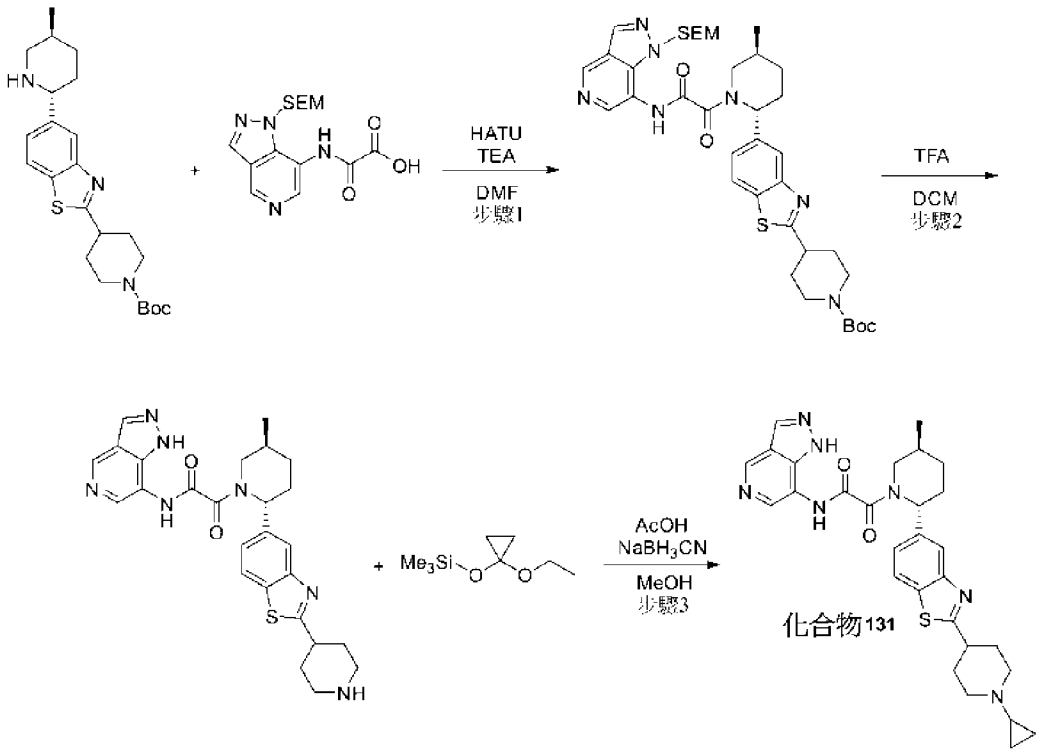
步驟 6：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 130)之合成

【1299】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(150.4 mg，243.44 μmol)溶解於 TFA (1 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (2-10 min 30-60 MeOH+NH3)純化，獲得 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(24.5 mg，50.25 μmol，20.64%產率)及 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫哌喃-4-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(48.5 mg，99.48 μmol，40.86%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.85 – 1.10 (m, 3H), 1.28 – 1.44 (m, 1H), 1.75 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.99 (m, 1H), 2.01 – 2.18 (m, 5H), 2.20 – 2.32 (m, 1H), 2.87 – 2.92 (m, 0.3H), 3.34 – 3.38 (m, 0.7H), 3.45 – 3.54 (m, 2H), 3.76 – 4.14 (m, 3H), 4.68 – 4.81 (m, 1H), 5.43 – 5.82 (m, 1H), 6.97 – 7.13 (m, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 1H), 7.65 – 7.75 (m, 1H), 8.25 – 8.43 (m, 2H), 8.43 – 8.58 (m, 1H), 8.87 – 8.99 (m, 1H), 10.95 – 11.29 (m, 1H), 12.88 – 13.29 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 487.2；實測值 488.4；Rt = 2.223 min。

實例 126.　2-((2R,5S)-2-(2-(1-環丙基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 131)



【1300】　2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由中間物 3 給出。

步驟 1：4-(5-((*2R,5S*)-5-甲基-1-(2-側氧基-2-((1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)胺基)乙醯基)哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1301】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：500 mg (94.37%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 65-65-100%水-MeCN；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 733.2；實測值 734.2；Rt = 1.834 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(啶啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1302】 將三氟乙酸(1.48 g，12.98 mmol，1 mL)添加到 4-[5-[(*2R,5S*)-5-甲基-1-[2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]胺基]乙醯基]-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(500 mg，681.21 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將所得溶液在 20°C下攪拌 15 h。然後，對其進行 HPLC (20-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge BEH C18 100x19mm，5um)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(220 mg，436.84 μmol，64.13%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 503.2；實測值 504.2；Rt = 0.918 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-環丙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 131)之合成

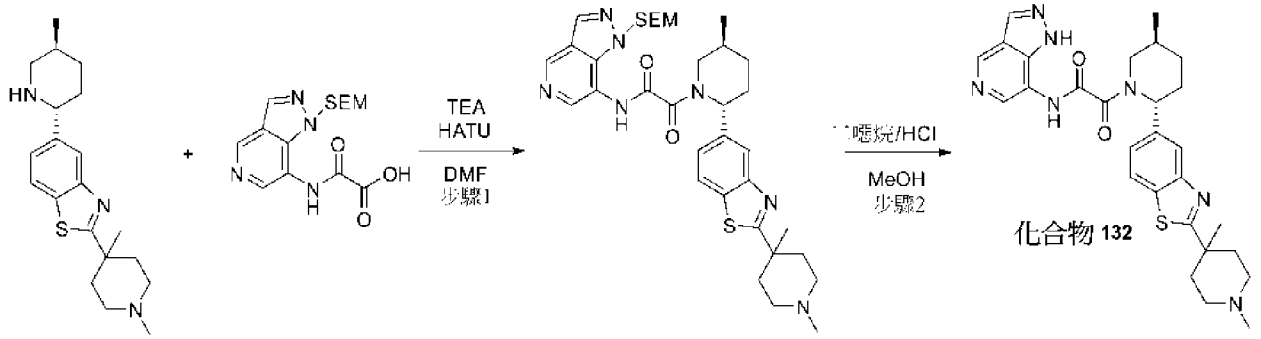
【1303】 將(1-乙氧基環丙氧基)-三甲基-矽烷(102.45 mg，587.75 μmol，118.17 μL)及 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(148 mg，293.87 μmol)溶解於 MeOH (3 mL)中。向其中添加乙酸(35.30 mg，587.75 μmol，33.65 μL)，隨後添加氰基硼氫化鈉(36.94 mg，587.75 μmol)。將所得反應混合物在 50°C下攪拌 12 h。然後，對其進行 HPLC (40-40-80% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速 30 ml/min；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-

基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(112 mg，206.00 μmol，70.10%產率)。

化合物 131：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.30 – 0.41 (m, 4H), 0.73 – 1.22 (m, 4H), 1.34 – 2.34 (m, 10H), 2.88 – 3.13 (m, 4H), 3.77 – 4.11 (m, 2H), 5.58 – 5.75 (m, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 1H), 7.90 – 8.08 (m, 2H), 8.30 – 8.54 (m, 2H), 8.89 – 8.96 (m, 1H), 11 .14 – 11.24 (m, 1H), 13.10 – 13.17 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 543.2；實測值 544.2；Rt = 2.211 min。

實例 127. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 132)



【1304】 2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由中間物 43 給出。

步驟 1：2-((*2R*,5S)-2-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1305】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：0.3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 661.2；實測值 662.2；Rt = 1.247 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 132)之合成

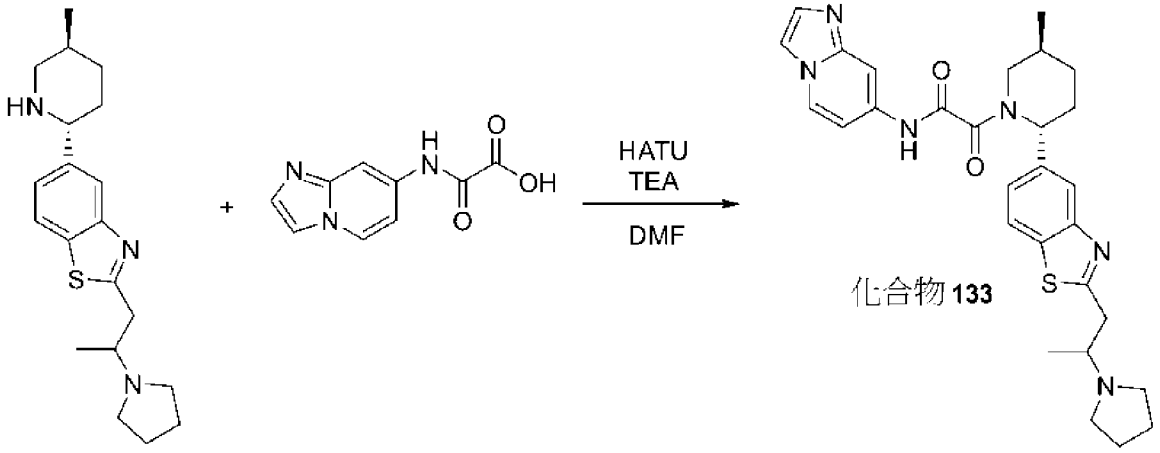
【1306】 向經攪拌之 2-((*2R*,5S)-2-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-

5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(0.3 g，453.22 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 3 天。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (系統 15-15-70% 0-1-6min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速 30 ml/min (裝載泵 4 ml/min MeCN) 目標質量 531 管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um)純化，得到 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(57 mg，107.21 μmol，23.66%產率)。

化合物 132：^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 – 1.08 (m, 3H), 1.33 – 1.42 (m, 4H), 1.75 – 1.96 (m, 5H), 2.08 – 2.37 (m, 9H), 2.90 – 2.92 (m, 1H), 3.79 – 4.12 (m, 2H), 5.59 – 5.75 (m, 1H), 7.40 – 7.44 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.03 – 8.10 (m, 1H), 8.23 – 8.52 (m, 2H), 8.90 – 8.96 (m, 1H), 11.10 – 11.19 (m, 1H), 13.05 – 13.11 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 1.835 min。

實例 128.　*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 133)



化合物 **133**

【1307】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：133 mg (34.44%)。

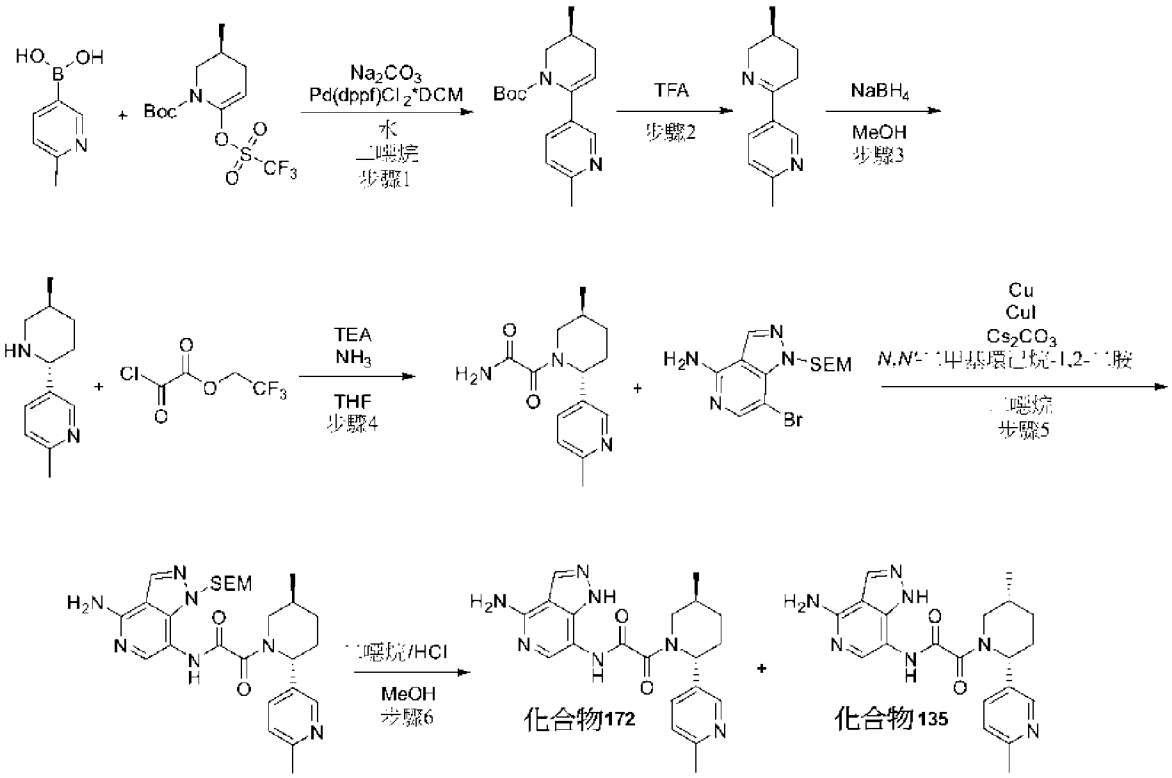
HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1%

NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 133：^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 2.02 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 3.00 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.97 (m, 4H), 8.46 (m, 1H), 11.14 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 530.2；實測值 531.2；Rt = 1.937 min。

實例 129.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(5-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 172、化合物 135)



步驟 1：(*S*)-5,6'-二甲基-5,6-二氫-[2,3'-聯吡啶]-1(*4H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1308】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：2.5 g (50.11%)。

【1309】　**CC 條件：**藉由矽膠使用 DCM/EtOAc 0-100%作為溶析液混合物純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 288.2；實測值 289.2；Rt = 1.079 min。

步驟 2：(*S*)-5,6'-二甲基-3,4,5,6-四氫-2,3'-聯吡啶之合成

【1310】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：1.6 g (98.03%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 188.2；實測值 189.2；Rt = 0.526 min。

步驟 3：2-甲基-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)吡啶之合成

【1311】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：1.5 g (92.76%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 190.2；實測值 191.2；Rt = 0.259 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1312】　在 0℃下在氬氣下向 2-甲基-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.6 g，8.41 mmol)及 TEA (1.70 g，16.82 mmol，2.34 mL)於 THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.40 g，12.61 mmol)。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h。然後在 0℃下將氨(143.20 mg，8.41 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(1.5 g，5.74 mmol，68.27%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 261.2；實測值 262.2；Rt = 0.643 min。

步驟 5：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1313】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：152 mg (26.22%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 40-90%水-MeOH+0.1% NH_4OH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 523.2；實測值 524.2；Rt = 1.100 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(5-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 172、化合物 135)之合成

【1314】　在 21℃下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(152

mg，290.24 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.59 g，4.35 mmol，1.50 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；5-5-30% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到 83 mg 順式/反式異構物之混合物。藉由掌性 HPLC (管柱：CHIRALPAK AD-H (250x20 mm，5 mkm)-II；流動相：己烷:IPA:MeOH:NH_3，60:20:20:0.2；流速：12 ml/min)分離異構物，得到兩個個別異構物化合物 135 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5R*)-5-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(26 mg，66.08 μmol)及化合物 172 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(42 mg，106.75 μmol，36.78%產率)。

【1315】　分析型：化合物 135 之 RT (Chiralpak AD-H (250x4.6 mm，5 mkm)，己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，60:20:20) = 26.67；化合物 172 之 RT (Chiralpak AD-H (250x4.6 mm，5 mkm)，己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，60:20:20) = 40.07。

【1316】　製備型：化合物 135 之 RT (Chiralpak AD-H (250x20 mm，5 mkm)-II；己烷:IPA:MeOH:NH_3，60:20:20:0.2) = 26.33；化合物 172 之 RT (Chiralcel OD-H (250*20 mm，5 mkm)，己烷-IPA-MeOH,70-15-15，13 ml/min) = 41.06。

化合物 172：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.04 (m, 3H), 1.30 – 1.41 (m, 1H), 1.58 – 1.77 (m, 1H), 1.83 – 1.97 (m, 1H), 2.00 – 2.29 (m, 2H), 2.41 – 2.46 (m, 3H), 2.71 – 3.27 (m, 1H), 3.40 – 4.11 (m, 1H), 4.99 – 5.89 (m, 1H), 6.59 – 7.04 (m, 2H), 7.17 – 7.75 (m, 3H), 8.08 – 8.22 (m, 1H), 8.26 – 8.53 (m, 1H), 9.57 – 10.54 (m, 1H), 12.62 – 13.35 (m, 1H)。

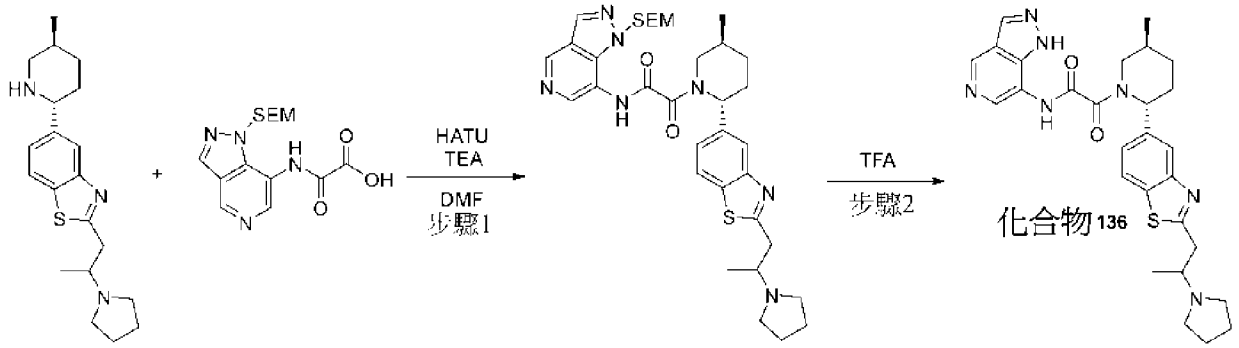
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 393.2；實測值 394.2；Rt = 0.984 min。

化合物 135：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.58 – 0.84 (m, 3H), 1.02 – 1.13

(m, 1H), 1.28 – 2.33 (m, 4H), 2.42 – 2.47 (m, 3H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 3.55 – 4.29 (m, 1H), 5.03 – 5.77 (m, 1H), 6.58 – 6.94 (m, 2H), 6.96 – 7.61 (m, 2H), 7.62 – 7.75 (m, 1H), 8.09 – 8.46 (m, 2H), 9.54 – 10.61 (m, 1H), 12.61 – 13.42 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 393.2；實測值 394.2；Rt = 1.008 min。

實例 130. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 136)



步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1317】 藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：133 mg (27.61%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-100%水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 661.2；實測值 662.2；Rt = 1.093 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 136)之合成

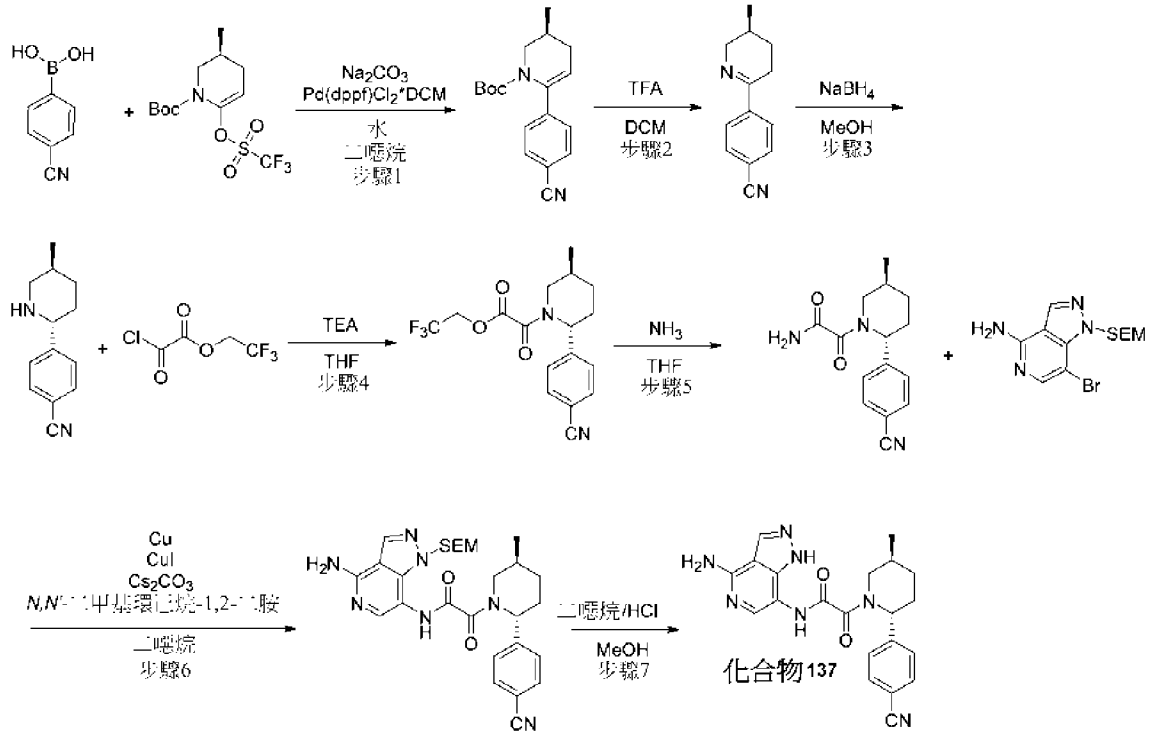
【1318】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基丙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(133 mg，200.93 μmol)於 TFA (4.44 g，38.94 mmol，3 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 12 h。在真空中蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 35-90%

0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH) 目標質量 531.68 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-吡咯啶-1-基丙基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(70 mg，131.66 μmol，65.53%產率)。

化合物 136：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.97 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.15 (m, 1H), 13.08 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 1.949 min。

實例 131.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 137)



步驟 1：(*S*)-6-(4-氰基苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1319】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：1.9 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 198.2；實測值 199.2；Rt = 4.039 min。

步驟 2：(*S*)-4-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯甲腈之合成

【1320】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.35 g (27.72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.97 (m, 2H)。

步驟 3：4-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲腈之合成

【1321】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.33 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 200.2；實測值 201.2；Rt = 0.776 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1322】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.61 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 354.2；實測值 355.2；Rt = 1.170 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1323】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：0.2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 271.2；實測值 272.2；Rt = 0.912 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1324】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：0.25 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 533.2；實測值 534.2；Rt = 3.151 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 137)之合成

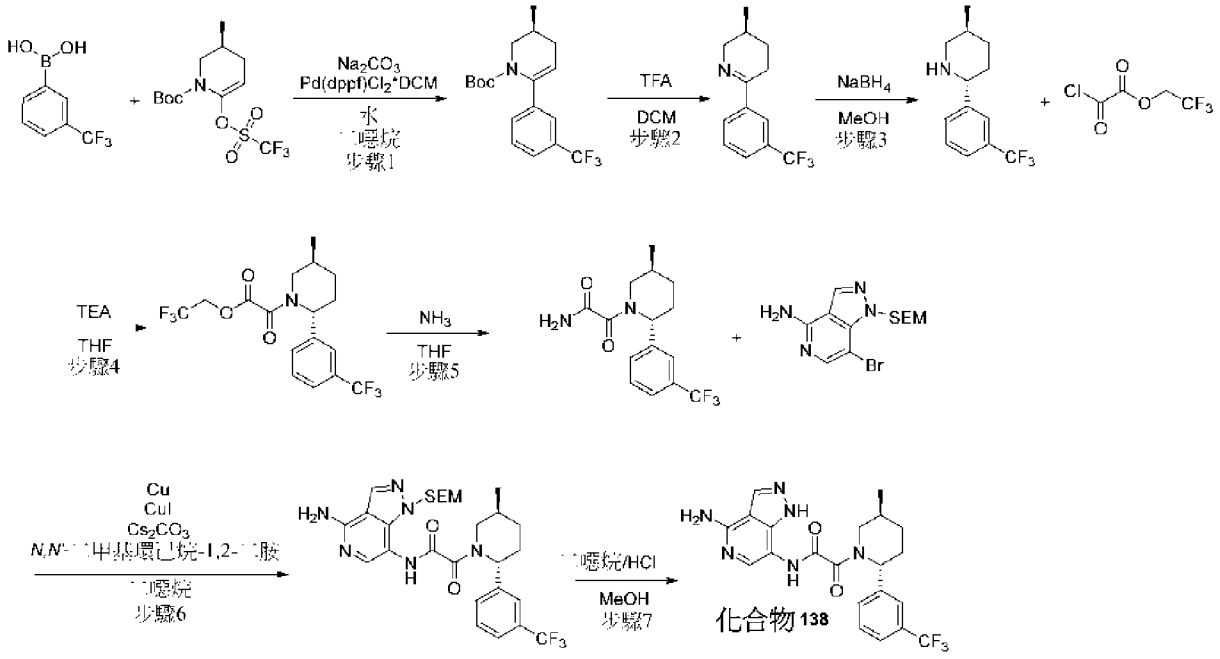
【1325】　將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.71 g，46.84 mmol，2.13 mL)添加到經攪拌之 *N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.25 g，468.43

μmol)於 MeOH (1.47 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 8 h。然後將其在真空中蒸發，將殘餘物溶解於 MeOH (3 mL)中，用 TEA (0.2 g)淬滅並提交至 HPLC。在第 3 次 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；0-40% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)後獲得 37 mg 具有 20%*順式*-異構物之純產物並藉由掌性 HPLC 純化，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(28.8 mg，71.39 μmol，15.24%產率)。

化合物 137：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.06 (m, 3H), 1.27 – 1.66 (m, 2H), 1.69 – 2.14 (m, 2H), 2.16 – 2.30 (m, 1H), 2.69 – 3.26 (m, 1H), 3.44 – 4.16 (m, 1H), 5.05 – 5.63 (m, 1H), 6.47 – 7.61 (m, 5H), 7.67 – 7.93 (m, 2H), 8.10 – 8.23 (m, 1H), 9.57 – 10.54 (m, 1H), 12.62 – 13.43 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 403.2；實測值 404.2；Rt = 2.407 min。

實例 132.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 138)



步驟 1：(*S*)-3-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合

成

【1326】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：2.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 241.2；實測值 242.2；Rt = 4.863 min。

步驟 2：(*S*)-3-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1327】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.48 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 241.2；實測值 242.2；Rt = 0.706 min。

步驟 3：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶之合成

【1328】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.45 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 243.2；實測值 244.2；Rt = 0.900 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1329】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：734 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 398.2；Rt = 1.530 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1330】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：480 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 314.2；實測值 315.2；Rt = 1.198 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1331】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：0.44 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 576.2；實測值 577.2；Rt = 3.940 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 138)之合成

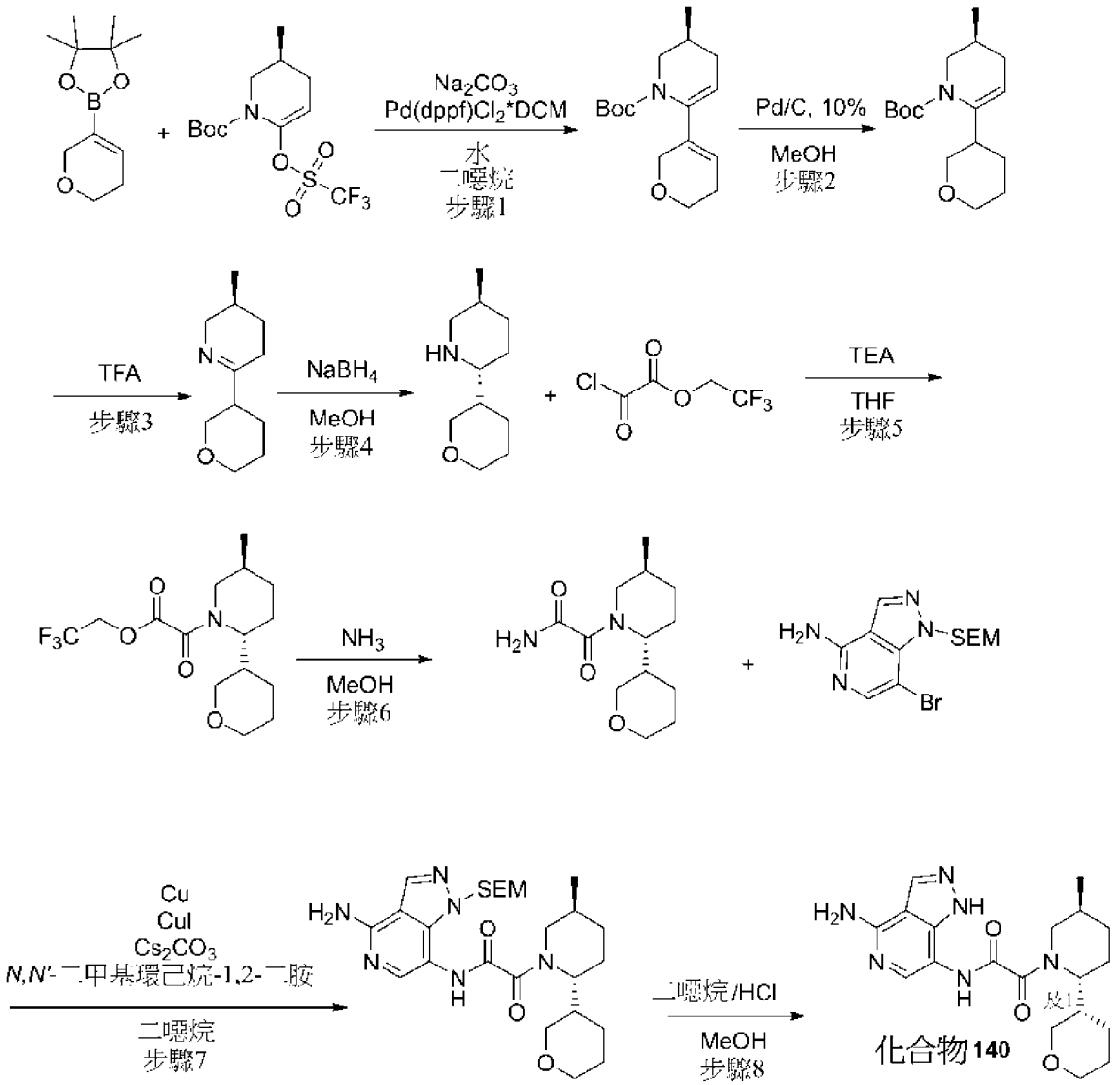
【1332】　將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.09 g，57.22 mmol，2.61 mL)添

加到經攪拌之 *N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.44 g，762.98 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物濃縮並藉由 HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5um 130A；流動相：20-55% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化，得到粗產物，純化第 1 流份(87 mg，62.9%) (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：45-45-75% 0-1-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(29 mg，64.96 μmol，8.51%產率)。

化合物 138：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 – 1.07 (m, 3H), 1.19 – 1.45 (m, 1H), 1.56 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.98 (m, 1H), 2.01 – 2.40 (m, 2H), 2.69 – 3.11 (m, 1H), 3.71 – 4.15 (m, 1H), 5.06 – 6.02 (m, 1H), 6.60 – 7.04 (m, 2H), 7.46 – 7.69 (m, 5H), 8.14 – 8.22 (m, 1H), 9.54 – 10.66 (m, 1H), 12.65 – 13.46 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 446.2；實測值 447.2；Rt = 2.562 min。

實例 133.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌喃-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 140)



步驟 1：(*S*)-6-(3,6-二氫-*2H*-哌喃-4-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1333】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 179.2；實測值 180.2；Rt = 1.551 min。

步驟 2：(*3S*)-3-甲基-6-(四氫-*2H*-哌喃-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1334】　向(*3S*)-6-(3,6-二氫-*2H*-哌喃-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6.00 g，21.48 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加無水 487 型 10%鈀碳(228.55 mg，2.15 mmol)。將反應物置於氫氣氣氛(43.29 mg，21.48 mmol) (1

巴)下並在 rt 下劇烈攪拌。24 h 後，藉由過濾去除催化劑，並在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(*3S*)-3-甲基-6-四氫哌嗪-3-基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7.9 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 181.2；實測值 182.2；Rt = 1.420 min。

步驟 3：(*3S*)-3-甲基-6-(四氫-*2H*-哌嗪-3-基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1335】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 181.2；實測值 182.2；Rt = 0.627 min。

步驟 4：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌嗪-3-基)哌啶之合成

【1336】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：2.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 183.2；實測值 184.2；Rt = 0.511 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌嗪-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1337】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 337.2；實測值 338.2；Rt = 1.110 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌嗪-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1338】　在 0°C下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌嗪-3-基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(3 g，8.89 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中，將氨(155.05 mg，9.10 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h。將反應混合物在真空中蒸發，將殘餘物用 THF 淬滅並過濾掉。將濾液在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌嗪-3-基-1-哌啶基]乙醯胺(0.8 g，3.15 mmol，35.37%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 255.2；Rt = 0.941 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-

2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌喃-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1339】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：81 mg (14.16%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 45-90%水-MeOH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 516.2；實測值 517.2；Rt = 2.535 min。

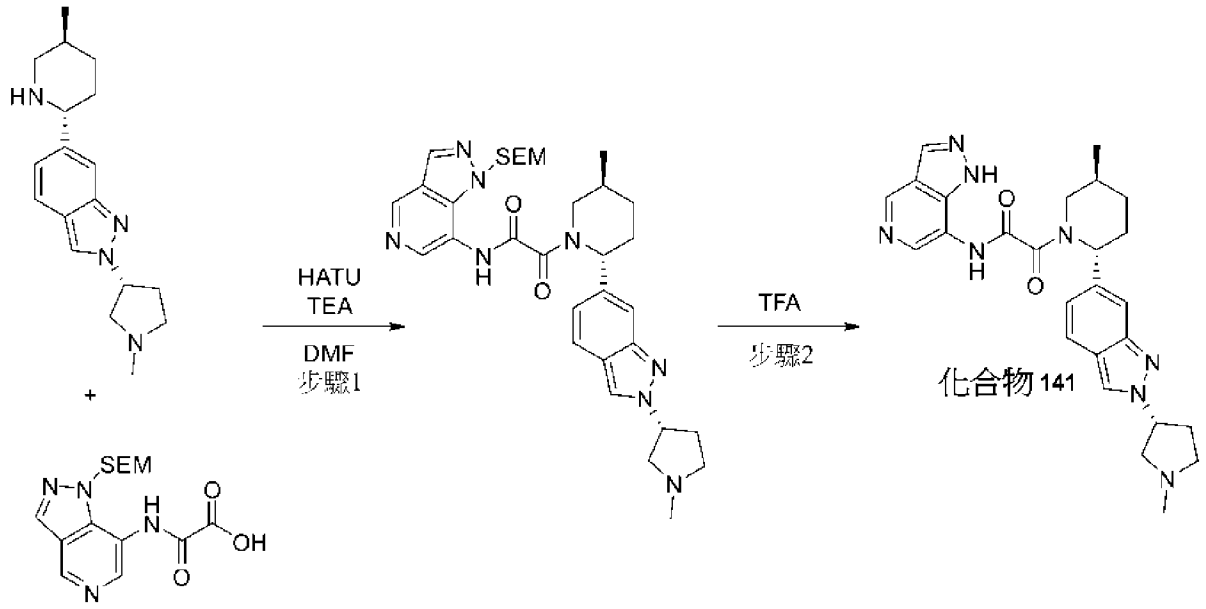
步驟 8：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(*rac*-(*R*)-四氫-*2H*-哌喃-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 140)之合成

【1340】 在 21°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[*rac*-(*3R*)-四氫哌喃-3-基]-1-哌啶基]乙醯胺(81.00 mg，156.76 μmol)於 MeOH (998.34 μL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(857.33 mg，2.35 mmol，1.07 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；10-60% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 140 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[*rac*-(*3R*)-四氫哌喃-3-基]-1-哌啶基]乙醯胺(21.7 mg，56.15 μmol，35.82%產率)。

化合物 140：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.80 – 1.01 (m, 3H), 1.10 – 1.21 (m, 1H), 1.22 – 1.34 (m, 1H), 1.37 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.75 (m, 1H), 1.78 – 2.02 (m, 2H), 2.07 – 2.17 (m, 1H), 2.59 – 3.09 (m, 2H), 3.12 – 3.23 (m, 1H), 3.46 – 3.64 (m, 1H), 3.66 – 3.75 (m, 1H), 3.78 – 3.89 (m, 1H), 3.99 – 4.37 (m, 1H), 6.62 – 6.79 (m, 2H), 7.40 – 7.77 (m, 1H), 8.10 – 8.25 (m, 1H), 9.41 – 10.42 (m, 1H), 12.61 – 13.35 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.715 min。

實例 134.　2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*R*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 141)



【1341】　6-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-((R)-1-甲基吡咯啶-3-基)-2H-吲唑之合成係藉由一般程序流程 S7 步驟 3 製備。產率：510 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 298.2；實測值 299.2；Rt = 0.622 min。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*R*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1342】　藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備。產率：114.2 mg (26.31%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；0.6-6.5 min 10-60% MeCN+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 616.2；實測值 617.2；Rt = 0.985 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-((*R*)-1-甲基吡咯啶-3-基)-*2H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 141)之合成

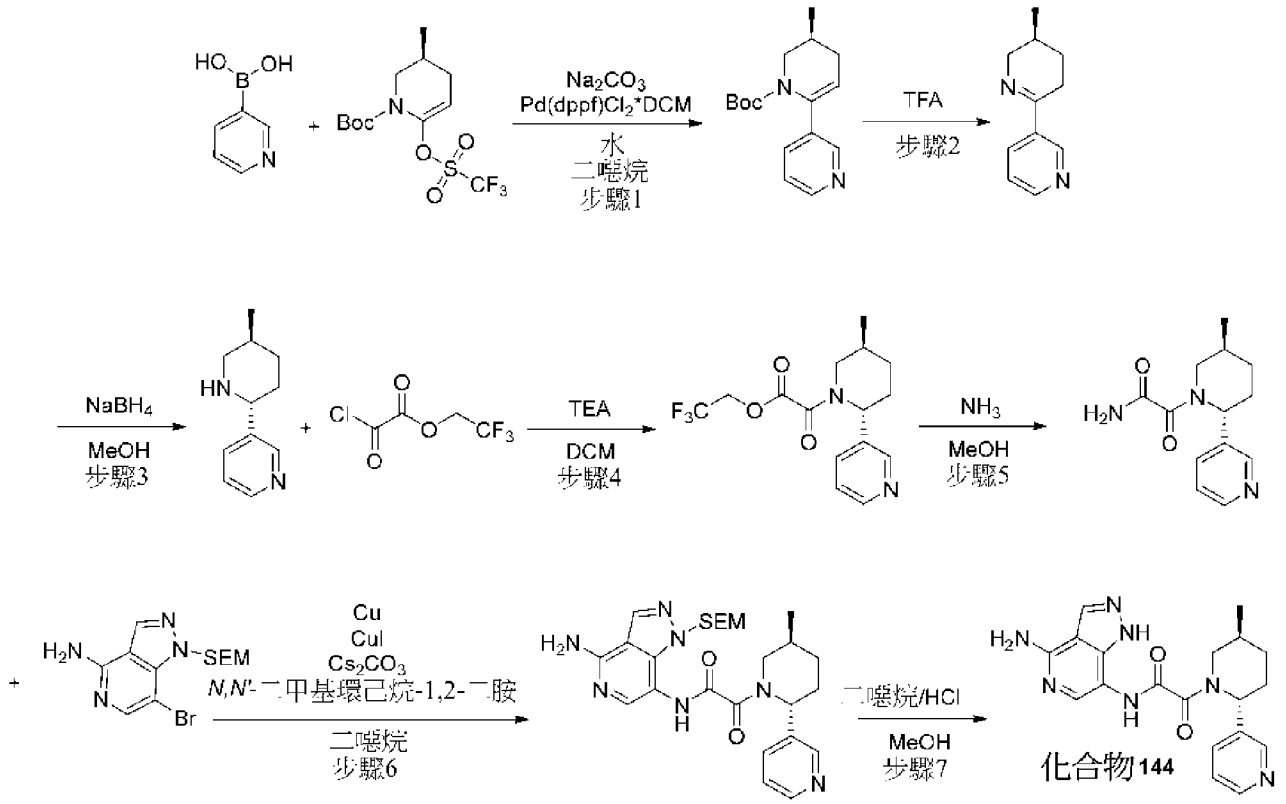
【1343】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3R*)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-6-

基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(114.2 mg，185.14 μmol)溶解於 TFA (1.5 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (2-10 min 30-60% MeOH+NH_3 30 ml/min)純化殘餘物，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3R*)-1-甲基吡咯啶-3-基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(44 mg，90.43 μmol，48.84%產率)。

化合物 141：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 – 1.08 (m, 3H), 1.28 – 1.45 (m, 1H), 1.67 – 1.84 (m, 1H), 1.86 – 2.02 (m, 1H), 2.05 – 2.24 (m, 2H), 2.26 – 2.32 (m, 4H), 2.39 – 2.45 (m, 1H), 2.54 – 2.58 (m, 1H), 2.79 – 2.87 (m, 2H), 2.88 – 3.22 (m, 2H), 3.70 – 4.17 (m, 1H), 5.13 – 5.23 (m, 1H), 5.49 – 5.88 (m, 1H), 6.95 – 7.11 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 – 7.74 (m, 1H), 8.18 – 8.42 (m, 2H), 8.42 – 8.57 (m, 1H), 8.86 – 9.00 (m, 1H), 10.95 – 11.31 (m, 1H), 12.84 – 13.27 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 486.2；實測值 487.2；Rt = 1.372 min。

實例 135.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 144)



步驟 1：(*S*)-5-甲基-5,6-二氫-[2,3'-聯吡啶]-1(*4H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1344】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 274.2；實測值 275.2；Rt = 2.712 min。

步驟 2：(*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫-2,3'-聯吡啶之合成

【1345】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 174.2；實測值 175.2；Rt = 0.998 min。

步驟 3：3-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)吡啶之合成

【1346】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 176.2；實測值 177.2；Rt = 0.455 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1347】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.74 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 2.203 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1348】 藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：202.3 mg (36.03%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0.5-6.5 min 0-30%水-MeCN+NH_3 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN+NH_3)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 248.2；Rt = 0.631 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1349】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：100 mg (40.43%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-5 min 10-10-35% 水-MeCN+0.1% FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 510.2；Rt = 1.136 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 144)之合成

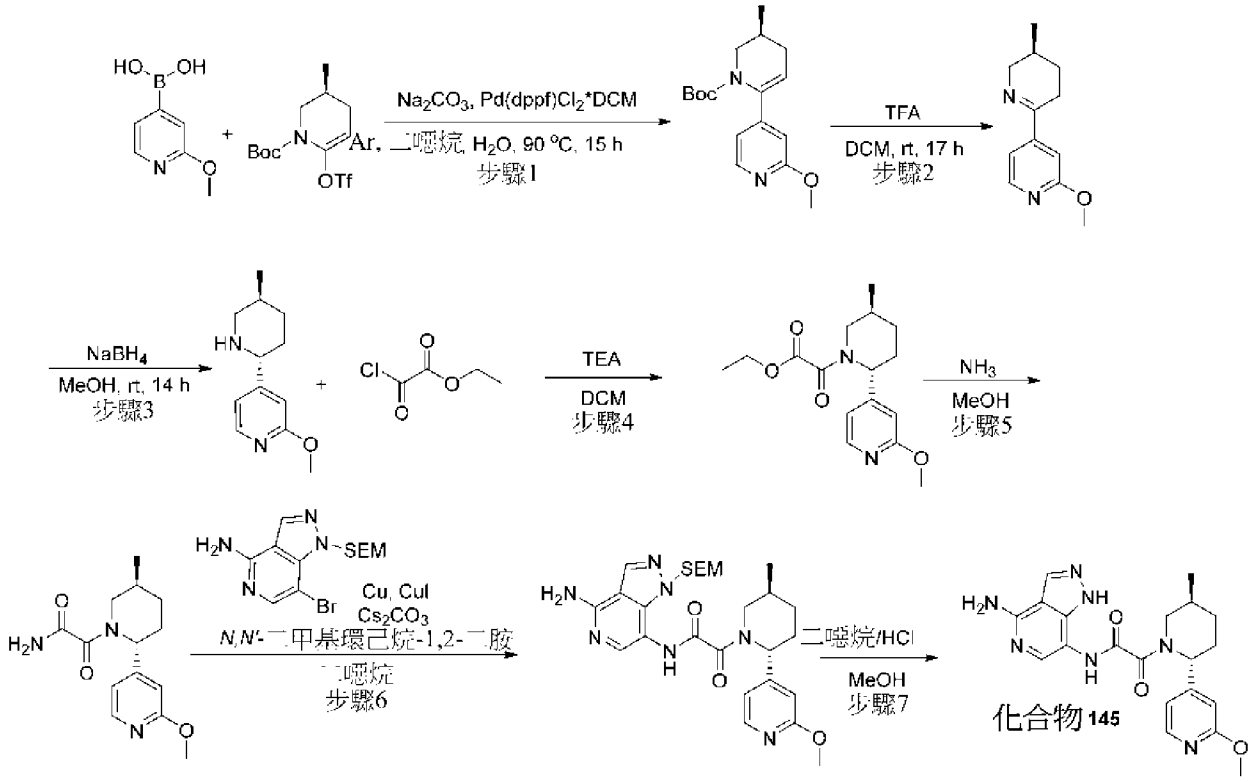
【1350】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(536.52 mg，14.72 mmol，670.65 μL)添加到經攪拌之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，196.20 μmol)於 MeOH (4.94 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 8 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物溶解於 MeOH (2 mL)中，用 TEA (70 mg)中和並提交至 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；0-30% 0-5min H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH，流速：30ml/min)，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(53 mg，139.69 μmol，71.20%產率)。

化合物 144：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 – 1.08 (m, 3H), 1.23 – 1.45 (m, 1H), 1.60 – 1.79 (m, 1H), 1.85 – 1.97 (m, 1H), 2.04 – 2.30 (m, 2H), 2.63 – 3.27

(m, 1H), 3.43 – 4.16 (m, 1H), 5.04 – 6.04 (m, 1H), 6.57 – 6.98 (m, 2H), 6.99 – 7.44 (m, 1H), 7.48 – 7.81 (m, 2H), 8.14 – 8.59 (m, 3H), 9.60 – 10.56 (m, 1H), 12.64 – 13.34 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 380.2；Rt = 1.257 min。

實例 136. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 145)



步驟 1：(3S)-6-(2-甲氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1351】 在氬氣下將(2-甲氧基-4-吡啶基)硼酸(5 g，32.69 mmol)、碳酸鈉(13.86 g，130.77 mmol，5.47 mL)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(11.29 g，32.69 mmol)及 Pd(dppf)Cl2*DCM (1.33 g，1.63 mmol)混合於 H2O (20 mL)及二噁烷(60 mL)中並在 75°C下攪拌 12 h。將反應混合物用水稀釋並將所需產物用 DCM 萃取，經 Na2SO4 乾燥並在真空中濃縮。獲得(3S)-6-(2-甲氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 304.2；實測值 305.2；Rt = 1.519 min。

步驟 2：2-甲氧基-4-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1352】 向(3S)-6-(2-甲氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，15.77 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(20 g，175.41 mmol，13.51 mL)並然後在 20℃下攪拌 2 h。將反應混合物在真空中濃縮，用 NaHCO3 之水溶液處理並將所需產物用 DCM (40 ml)萃取。將有機層經 Na2SO4 乾燥並然後在真空中濃縮，得到 2-甲氧基-4-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(3.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 204.1；實測值 205.2；Rt = 0.736 min。

步驟 3：2-甲氧基-4-[(2S,5R)-5-甲基-2-哌啶基]之合成

【1353】 向 2-甲氧基-4-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(3.00 g，10.28 mmol)於甲醇(50.00 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(583.41 mg，15.42 mmol，543.22 µL)並在 25℃下攪拌 12 h，然後濃縮。將殘餘物用 DCM 處理並過濾掉不溶性雜質。在真空中濃縮有機層，得到 2-甲氧基-4-[(2S,5R)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3 g，粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 206.1；實測值 207.2；Rt = 0.495 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[(2S,5R)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1354】 將 2-甲氧基-4-[(2S,5R)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3 g，7.27 mmol)及 TEA (1.47 g，14.54 mmol，2.03 mL)溶解於 DCM (40 mL)中，用冰水浴冷卻，然後逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(1.39 g，10.18 mmol，1.14 mL)。將溶液在 25℃下攪拌隔夜。將反應混合物用 NaHCO3 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[(2S,5R)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(3.5 g，粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 306.1；實測值 307.2；Rt = 1.345 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1355】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(3.5 g，5.71 mmol)溶解於 NH3/MeOH (20 mL)溶液(按重量計 10% NH3)中並攪拌隔夜。將 RM 在真空中濃縮，然後溶解於 DCM (30 ml)中並用水洗滌。將有機相經 Na2SO4 乾燥並在真空中濃縮，然後進行管柱矽膠急速層析(梯度 MTBE-甲醇)，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1 g，3.61 mmol，63.13%產率)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 277.1；實測值 278.0；Rt = 0.892 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1356】 在 Ar 氣氛下將銅(2.87 mg，45.24 μmol)、碘化銅(I)(86.15 mg，452.36 μmol，15.33 μL)、碳酸銫(589.55 mg，1.81 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250.89 mg，904.72 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(326.11 mg，949.95 μmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(250.94 mg，1.76 mmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110℃下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.48 g，889.38 μmol，98.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 539.3；實測值 540.4；Rt = 3.051 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 145)之合成

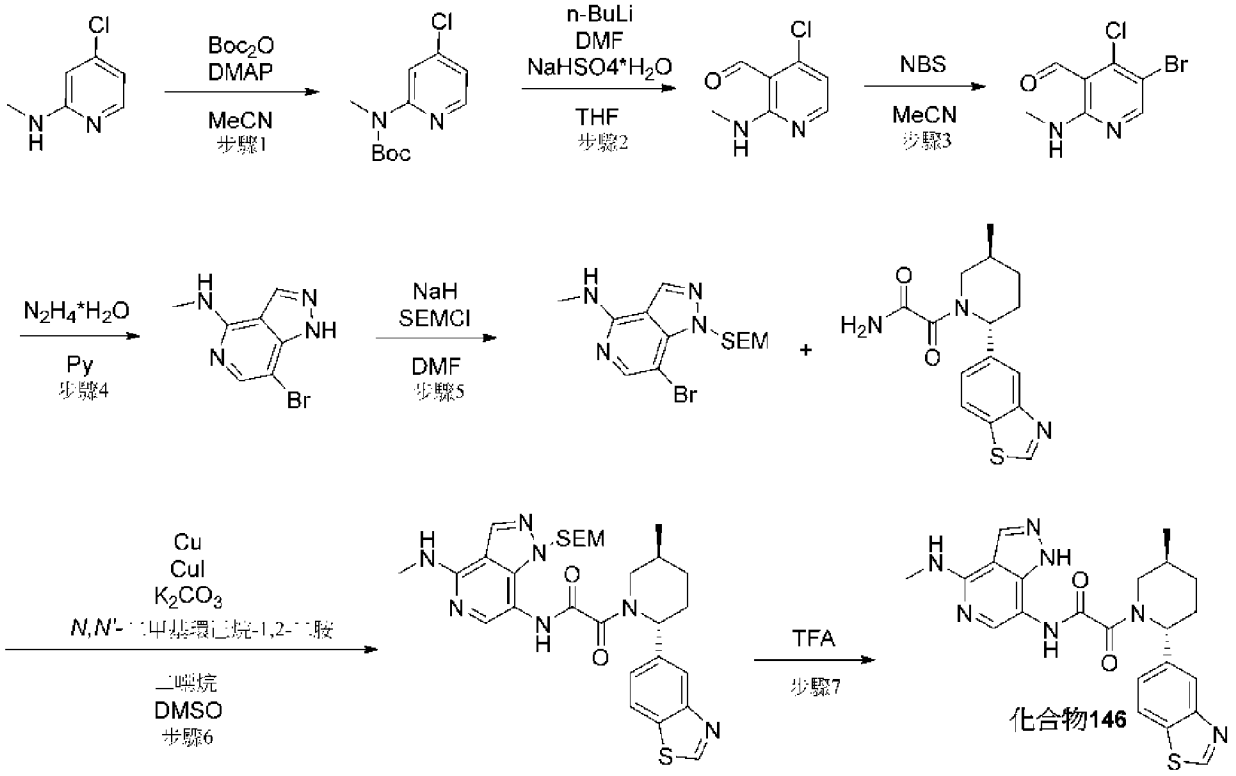
【1357】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(6.49 g，177.88 mmol，8.11 mL) 添加到經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(960.00 mg，1.78 mmol) 於甲醇(8 mL)中之溶液中 並在 20℃下 攪拌 18 h。18 h 後，在真空中蒸發，將殘餘物溶解於甲醇(8 mL)中，用 TEA (0.5 g)緩慢淬滅並提交至 HPLC (管柱 ：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；0-35% 0-5min H2O/ACN/0.1%FA，流速：30ml/min)，得到純的 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.23 g，504.98 μmol，28.39%產率，HCOOH)。藉由掌性 HPLC (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)-9，流動相：己烷:IPA:MeOH，50:25:25，流速：0.6 ml/min) 得到 99+% ee。

[α]21D = +90.85° (C = 0.1 g/100 mL EtOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.90 – 1.04 (m, 3H), 1.28 – 1.41 (m, 1H), 1.56 – 1.65 (m, 1H), 1.78 – 2.08 (m, 2H), 2.14 – 2.21 (m, 1H), 2.74 – 3.07 (m, 1H), 3.68 – 4.12 (m, 4H), 4.94 – 5.56 (m, 1H), 6.26 – 6.84 (m, 1H), 6.92 – 6.98 (m, 1H), 7.01 – 7.86 (m, 3H), 8.13 – 8.56 (m, 2H), 9.61 – 10.79 (m, 1H), 12.85 – 13.65 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 409.2；實測值 410.4；Rt = 2.292 min。

實例 137. 2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(4-(甲基胺基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 146)



步驟 1：(4-氯吡啶-2-基)(甲基)胺甲酸三級丁酯之合成

【1358】 將二碳酸二三級丁酯(7.96 g，36.47 mmol，8.37 mL)添加到 4-氯-*N*-甲基-吡啶-2-胺(4 g，28.05 mmol)及 DMAP (342.72 mg，2.81 mmol)於 MeCN (60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 60°C下攪拌 16 h。然後，添加水(20 ml)並繼續攪拌 20 min。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於 5% $NaHSO_4$ 水溶液(50 ml)與 MTBE (70 ml)之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 *N*-(4-氯-2-吡啶基)-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(6.8 g，28.02 mmol，99.87%產率)。LCMS(ESI): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z：計算值 186.2；實測值 187.2；Rt = 1.585 min。

步驟 2：4-氯-2-(甲基胺基)菸醛之合成

【1359】 在-75°C下在氬氣下將於己烷中之正丁基鋰 23% (2.5M) (8.58 g，30.82 mmol，12.39 mL，23%純度)逐滴添加到 *N*-(4-氯-2-吡啶基)-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(6.8 g，28.02 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中。在添加完成後，將所得混合物在同一溫度下攪拌 40 min。然後，逐滴添加 DMF (4.10 g，56.04 mmol，4.34 mL)，保持溫度低於-70°C。然後，移除冷卻浴並將所得混合物緩慢升溫至-40°C。

此時，一次性添加硫酸氫鈉單水合物(9.28 g，67.24 mmol)於水(60 ml)中之溶液並將所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜。此後，將其分配於 MTBE (150 ml)與水(100 ml)之間。將有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，留下 4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛(4.5 g，26.38 mmol，94.15%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 170.2；實測值 171.2；Rt = 1.126 min。

步驟 3：5-溴-4-氯-2-(甲基胺基)菸醛之合成

【1360】 *將 N*-溴琥珀醯亞胺(2.50 g，14.07 mmol，1.19 mL)添加到 4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛(2 g，11.72 mmol)於 MeCN (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在 50℃下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物用冷水(10 ml)稀釋。過濾所得黃色沉澱並乾燥，得到 5-溴-4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛(2.85 g，11.42 mmol，97.44%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 249.2；實測值 250.2；Rt = 1.425 min。

步驟 4：7-溴-*N*-甲基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺之合成

【1361】 將肼單水合物(3.43 g，68.54 mmol，3.34 mL)添加到 5-溴-4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛(2.85 g，11.42 mmol)於吡啶(30 mL)中之溶液中。將所得混合物在 115℃下攪拌 20 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物用水(40 ml)稀釋。過濾所得棕色沉澱並乾燥，得到 7-溴-*N*-甲基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(2.42 g，10.66 mmol，93.30%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 227.2；實測值 228.2；Rt = 0.561 min。

步驟 5：7-溴-*N*-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺之合成

【1362】 將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(532.85 mg，13.32 mmol，60%純度)分批添加到冷卻至 10℃之 7-溴-*N*-甲基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(2.42 g，10.66 mmol)於 DMF (28.02 mL)中之溶液中。在 H_2 逸出停止後，逐

滴添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(1.87 g，11.19 mmol，1.98 mL)。然後，移除冷卻浴並將所得混合物在環境溫度下攪拌 3 h。此後，將反應物用 120 ml 10% NH_4Cl 水溶液淬滅並用 MTBE (2x100 ml)萃取。將經合併之有機層用水(100 ml)及鹽水(50 ml)洗滌，經固體 K_2CO_3 乾燥並在減壓下濃縮，留下 7-溴-*N*-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 358.2；Rt = 1.153 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(4-(甲基胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1363】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：178 mg (37.53%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-1.5-6 min 60-60-90% 水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 579.2；實測值 580.2；Rt = 1.344 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-*N*-(4-(甲基胺基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 146)之合成

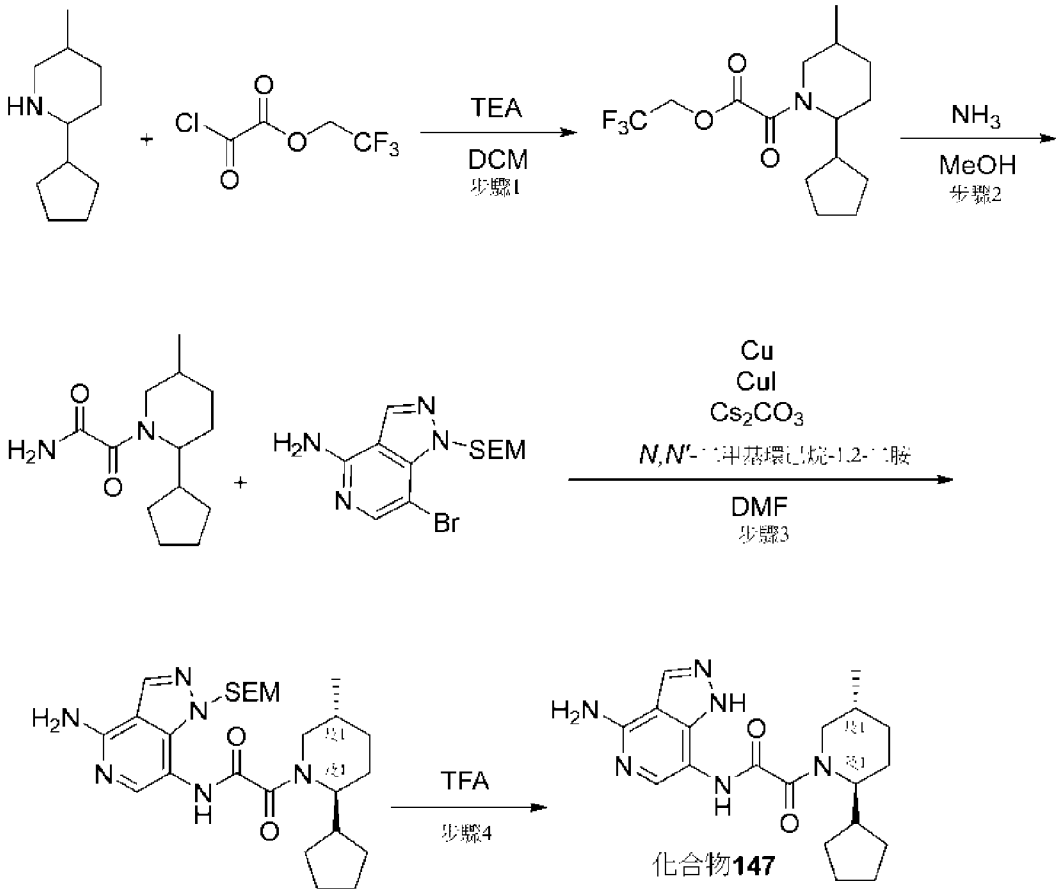
【1364】　將 *N*-[4-(甲基胺基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(178 mg，307.01 μmol)溶解於 TFA (2.22 g，19.47 mmol，1.5 mL)中。將所得溶液在 25°C下攪拌 3 h。然後，在減壓下蒸發大部分 TFA 並對殘餘物進行 HPLC (第 1 次運行：5-5-25% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1% FA，流速：30ml/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um. 第 2 次運行：10-35% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)，得到 *N*-[4-(甲基胺基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(62 mg，137.92 μmol，44.92%產率)。

化合物 146：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.72 – 1.15 (m, 3H), 1.23 – 1.51

(m, 1H), 1.66 – 1.83 (m, 1H), 1.84 – 1.99 (m, 1H), 2.05 – 2.31 (m, 1H), 2.32 – 2.46 (m, 1H), 2.54 – 2.84 (m, 1H), 2.86 – 3.01 (m, 3H), 3.49 – 4.18 (m, 1H), 5.11 – 5.92 (m, 1H), 7.22 – 7.38 (m, 1H), 7.42 – 7.58 (m, 1H), 7.59 – 7.81 (m, 1H), 7.88 – 8.07 (m, 1H), 8.07 – 8.26 (m, 2H), 9.29 – 9.46 (m, 1H), 9.60 – 10.65 (m, 1H), 12.52 – 13.50 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 449.2；實測值 450.2；Rt = 1.215 min。

實例 138.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-環戊基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 147)



【1365】　2-環戊基-5-甲基哌啶之合成係由以下程序給出。將硼氫化鈉(732.50 mg，19.36 mmol，684.58 uL)分批添加到 6-環戊基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.6 g，9.68 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 12 h。添加水(50ml)並將所得混合物用 EtOAc (2x50ml)萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，獲得 2-環戊基-5-甲基-哌啶(1.55 g，粗製物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.78 (s, 3H), 1.03 (m, 4H), 1.62 (m, 11H), 2.16 (m, 2H), 2.96 (m, 1H)。

GCMS: $[M]^+$ m/z：計算值 167.4；實測值 168.2；Rt = 6.657 min。

步驟 1：2-(2-環戊基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1366】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.92 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 321.2；實測值 322.2；Rt = 4.312 min。

步驟 2：2-(2-環戊基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1367】　在 rt 下將氨(1.22 g，71.58 mmol)鼓泡透過 2-(2-環戊基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.92 g，2.86 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18 h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-(2-環戊基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.6 g，2.52 mmol，87.93%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 238.2；實測值 239.2；Rt = 3.060 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-環戊基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1368】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：57 mg (13.57%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0.5-6.5 min 40-70%水-MeCN+NH_3 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 500.2；實測值 501.2；Rt = 1.518 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-環戊基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 147)之合成

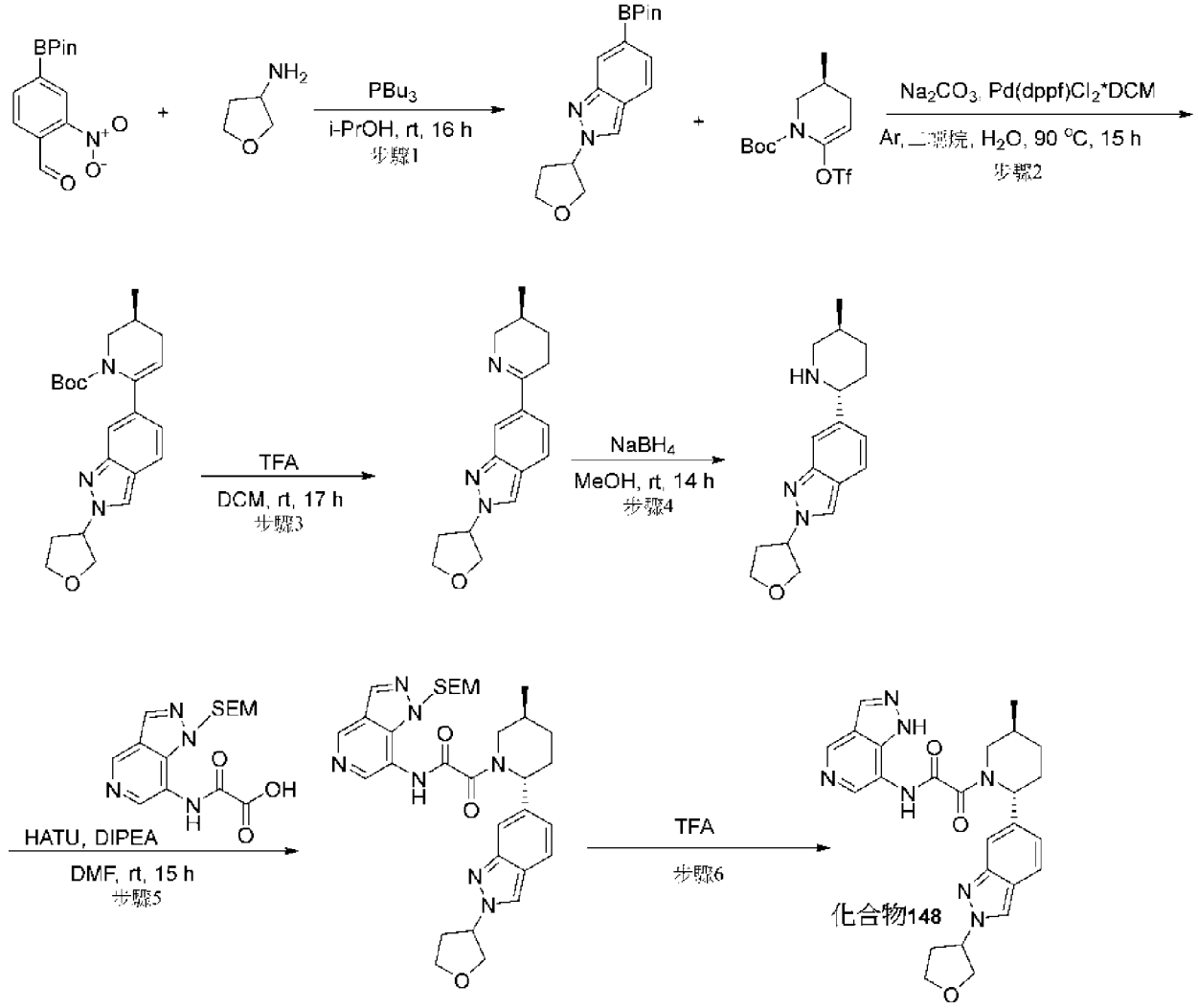
【1369】　將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-環戊基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.057 g，113.84 μmol)溶解於 TFA (389.41 mg，3.42 mmol，263.11 μL)中並在 20℃下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 30-65% MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min

MeOH+NH_3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-環戊基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.005 g，13.50 μmol，11.86%產率)。

化合物 147：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (m, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 10.29 (m, 1H), 12.64 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 370.2；實測值 371.2；Rt = 2.121 min。

實例 139. 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 148)



步驟 1：2-四氫呋喃-3-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1 製備

藉由 FCC (於 HEX 中之 MTBE 為 0%至 100%)純化粗產物。

產率：1.1 g (38.8%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 314.2；實測值 315.0；Rt = 1.376 min。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：2.1 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 1.443 min。

步驟 3：6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-2-四氫呋喃-3-基-吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 製備

產率：0.7 g (45.11%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 283.2；實測值 284.2；Rt = 0.645 min。

步驟 4：6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-2-四氫呋喃-3-基-吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 (方法 B)製備

產率：0.4 g (56.7%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 0.655 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC 條件：2-10 min 30-60%甲醇+FA，30 ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇+FA) 管柱：YMC-ACTUS TRIART C18 100*20 5 μM

產率：220 mg (42.3%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 603.4；實測值 604.4；Rt = 1.337 min。

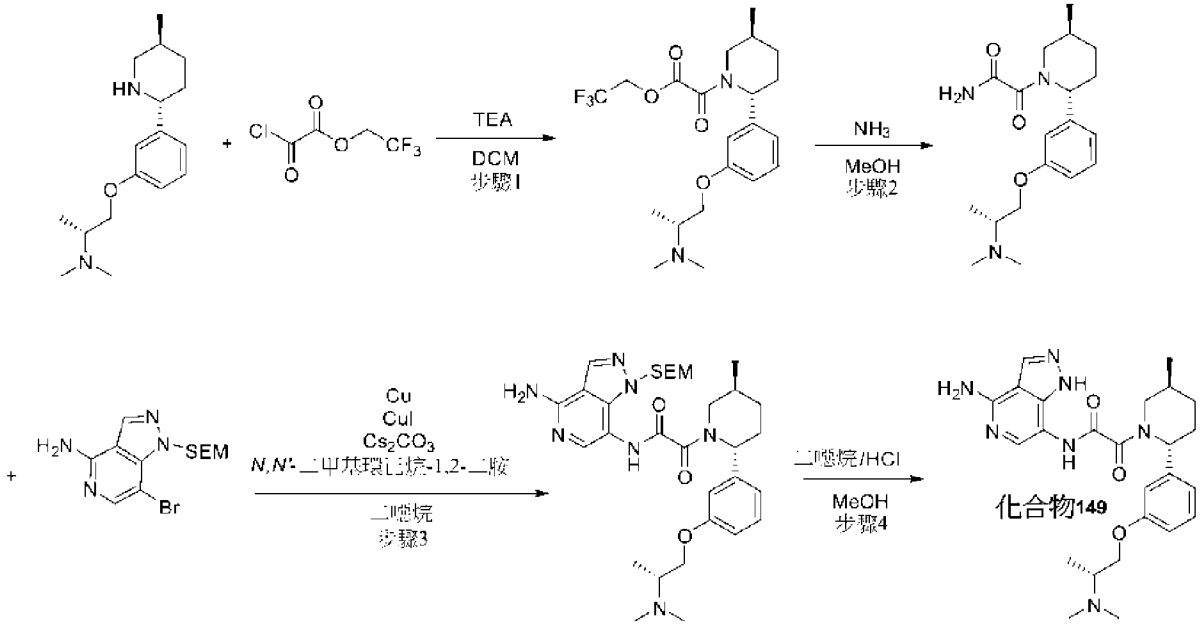
步驟6：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物148)之合成

【1370】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.22 g，296.55 μmol，3HCOOH)溶解於三氟乙酸 99% (1.01 g，8.90 mmol，685.39 μL)中並在 20℃下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 0-80%甲醇+NH3 30/min；裝載泵 4ml/min 甲醇+NH3 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.027 g，57.02 μmol，19.23%產率)及 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2S,5S)-5-甲基-2-(2-四氫呋喃-3-基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.039 g，82.36 μmol，27.77%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.33 – 1.43 (m, 1H), 1.75 – 1.85 (m, 1H), 1.87 – 2.01 (m, 1H), 2.06 – 2.25 (m, 1H), 2.26 – 2.34 (m, 1H), 2.36 – 2.43 (m, 1H), 2.86 – 3.29 (m, 1H), 3.35 – 3.78 (m, 1H), 3.79 – 4.14 (m, 5H), 5.27 – 5.37 (m, 1H), 5.49 – 5.75 (m, 1H), 6.98 – 7.12 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 – 7.77 (m, 1H), 8.27 – 8.42 (m, 2H), 8.42 – 8.57 (m, 1H), 8.87 – 9.01 (m, 1H), 10.92 – 11.33 (m, 1H), 12.84 – 13.25 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 473.2；實測值 474.2；Rt = 2.153 min。

實例140. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物149)



【1371】 (R)-N,N-二甲基-1-(3-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)丙-2-胺之合成係由中間物 44 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1372】 藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：532 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 430.2；實測值 431.2；Rt = 0.906 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1373】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(532 mg，1.24 mmol)溶解於 $MeOH/NH_3$ (5 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(383 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 347.2；實測值 348.2；Rt = 0.666 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙

醯胺之合成

【1374】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：27.2 mg 粗製物。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 0-45% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 609.2；實測值 610.2；Rt = 0.838 min。

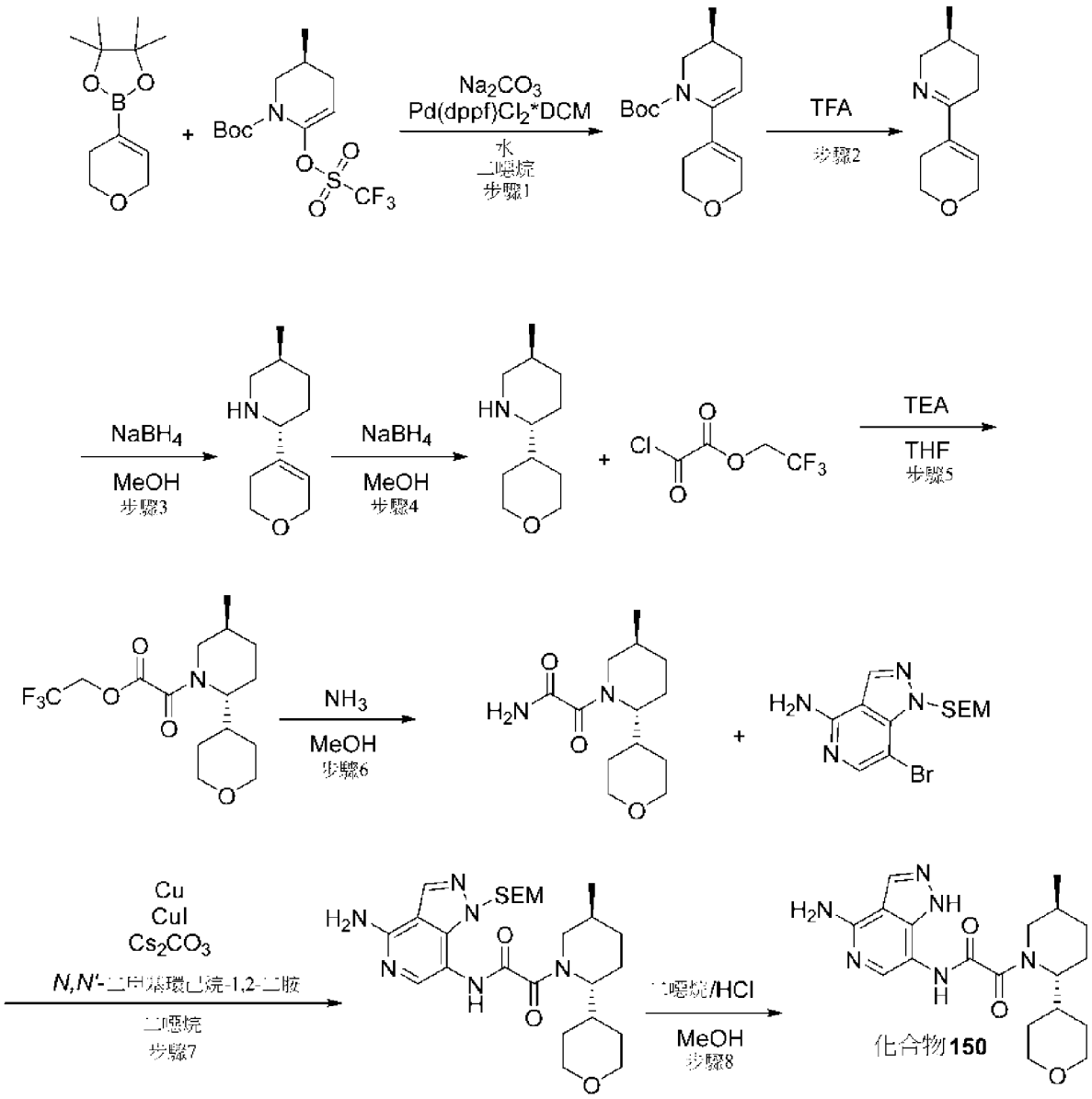
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 149)之合成

【1375】　將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(27.2 mg，44.60 μmol)於 MeOH (1 mL)及二噁烷/HCl (1 mL)中之溶液在 rt 下攪拌 12 h。蒸發溶劑。藉由 HPLC (0-80% MeOH+NH_3 30 ml/min)純化所得粗產物，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(4.5 mg，9.38 μmol，21.04%產率)。

化合物 149：^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d_6) δ (ppm)

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 479.2；實測值 480.2；Rt = 1.822 min。

實例 141.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 150)



步驟 1：(*S*)-6-(3,6-二氫-*2H*-哌喃-4-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1376】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：7.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 179.2；實測值 180.2；Rt = 1.356 min。

步驟 2：(*S*)-6-(3,6-二氫-*2H*-哌喃-4-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1377】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：4.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 179.2；實測值 180.2；Rt = 0.451 min。

步驟 3：(*2R,5S*)-2-(3,6-二氫-*2H*-哌喃-4-基)-5-甲基哌啶之合成

【1378】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 181.2；實測值 182.2；Rt = 0.481 min。

步驟 4：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶之合成

【1379】 向(*2R,5S*)-2-(3,6-二 氫-*2H*-哌 喃-4-基)-5-甲 基-哌 啶(4.00 g，22.07 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加無水 487 型 10%鈀碳(234.83 mg，2.21 mmol)。將反應物置於氫氣氣氛(44.48 mg，22.07 mmol) (1 巴)下並在 rt 下劇烈攪拌。24 h 後，藉由過濾去除催化劑，並在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌喃-4-基-哌啶(4 g，21.82 mmol，98.90%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 183.2；實測值 184.2；Rt = 0.669 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1380】 藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：2.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 337.2；實測值 338.2；Rt = 0.964 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1381】 在 0℃下向 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌喃-4-基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.6 g，7.71 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中，將氨(155.05 mg，9.10 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 12 h。將反應混合物在真空中蒸發；將殘餘物用 THF 淬滅並過濾掉。將濾液在真空中蒸發並藉由矽膠急速層析用 0 至 100 百分比 MTBE-MeOH 梯度溶析來純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌喃-4-基-1-哌啶基]乙醯胺(0.7 g，2.75 mmol，35.71%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 255.2；Rt = 0.908 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-

2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1382】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：140 mg (34.45%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；0.5-6.5 min 20-45% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 516.2；實測值 517.2；Rt = 1.184 min。

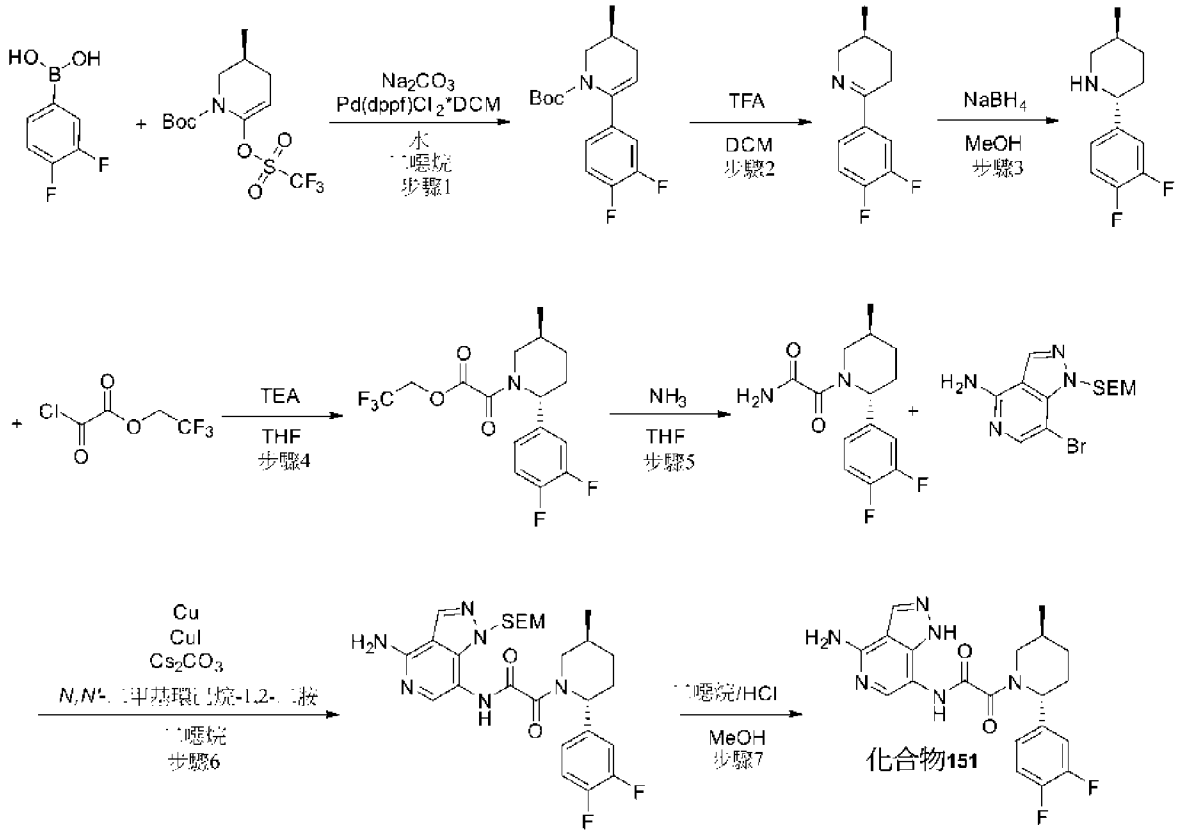
步驟 8：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(四氫-*2H*-哌喃-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 150)之合成

【1383】　在 21°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌喃-4-基-1-哌啶基]乙醯胺(140 mg，270.95 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.48 g，4.06 mmol，1.41 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SNB100-5T 100*19mm 5um；0-0-20% 0-1-6min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30 ml/min，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 150 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-四氫哌喃-4-基-1-哌啶基]乙醯胺(72.8 mg，168.33 μmol，62.13%產率，HCOOH)。

化合物 150：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.77 – 1.01 (m, 3H), 1.03 – 1.22 (m, 2H), 1.24 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.74 (m, 2H), 1.76 – 2.19 (m, 3H), 2.65 – 3.07 (m, 1H), 3.32 – 3.34 (m, 2H), 3.45 – 4.23 (m, 4H), 6.89 – 7.50 (m, 2H), 7.73 – 7.85 (m, 1H), 8.15 – 8.38 (m, 1H), 9.34 – 10.54 (m, 1H), 12.80 – 13.59 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.760 min。

實例 142.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 151)



步驟 1：(*S*)-6-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1384】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：6 g 粗製物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.09 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.84 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (m, 1H)。

步驟 2：(*S*)-6-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1385】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：3 g 粗製物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (m, 1H)。

步驟 3：(*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶之合成

【1386】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：2.2 g 粗製物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.37

(m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.24 (m, 1H)。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1387】 藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：1.35 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 365.2；實測值 366.2；Rt = 3.929 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1388】 藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：0.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 283.2；Rt = 3.028 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1389】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：61.7 mg (10.66%)。

HPLC 條件：管柱：YMC Triart C18 100*20 mm，5 μM；0-5 min 65-80%水-MeOH+0.1% NH_4OH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 544.2；實測值 545.2；Rt = 1.368 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 151)之合成

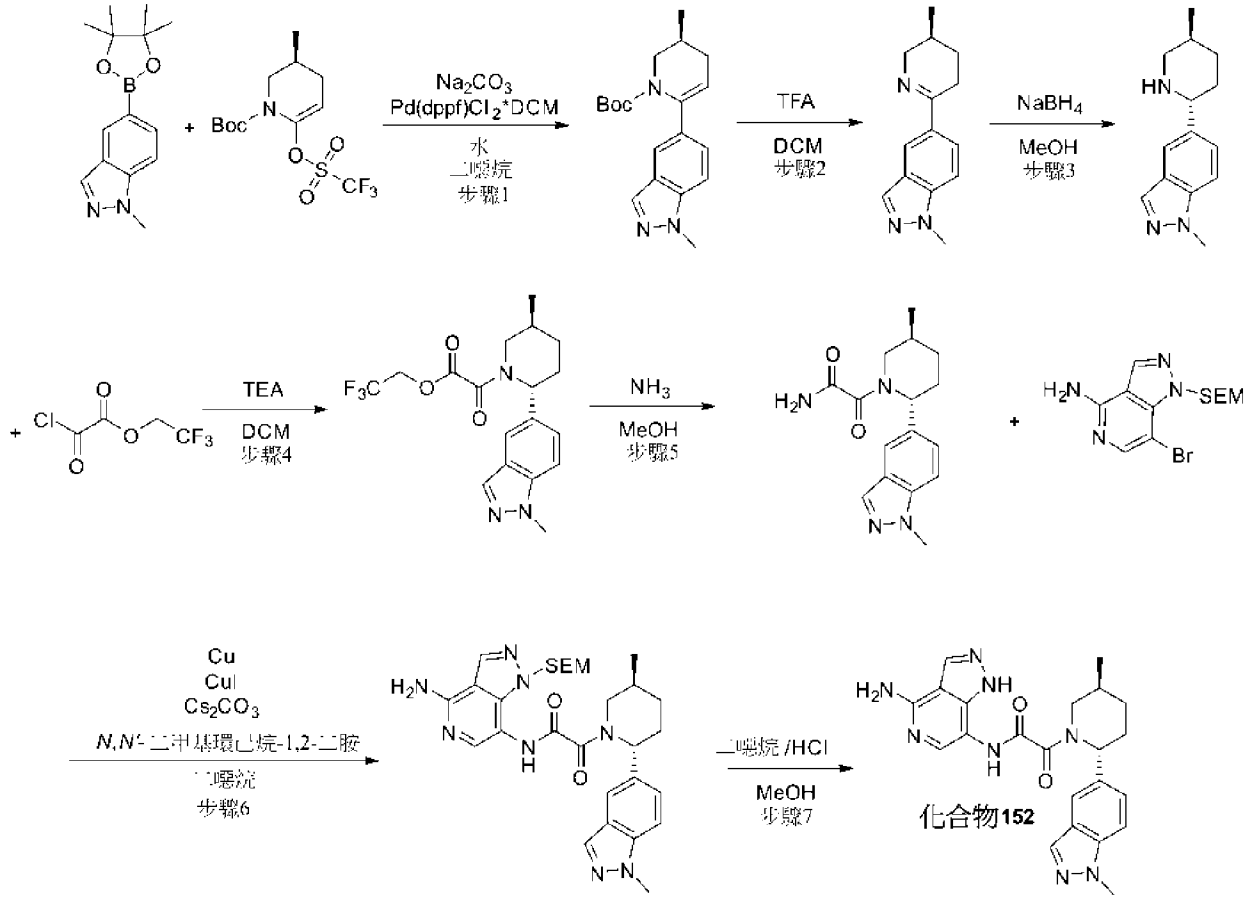
【1390】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.40 g，65.82 mmol，3 mL)添加到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(61.70 mg，113.28 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20°C下攪拌 48 h，然後蒸發，藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatex C18 5um 130A；50-100% 0-1-6 min H_2O/MeOH，流速：30ml/min)純化，得到 37 mg，並進行掌性 HPLC (管柱：Chiralpak IC (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：己烷-IPA-MeOH，50-25-25 流速：12 mL/min)純化，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3,4-二氟苯基)-5-甲基哌

啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)。

化合物 151：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.06 (m, 3H), 1.20 – 1.40 (m, 1H), 1.57 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 2.33 (m, 1H), 2.64 – 3.15 (m, 1H), 3.42 – 4.11 (m, 1H), 4.96 – 5.68 (m, 1H), 6.59 – 6.96 (m, 2H), 6.96 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.73 (m, 1H), 8.07 – 8.23 (m, 1H), 9.57 – 10.62 (m, 1H), 12.46 – 13.53 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 415.2；Rt = 1.304 min。

實例 143.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 152)



步驟 1：(*S*)-3-甲基-6-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1391】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：2.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 1.306 min。

步驟 2：(*S*)-1-甲基-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-*1H*-吲唑之合成

【1392】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 227.2；實測值 228.2；Rt = 0.701 min。

步驟 3：1-甲基-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-*1H*-吲唑之合成

【1393】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 229.2；實測值 230.2；Rt = 0.642 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1394】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 1.401 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1395】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.8 g，2.09 mmol)溶解於 NH_3/MeOH 中。將所得澄清溶液在 25°C 下靜置 16 h。在反應完成後，將所得混合物濃縮至乾燥，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.6 g，2.00 mmol，95.73%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 300.2；實測值 301.2；Rt = 0.890 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1396】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：220 mg (39.14%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 40-40-65% 水-MeCN+0.1% NH_4OH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 562.2；實測值 563.2；Rt = 1.055 min。

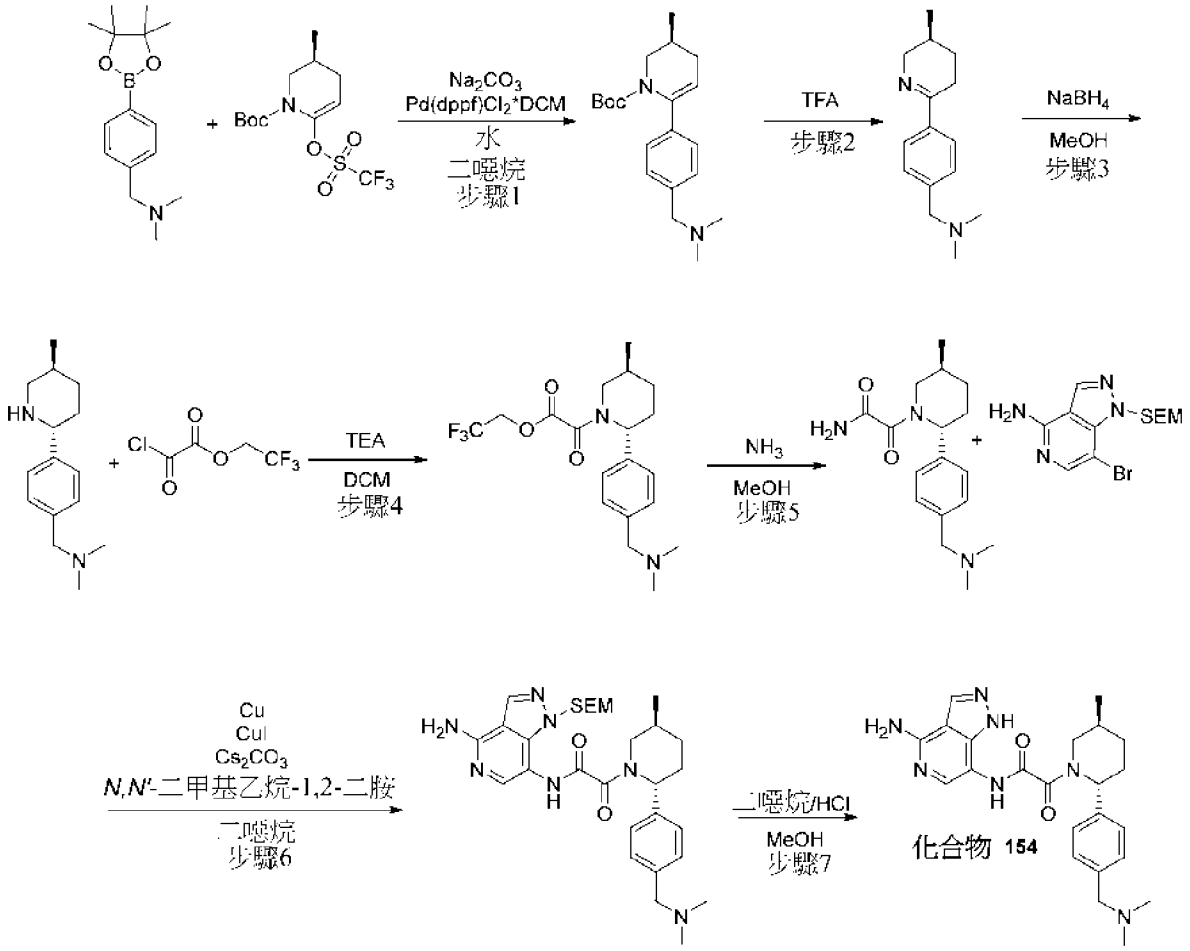
步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基-*1H*-吲唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 152)之合成

【1397】 在 25℃下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.15 g，12.01 mmol，3.00 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(220 mg，390.95 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 15 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20mm，5um；流動相：0-70% 0-5min H_2O/MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeOH))，得到呈淡黃色固體之化合物 152 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-5-基)-1-哌啶基]乙醯胺(24.4 mg，48.28 μmol，12.35%產率，2HCl)(在 HPLC 後之第 1 流份)

化合物 152：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 – 1.08 (m, 3H), 1.29 – 1.43 (m, 1H), 1.71 – 1.97 (m, 2H), 2.04 – 2.32 (m, 2H), 2.76 – 3.09 (m, 1H), 3.69 – 3.99 (m, 1H), 4.00 – 4.07 (m, 3H), 5.43 – 5.76 (m, 1H), 7.33 – 7.44 (m, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 1H), 7.69 – 7.76 (m, 1H), 7.89 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 8.03 (m, 1H), 8.44 – 8.77 (m, 2H), 10.85 – 11.07 (m, 1H), 12.07 – 12.74 (m, 1H), 13.86 – 14.04 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 432.2；實測值 433.2；Rt = 2.146 min。

實例 144. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 154)



步驟 1：(*S*)-6-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1398】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：2.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 2.392 min。

步驟 2：(*S*)-*N*,*N*-二甲基-1-(4-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯基)甲胺之合成

【1399】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：1.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 230.2；實測值 231.2；Rt = 0.496 min。

步驟 3：*N*,*N*-二甲基-1-(4-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯基)甲胺之合成

【1400】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.5 g (30.98%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 EtOAc+TEA/MeOH+TEA 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 232.2；實測值 233.2；Rt = 0.205 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1401】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 2.123 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1402】　在 rt 下將氨(35.26 mg，2.07 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.8 g，2.07 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥並藉由 HPLC (25-50% 0.5-6.5min；30ml/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 ml/min MeCN+NH_3)；管柱 XBridge 19*100mm (R))純化，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(276 mg，909.70 μmol，43.94%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 0.544 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1403】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：111 mg (22.05%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-5 min 10-10-35% 水-MeCN+0.1% FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 565.2；實測值 566.2；Rt = 0.927 min。

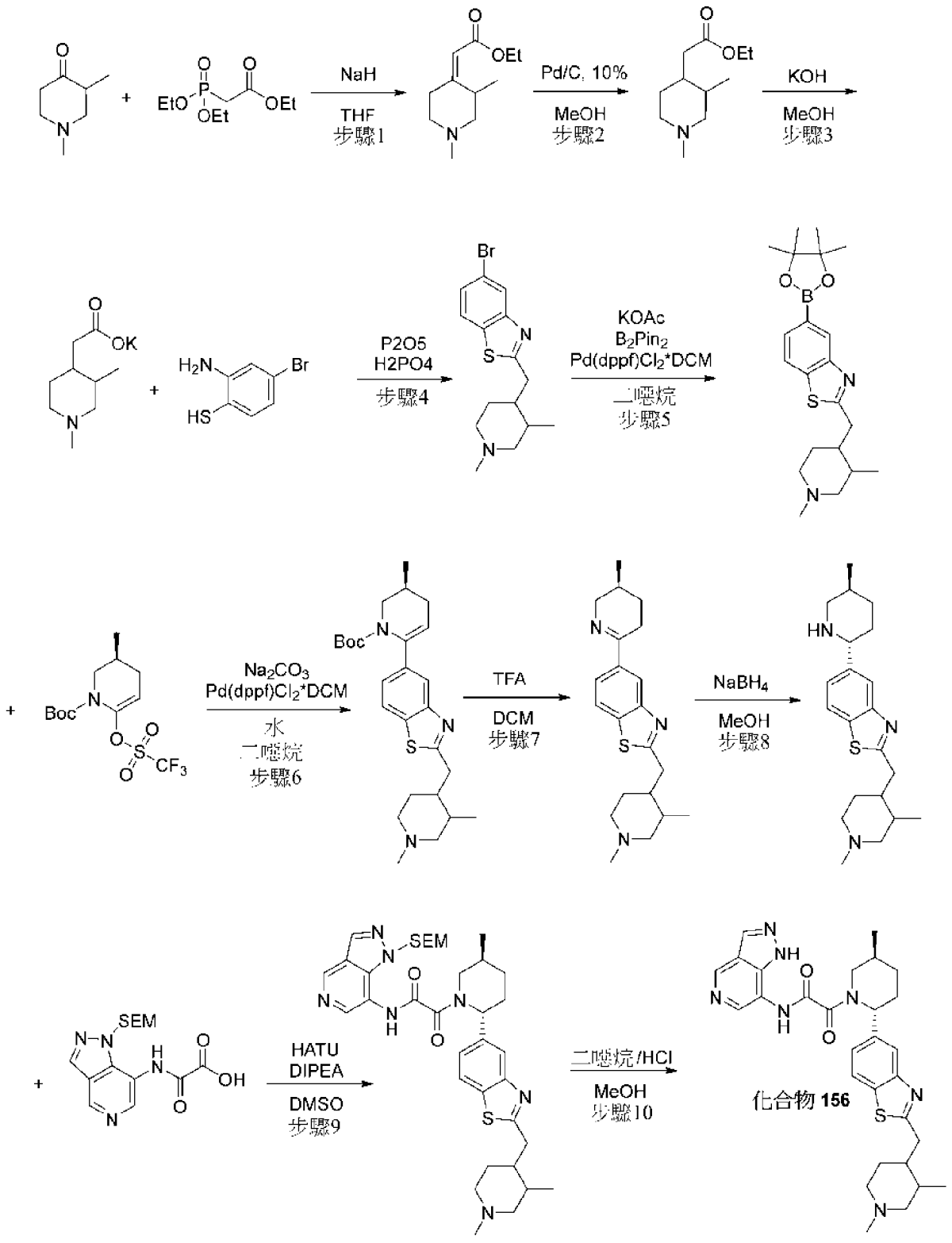
步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 154)之合成

【1404】　在 21°C下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(88.69 mg，156.76 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(857.33 mg，2.35 mmol，1.07 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；0-0-25% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.2% FA，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 154 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(16.5 mg，31.28 μmol，19.95%產率，2HCOOH)。

化合物 154：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.08 (m, 3H), 1.34 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.89 (d, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.74 (d, 3H), 3.91 (dd, 3H), 4.95 – 5.68 (m, 1H), 6.27 – 6.85 (m, 2H), 7.35 (d, 4H), 7.50 – 7.79 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.51 – 10.59 (m, 1H), 13.02 (d, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 435.2；實測值 436.2；Rt = 1.776 min。

實例 145.　2-((*2R,5S*)-2-(2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 156)



步驟 1：(*E*)-2-(1,3-二甲基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯之合成

【1405】　向經攪拌之氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(1.90 g，82.56 mmol)於 THF (300 mL)中之溶液中逐滴添加 2-(二乙氧基磷氧基)乙酸乙酯(19.39 g，86.49 mmol，17.24 mL)，然後在 1 h 後添加 1,3-二甲基哌啶-4-酮(10 g，

78.63 mmol)之 THF 溶液。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 12 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。然後將其用 MTBE/水(150ml/30ml)萃取，將有機層經 Na_2SO_4乾燥並蒸發。分離呈黃色液體之所需產物(*2E*)-2-(1,3-二甲基-4-哌啶亞基)乙酸乙酯(13.5 g，68.43 mmol，87.04%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 5.60 (s, 1H)。

步驟 2：2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯之合成

【1406】 在 25°C下向經攪拌之(*2E*)-2-(1,3-二甲基-4-哌啶亞基)乙酸乙酯(6 g，30.41 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加 10%鈀碳(0.5 g，4.70 mmol)。將所得反應混合物抽真空並在氫氣(61.31 mg，30.41 mmol)下在 25°C下攪拌 16 h。將反應混合物過濾掉並在真空中濃縮，得到 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)乙酸乙酯(5.48 g，粗製物)。

GCMS: [M]：計算值 199.2；實測值 199.2；Rt = 6.739 min。

步驟 3：2-(1,3-二甲基哌啶-4-基)乙酸鉀之合成

【1407】 在 25°C下向經攪拌之 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)乙酸乙酯(5.48 g，27.50 mmol)於 MeOH (40.04 mL)中之溶液中分別添加氫氧化鉀(2.31 g，41.25 mmol，1.13 mL)。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 12 h，接著在真空中濃縮，得到 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)乙酸鉀(8 g，粗製物)。

GCMS: [M]：計算值 209.2；實測值 209.2；Rt = 2.211 min。

步驟 4：5-溴-2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1408】 在 60°C下向經攪拌 H_3PO_4 (27.75 g，240.70 mmol，15 mL，85%純度)中添加 P_2O_5 (4.5 g，31.70 mmol)並接著加熱至 120°C。將所得反應混合物在 120°C下攪拌 30 min。然後添加 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)乙酸鉀(7.5 g，21.50 mmol)及

2-胺基-4-溴-苯硫醇(4.39 g，21.50 mmol)並攪拌隔夜。完成後，將反應混合物冷卻至 rt。然後添加具有冰之 NaOH 溶液，並淬滅至 pH=14。將所需產物用 EtOAc 萃取。將有機層用水洗滌兩次，然後經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到 5-溴-2-[(1,3-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑(5.5 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 340.2；Rt = 0.933 min。

步驟 5：2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1409】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：3.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.010 min。

步驟 6：(*3S*)-6-(2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1410】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 455.2；實測值 456.2；Rt = 1.171 min。

步驟 7：2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1411】　向(*3S*)-6-[2-[(1,3-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.8 g，4.17 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (15 g，131.55 mmol，10.14 mL)並然後在 20°C下攪拌 6 h。將反應混合物在真空中濃縮，用水及 DCM 處理。將水層用 DCM 洗滌兩次。將 $NaHCO_3$ 之水溶液添加到鹼性 pH 之溶液中，將所需產物用 DCM (2*50 ml)萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並然後在真空中濃縮，得到 2-[(1,3-二甲基-4-哌啶基)甲基]-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(0.8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 0.542 min。

步驟 8：2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑

之合成

【1412】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.51 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 358.2；Rt = 0.484 min。

步驟 9：2-((*2R,5S*)-2-(2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1413】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6B 製備。產率：84.9 mg (26.42%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-65% MeOH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 675.2；實測值 676.2；Rt = 3.129 min。

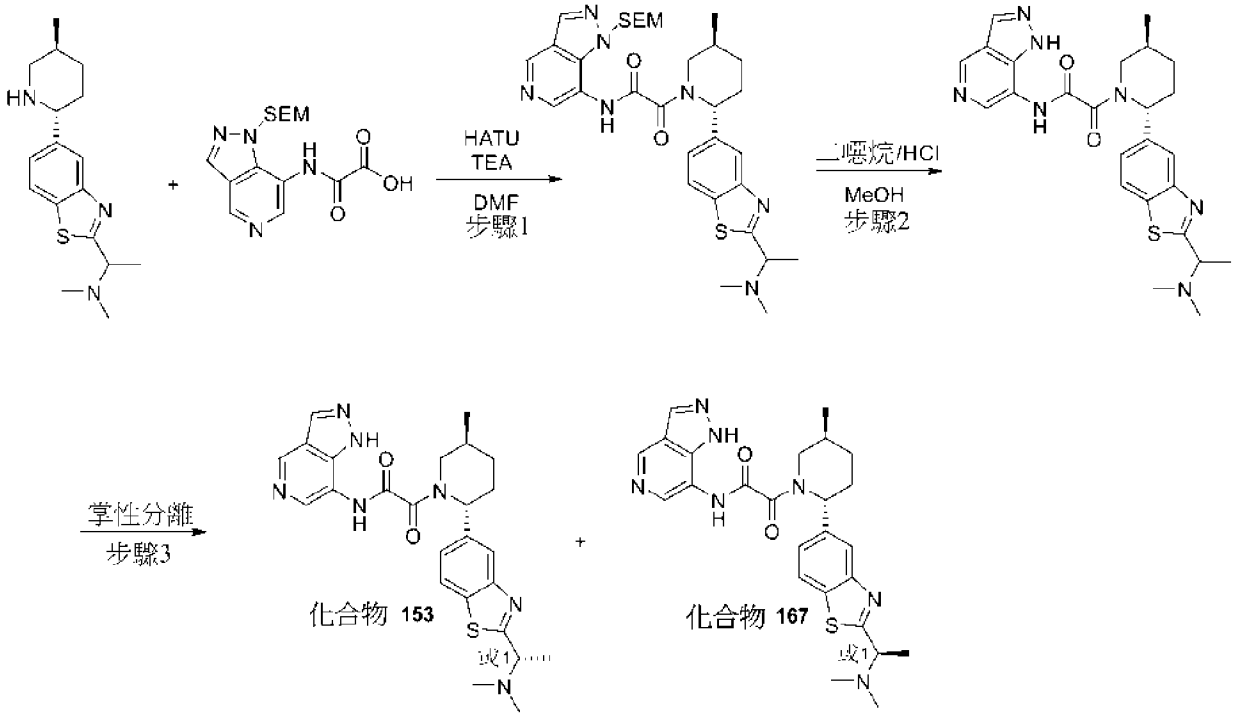
步驟 10：2-((*2R,5S*)-2-(2-((1,3-二甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基) 化合物 156)之合成

【1414】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(1,3-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(84.9 mg，125.60 μmol)溶解於二噁烷(3 mL)中，經 HCl (按重量計 10%)飽和。添加 MeOH (1 mL)以便更好地溶解。將反應混合物在 20°C下攪拌 1 h，然後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 1 ml MeOH 中並進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：2-10 min 30-65% MeCN+FA，30 ml/min)。獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(1,3-二甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(33.9 mg，57.29 μmol，45.61%產率，HCOOH)。

化合物 156：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 – 1.06 (m, 6H), 1.37 – 1.50 (m, 4H), 1.74 – 2.33 (m, 8H), 2.73 – 3.02 (m, 6H), 3.78 – 4.12 (m, 2H), 5.58 – 5.75 (m, 1H), 7.39 – 7.43 (m, 1H), 7.90 – 8.15 (m, 2H), 8.30 – 8.54 (m, 2H), 8.90 – 8.96 (m, 1H), 11.14 – 11.24 (m, 1H), 13.09 – 13.16 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 545.2；實測值 546.2；Rt = 1.792 min。

實例 146. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 153 及化合物 167)



【1415】 N,N-二甲基-1-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙胺之合成係由中間物 45 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1416】 藉由一般程序流程 S4 步驟 6A 製備。產率：132 mg (32.21%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 45-45-85% 水-MeCN+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 621.2；實測值 622.2；Rt = 1.046 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1417】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.01 g，2.77 mmol，1 mL，10%純度)添加到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(132 mg，212.26 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 72 h。然後，在減壓下去除揮發物並藉由 HPLC (30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-(二甲基胺基)乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43 mg，87.47 μmol，41.21%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 0.667 min。

步驟 3：掌性分離(化合物 153 及化合物 167)

【1418】 對外消旋 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(43.00 mg，87.47 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralcel OD-H (250x20 mm，5 um)；流動相：己烷:IPA:MeOH，90:5:5 流速：12 mL/min)，獲得 2-((*2R,5S*)-2-(2-((*S*)-1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(18 mg，36.61 μmol，83.72%產率) (RT=30.37 min)及 2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(18.8 mg，38.24 μmol，87.44%產率) (RT=39.98 min)。

【1419】 在分析條件(管柱：OD-H，己烷-IPA-MeOH，90-5-5，1 ml/min 作為流動相)下化合物 153 之保留時間 26.76 min 且化合物 167 之保留時間 35.82 min。

化合物 153：保留時間：26.76 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 – 1.09 (m, 3H), 1.34 – 1.44 (m, 4H), 1.71 –

1.81 (m, 1H), 1.86 – 2.02 (m, 1H), 2.08 – 2.23 (m, 1H), 2.25 – 2.29 (m, 6H), 2.30 – 2.36 (m, 1H), 2.87 – 3.27 (m, 1H), 3.75 – 4.15 (m, 2H), 5.56 – 5.79 (m, 1H), 7.35 – 7.46 (m, 1H), 7.88 – 7.93 (m, 1H), 7.98 – 8.09 (m, 1H), 8.26 – 8.38 (m, 1H), 8.40 – 8.55 (m, 1H), 8.87 – 9.01 (m, 1H), 10.94 – 11.31 (m, 1H), 12.92 – 13.23 (m, 1H)。

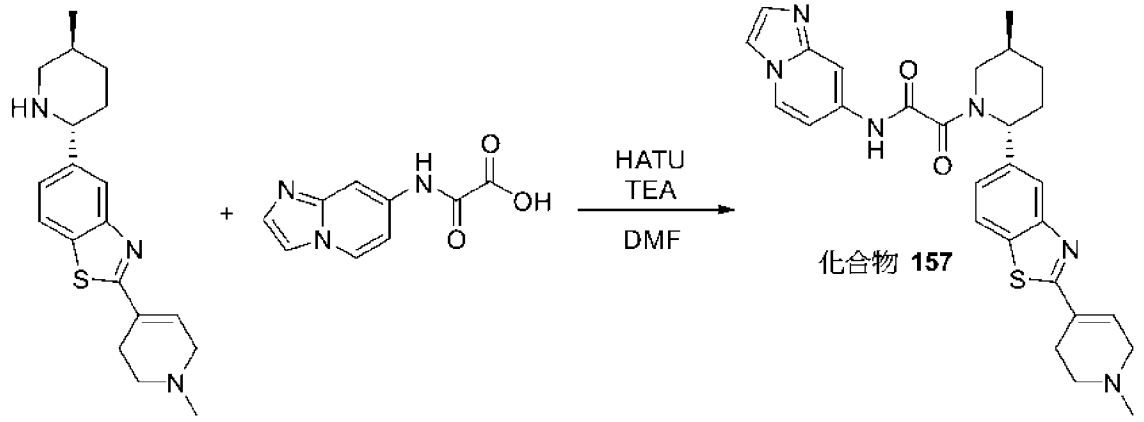
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 0.876 min。

化合物 167：保留時間：35.82 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 – 1.10 (m, 3H), 1.36 – 1.43 (m, 4H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.87 – 1.97 (m, 1H), 2.09 – 2.22 (m, 1H), 2.25 – 2.28 (m, 6H), 2.30 – 2.36 (m, 1H), 2.88 – 3.26 (m, 1H), 3.80 – 4.16 (m, 2H), 5.50 – 5.85 (m, 1H), 7.35 – 7.48 (m, 1H), 7.86 – 7.94 (m, 1H), 7.99 – 8.09 (m, 1H), 8.24 – 8.37 (m, 1H), 8.37 – 8.61 (m, 1H), 8.89 – 9.01 (m, 1H), 10.94 – 11.30 (m, 1H), 12.89 – 13.14 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 0.875 min。

實例 147.　*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 157)



【1420】　2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由中間物 46 給出。

【1421】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：59.7 mg (23.74%)。

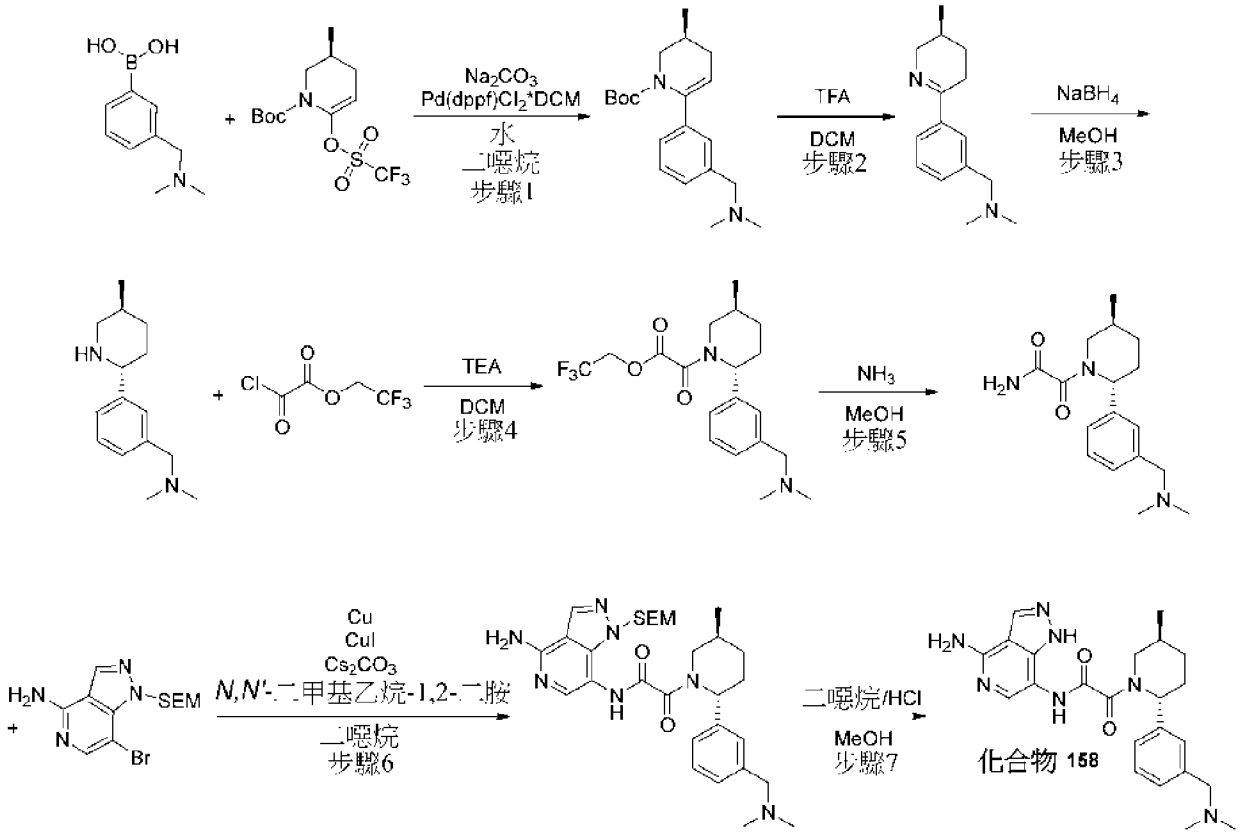
HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 40-40-75%水-

MeOH+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

化合物 157：^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.94 (m, 4H), 8.46 (m, 1H), 11.15 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 514.2；實測值 515.2；Rt = 1.864 min。

實例 148.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 158)



步驟 1：(*S*)-6-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1422】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 2.407 min。

步驟 2：(*S*)-*N,N*-二甲基-1-(3-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯基)甲胺之合成

【1423】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：1.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 230.2；實測值 231.2；Rt = 0.303 min。

步驟 3：*N*,*N*-二甲基-1-(3-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯基)甲胺之合成

【1424】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.26 g (17.18%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 0-100%作為溶析液混合物純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 232.2；實測值 233.2；Rt = 0.268 min。

步驟 4：2-((*2R*,*5S*)-2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1425】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.43 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 2.204 min。

步驟 5：2-((*2R*,*5S*)-2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1426】　在 rt 下將氨(18.95 mg，1.11 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.43 g，1.11 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥並藉由 HPLC (0-30% 0.5-6.5min；30ml/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 ml/min MeCN+NH_3)；管柱 XBridge 19*100mm (R))純化，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(104.5 mg，344.43 μmol，30.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 0.569 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R*,*5S*)-2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1427】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：68 mg (34.73%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-5 min 10-10-35% 水-MeCN+0.1% FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 565.2；實測值 566.2；Rt = 0.931 min。

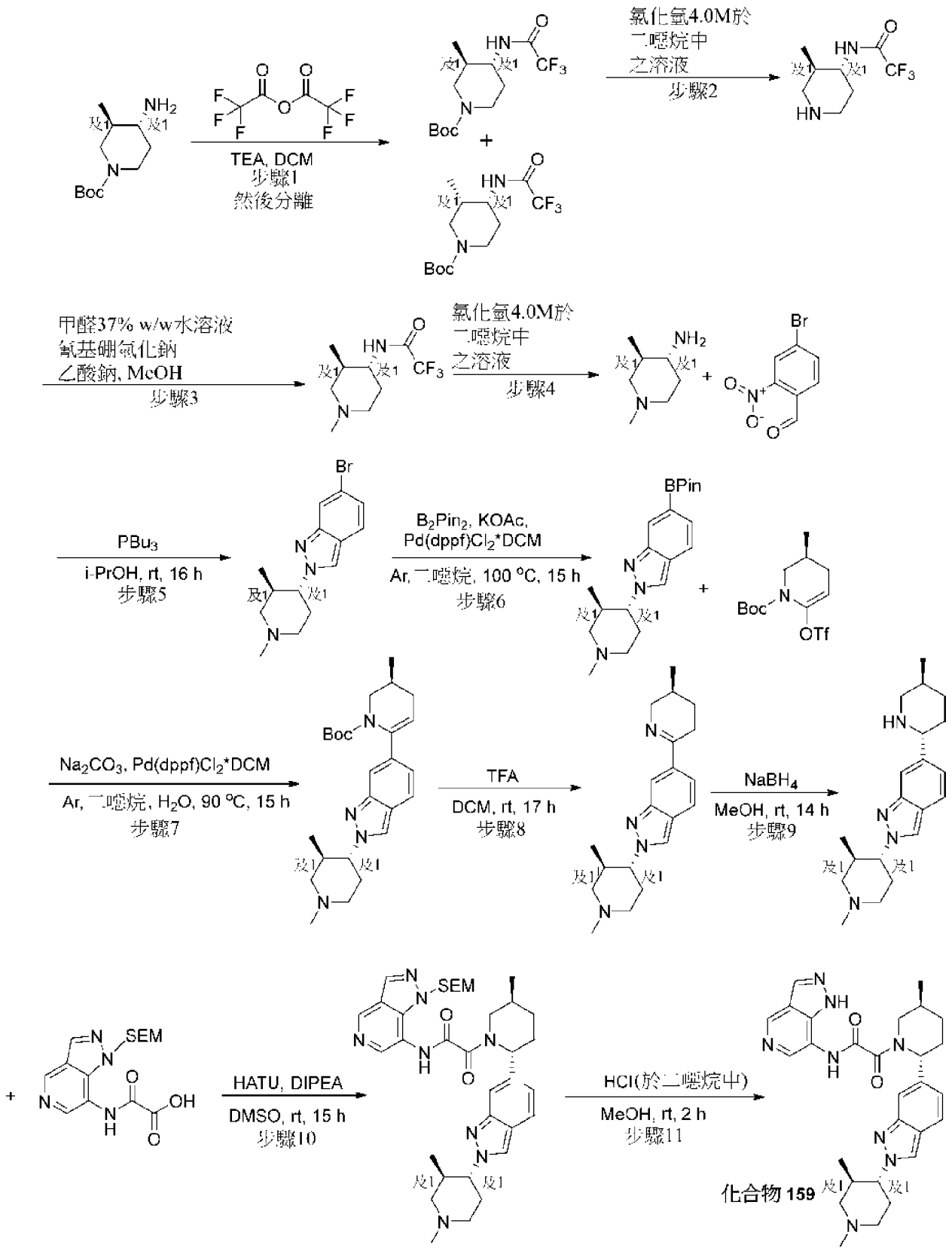
步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 158)之合成

【1428】　在 21℃下向 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(88.69 mg，156.76 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(857.33 mg，2.35 mmol，1.07 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；0-0-25% 0-2-5min H_2O/MeCN/0.2% FA，流速：30ml/min，流速：30ml/min)純化殘餘物，得到化合物 158 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(二甲基胺基)甲基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(13.8 mg，26.16 μmol，16.69%產率，2HCOOH)。

化合物 158：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 – 1.06 (m, 3H), 1.30 – 1.42 (m, 1H), 1.66 – 1.73 (m, 1H), 1.86 – 1.94 (m, 1H), 2.02 – 2.12 (m, 1H), 2.18 – 2.27 (m, 2H), 2.83 – 3.06 (m, 2H), 3.22 – 3.27 (m, 6H), 3.73 – 4.13 (m, 1H), 5.45 – 5.66 (m, 1H), 6.46 – 7.05 (m, 2H), 7.07 – 7.56 (m, 4H), 7.63 – 7.80 (m, 1H), 8.14 – 8.30 (m, 1H), 10.41 – 10.59 (m, 1H), 12.30 – 13.07 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 435.2；實測值 436.2；Rt = 1.796 min。

實例 149.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 159)



步驟 1：rac-(3S,4S)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯及 rac-(3S,4R)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1429】　在 0°C下向 4-胺基-3-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(15.15 g，70.69 mmol)

及 TEA (10.73 g，106.04 mmol，14.78 mL) 於 DCM (250 mL) 中之溶液中添加 TFAA (16.33 g，77.76 mmol，10.98 mL)。在 rt 下攪拌 1 h 後，將所得混合物用 NaHCO3、1NHCl 洗滌，乾燥並蒸發至乾燥。藉由對殘餘物進行管柱層析純化(條件係：Interchim，330g SiO2，石油醚/MtBE，其中 MtBE 0-30%，流速 = 127 mL/min，Rv = 10.5-13.3CV)，獲得呈白色固體之單獨的非鏡像異構物 rac-(3S,4R)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.8 g，25.14 mmol，35.56%產率)及 rac-(3S,4S)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(9 g，29.00 mmol，41.03%產率)。已獲得作為混合流份之 1.4g 1:1 混合物。

步驟 2：2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺之合成

【1430】　在 21°C下向 rac-(3S,4S)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(9 g，29.00 mmol) 於 Et2O (150 mL) 中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(80.00 g，2.19 mol，100 mL)。將所得混合物攪拌 48 h。將所得混合物蒸發至乾燥，得到呈白色固體之 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺(6.2 g，25.14 mmol，86.67%產率，HCl)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.81 (d, 3H), 1.74 – 1.83 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.23 (dd, 2H), 3.65 (m, 1H), 9.13 (brs, 2H), 9.544 (d, 1H)。

步驟 3：2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺之合成

【1431】　將經 7-8%甲醇穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(2.24 g，27.65 mmol，2.07 mL，37%純度)及乙酸(4.53 g，75.41 mmol，4.32 mL)添加到 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺(6.2 g，25.14 mmol，HCl)及無水乙酸鈉(2.27 g，27.65 mmol，1.48 mL)於 MeOH (45.68 mL)中之溶液中。將所得混合物在 21°C下攪拌 1 小時，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(3.16 g，50.27 mmol)。此後，繼續攪拌 18 h。然後，在減壓下去除溶劑，並將殘餘物分配於飽和 NaHCO3 水溶液(50 ml)與 EtOAc (50mL)之間。將水層用 EtOAc (3x50mL)萃取。將有機層合併並蒸

發，得到呈白色固體之 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺(5.6 g，24.98 mmol，99.36%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0.914 (d, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.98 – 2.05 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 6.13 (brs, 1H)。

步驟 4：rac-(3S,4S)-1,3-二甲基哌啶-4-胺之合成

【1432】　在 21℃下向 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺(5.6 g，24.98 mmol) 於 MeOH (25 mL) 中之溶液中添加於水中之氯化氫溶液 36% (910.62 mg，24.98 mmol，25 mL)。將所得混合物加熱至 80℃並將其攪拌 48 h。將所得混合物蒸發至乾燥。固體 rac-(3S,4S)-1,3-二甲基哌啶-4-胺(4.9 g，24.36 mmol，97.54%產率)不經進一步純化即用於下一步驟中。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.95 (d, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 8.43 (brs, 3H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 128.1；實測值 129.0；Rt = 0.147 min。

步驟 5：6-溴-2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

產率：4.5 g (59.93%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.52 (d, 3H), 1.74 (t, 1H), 1.89 (d, 1H), 2.02 (t, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 4.05 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

步驟 6：2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

產率：7.5 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.4；Rt = 2.514 min。

步驟 7：rac-(3S)-3-甲基-6-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：9.0 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 424.3；實測值 425.6；Rt = 3.354 min。

步驟 8：2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 A)製備

產率：8.85 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 324.2；實測值 325.2；Rt = 1.485 min。

步驟 9：2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：180 mg (10.11%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 326.2；實測值 327.4；Rt = 0.451 min。

步驟 10：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

產率：110 mg (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 644.4；實測值 645.2；Rt = 3.16 min。

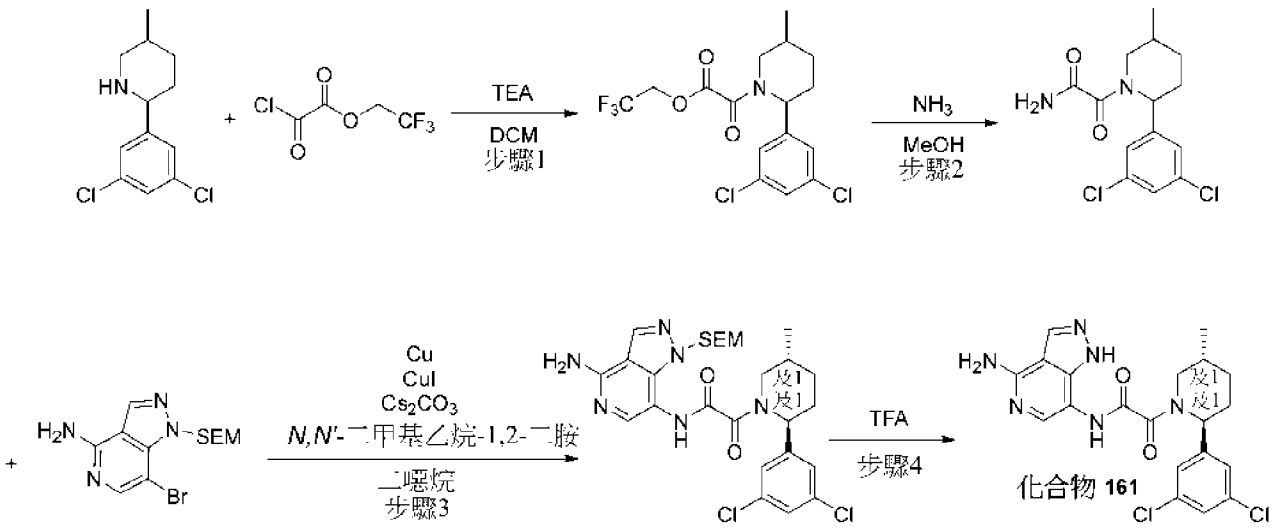
步驟 11：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 159)之合成

【1433】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.11 g，85.29 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 48 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (30-50% 0.5-6.5min；30ml/min 水-乙腈+nh3 (裝載泵 4 ml/min；乙腈)；管柱 xbridgeC18 19*100mm (R))。獲得呈黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(17.6 mg，34.20 μmol，40.10%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.50 – 0.55 (m, 3H), 0.79 – 1.09 (m, 3H), 1.29 – 1.45 (m, 1H), 1.65 – 1.82 (m, 2H), 1.86 – 1.97 (m, 2H), 2.00 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.21 (m, 1H), 2.22 – 2.25 (m, 3H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 2.88 – 2.93 (m, 2H), 3.37 – 3.45 (m, 1H), 3.73 – 4.16 (m, 2H), 5.48 – 5.83 (m, 1H), 6.98 – 7.11 (m, 1H), 7.55 – 7.61 (m, 1H), 7.63 – 7.76 (m, 1H), 8.28 – 8.42 (m, 2H), 8.42 – 8.59 (m, 1H), 8.87 – 9.00 (m, 1H), 10.97 – 11.27 (m, 1H), 12.82 – 13.19 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 514.4；實測值 515.2；Rt = 2.025 min。

實例 150. *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 161)



【1434】 rac-(2R,5S)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶之合成係由中間物 48 給出。

步驟 1：2-(2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1435】 藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 398.2；Rt = 4.445 min。

步驟 2：2-(2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1436】 將氣態氨(42.77 mg，2.51 mmol)穿過 2-[2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，2.51 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液並在 21℃下攪拌 5 h。蒸發溶劑，獲得呈白色固體之 2-[2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.74 g，2.35 mmol，93.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 316.2；Rt = 3.673 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1437】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：13.6 mg (7.42%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0.5-6.5 min 40-70%水-MeCN+NH_3 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 577.2；實測值 578.2；Rt = 1.341 min。

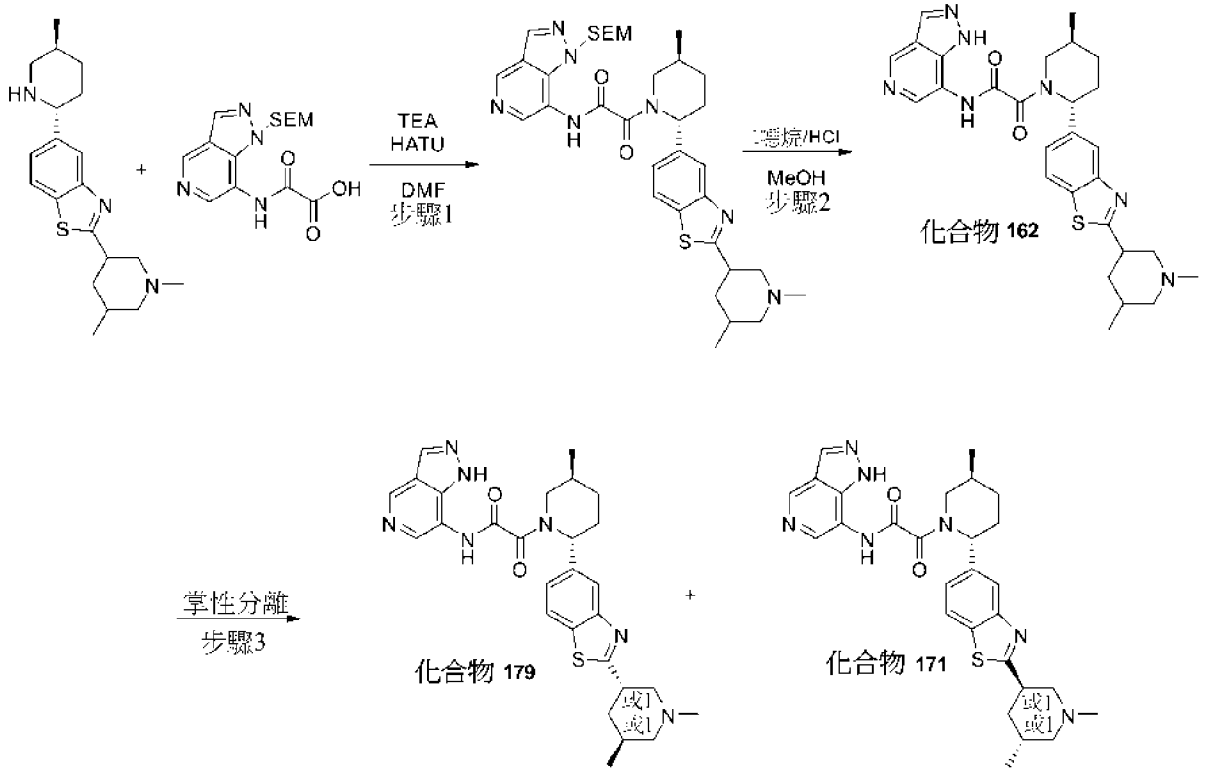
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 161)之合成

【1438】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.017 g，29.43 μmol)溶解於 TFA (100.68 mg，883.00 μmol，68.03 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 0-80%水/MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.0044 g，9.84 μmol，33.42%產率)。

化合物 161：

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 447.2；實測值 448.2；Rt = 2.780 min。

實例 151. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 162、化合物 179 及化合物 171)



【1439】 2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係由中間物 49 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1440】 藉由一般程序流程 S4 步驟 6A 製備。產率：160 mg (41.52%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 50-100%水-MeOH+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 661.2；實測值 662.2；Rt = 1.221 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 162)之合成

【1441】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(991.46 mg，27.19 mmol，1.24 mL)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(90.00 mg，135.97 μmol)於 MeOH (1.5 mL)中之溶液中並將反應混合物在 20°C下攪拌 24 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物溶解於甲醇(8 mL)中，用 TEA (0.5 g)緩慢淬滅並提交至 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；50-100% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)，得到純的 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(31 mg，58.31 μmol，42.88%產率)

化合物 162：^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.89 – 1.11 (m, 7H), 1.19 (s, 1H), 1.33 – 1.43 (m, 1H), 1.56 – 1.96 (m, 5H), 2.00 – 2.35 (m, 8H), 2.84 – 2.90 (m, 1H), 3.75 – 4.16 (m, 1H), 5.52 – 5.84 (m, 1H), 7.33 – 7.51 (m, 1H), 7.89 – 7.94 (m, 1H), 8.02 – 8.11 (m, 1H), 8.28 – 8.40 (m, 1H), 8.40 – 8.63 (m, 1H), 8.81 – 9.11 (m, 1H), 11.03 –

11.23 (m, 1H), 12.91 – 13.18 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 1.903 min。

步驟 3：掌性分離(化合物 179 及化合物 171)

【1442】 對外消旋 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1,5-二甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(31.00 mg，58.31 μmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak IC II (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：CO_2-MeOH，60-40. 流速：10 mL/min)，獲得 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3S,5S*)-1,5-二甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(6.1 mg，11.47 μmol，19.68%產率)及 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3R,5R*)-1,5-二甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(6.8 mg，12.79 μmol，21.94%產率)。

【1443】 在分析條件(管柱：IC，CO_2-MeOH，50-50，2 ml/min 作為流動相)下化合物 179 之保留時間 15.61 min 且化合物 171 之保留時間 24.46 min。

化合物 179：保留時間：15.61 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 0.93 (m, 3H), 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.12 – 1.18 (m, 1H), 1.19 – 1.27 (m, 4H), 1.49 – 1.55 (m, 1H), 1.73 – 2.02 (m, 4H), 2.07 – 2.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.77 – 2.82 (m, 1H), 3.15 – 3.19 (m, 1H), 3.77 – 4.15 (m, 1H), 5.54 – 5.81 (m, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 1H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 8.01 – 8.14 (m, 1H), 8.29 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.58 (m, 1H), 8.88 – 8.99 (m, 1H), 11.05 – 11.24 (m, 1H), 12.97 – 13.13 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 3.001 min。

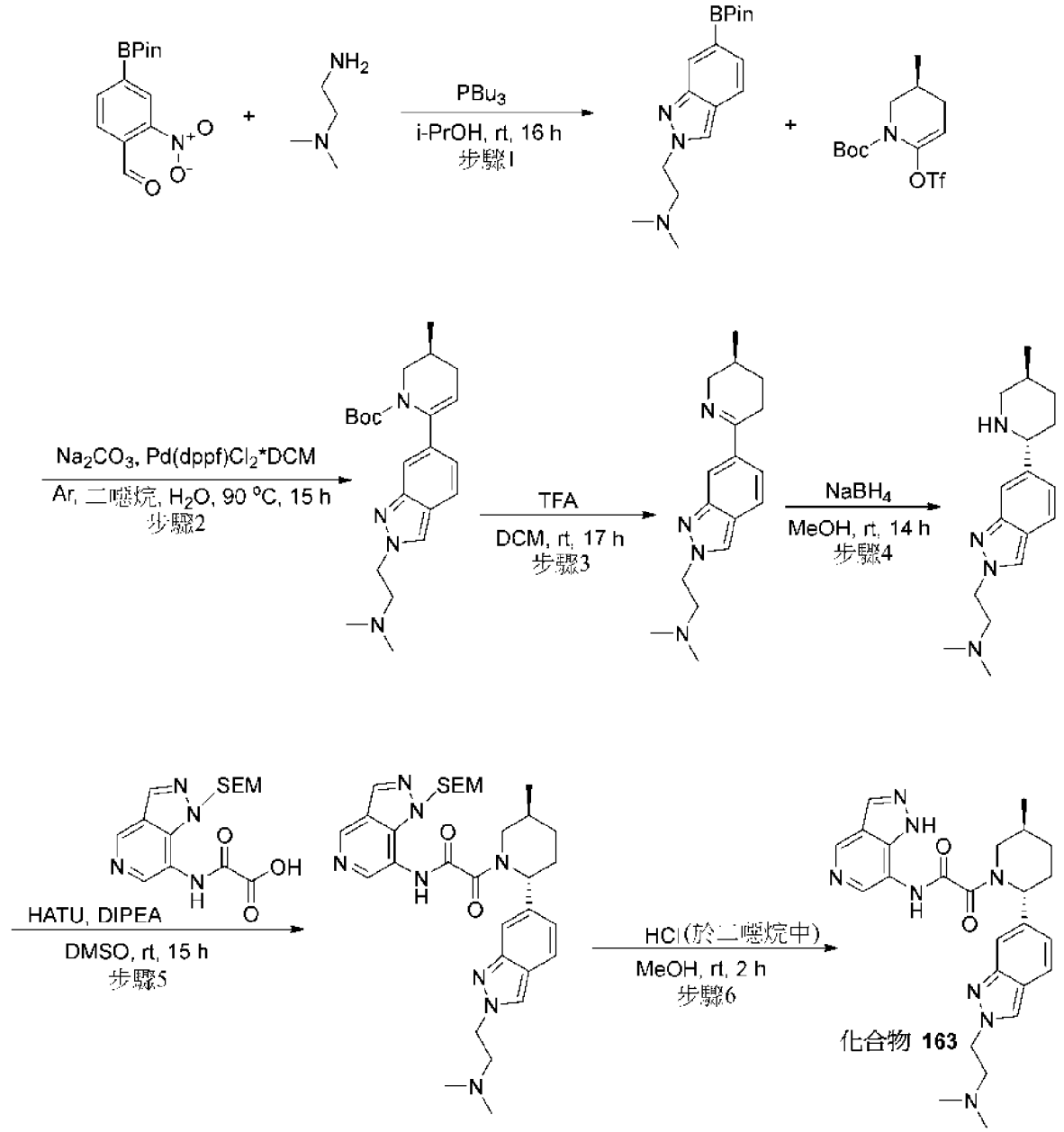
化合物 171：保留時間：24.46 min

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 0.93 (m, 3H), 1.03 – 1.10 (m, 3H), 1.12 – 1.18 (m, 1H), 1.19 – 1.27 (m, 4H), 1.49 – 1.55 (m, 1H), 1.73 – 2.02 (m, 4H), 2.07 –

2.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.77 – 2.82 (m, 1H), 3.15 – 3.19 (m, 1H), 3.77 – 4.15 (m, 1H), 5.54 – 5.81 (m, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 1H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 8.01 – 8.14 (m, 1H), 8.29 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.58 (m, 1H), 8.88 – 8.99 (m, 1H), 11.05 – 11.24 (m, 1H), 12.97 – 13.13 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 532.2；Rt = 2.370 min。

實例 152.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 163)



步驟 1：N,N-二甲基-2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑-2-基]乙胺之

合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1 製備

藉由 FCC (於 MTBE 中之 MeOH 2%至 67%)純化粗產物。

產率：1.45 g (50.98%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 316.2；Rt = 1.056 min。

步驟 2：(3S)-6-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：2.6 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 384.2；實測值 385.2；Rt = 1.011 min。

步驟 3：N,N-二甲基-2-[6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑-2-基]乙胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 製備

產率：0.9 g (46.8%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 284.2；實測值 285.2；Rt = 0.407 min。

步驟 4：N,N-二甲基-2-[6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑-2-基]乙胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 (方法 B)製備

產率：0.7 g (77.2%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 286.2；實測值 287.2；Rt = 0.414 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-5-甲基-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

HPLC 條件：2-10 min 30-60%甲醇+FA，30 ml/min (裝載泵 4 ml 甲醇+FA) 管柱：YMC-ACTUS TRIART C18 100*20 5 μM

產率：45 mg (8.7%)

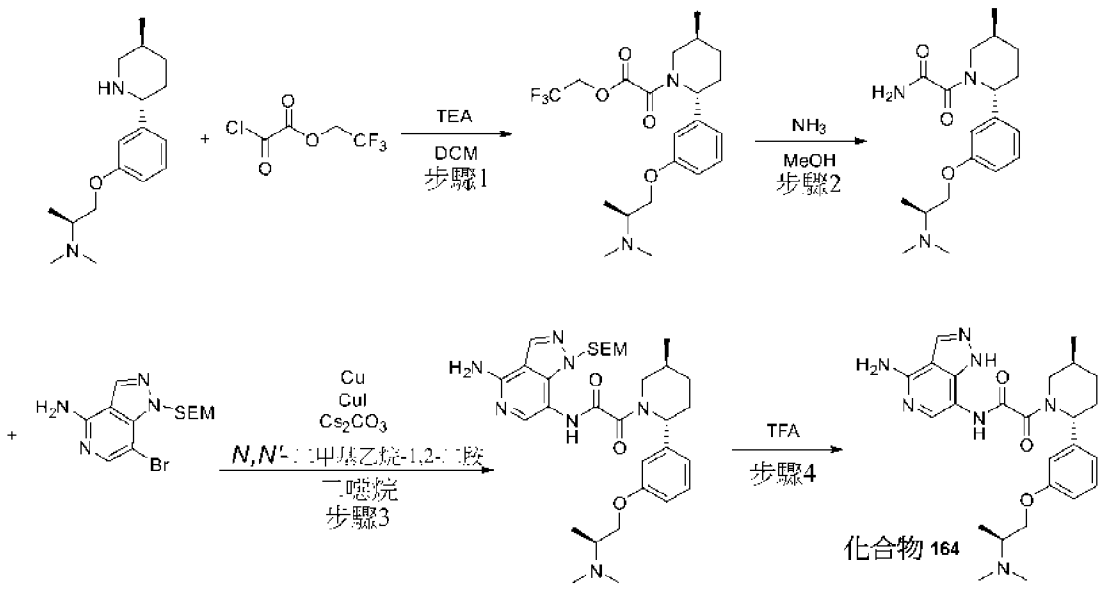
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 604.4；實測值 605.4；Rt = 1.022 min。

步驟 6：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 163)之合成

【1444】　將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-5-甲基-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(0.045 g，60.57 μmol，3HCOOH)溶解於三氟乙酸 99% (207.21 mg，1.82 mmol，140.00 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 30-60%甲醇+NH3 30/min；裝載泵 4ml/min 甲醇+NH3 管柱 SunFire 19*100mm。獲得呈淡黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(二甲基胺基)乙基]吲唑-6-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.015 g，31.61 μmol，52.18%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.75 – 1.08 (m, 3H), 1.31 – 1.47 (m, 1H), 1.66 – 1.84 (m, 1H), 1.87 – 1.99 (m, 1H), 2.06 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.19 (m, 6H), 2.25 – 2.35 (m, 1H), 2.72 – 2.78 (m, 2H), 2.86 – 2.90 (m, 0,3H), 3.35 – 3.38 (m, 0,7H), 3.72 – 4.16 (m, 1H), 4.44 – 4.54 (m, 2H), 5.51 – 5.82 (m, 1H), 6.99 – 7.14 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 – 7.78 (m, 1H), 8.25 – 8.41 (m, 2H), 8.43 – 8.60 (m, 1H), 8.87 – 9.04 (m, 1H), 10.97 – 11.23 (m, 1H), 12.84 – 13.29 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 474.3；實測值 475.2；Rt = 1.525 min。

實例 153.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 164)



【1445】　(S)-N,N-二甲基-1-(3-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)丙-2-胺之合成係由中間物 44 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(3-((*S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1446】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：590 mg (96.90%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 430.2；實測值 431.2；Rt = 1.099 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(3-((*S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1447】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(590 mg，1.37 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (30 mL)中 並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(457 mg，1.32 mmol，95.96%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 347.2；實測值 348.2；Rt = 0.851 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙

醯胺之合成

【1448】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：30.1 mg 粗製物。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 30-80% MeOH+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

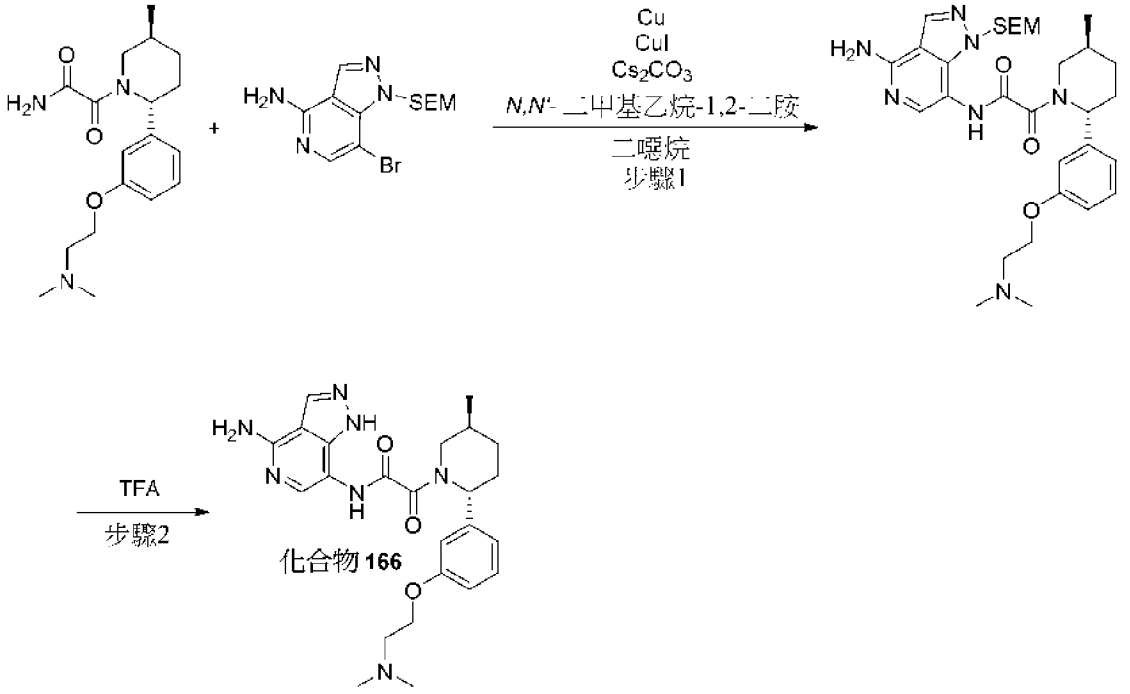
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 609.2；實測值 610.2；Rt = 0.895 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((*S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 164)之合成

【1449】　將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(30.1 mg，49.36 μmol)溶解於 TFA (1 mL)中並攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (0-80% MeOH+NH_3 30 ml/min)純化殘餘物，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-[(*2S*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(4.7 mg，9.80 μmol，19.86%產率)。

化合物 164：LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 479.2；實測值 480.2；Rt = 1.945 min。

實例 154.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 166)



【1450】 2-((2R,5S)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成係由中間物 50 給出。

步驟 1：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1451】 藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：26.5 mg (9.89%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 0-50% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 595.2；實測值 596.2；Rt = 0.955 min。

步驟 2：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 166)之合成

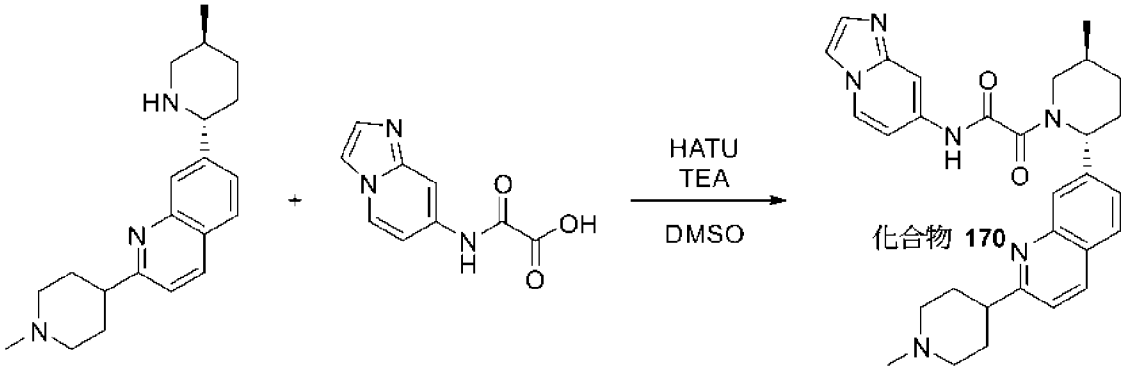
【1452】 將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(37.9 mg，63.61 μmol)溶解於 TFA (1 mL)並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 HPLC (2-10 min 10-50% MeOH+NH_3，30 ml/min)純化殘

餘物，獲得*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(4.4 mg，9.45 μmol，14.86%產率)及 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3 mg，6.44 μmol，10.13%產率)。

化合物 166：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (s, 7H), 2.67 (m, 2H), 4.03 (m, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 10.49 (m, 1H), 12.76 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 465.2；實測值 466.2；Rt = 1.875 min。

實例 155.　*N*-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 170)



【1453】　2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成係由中間物 22 給出。

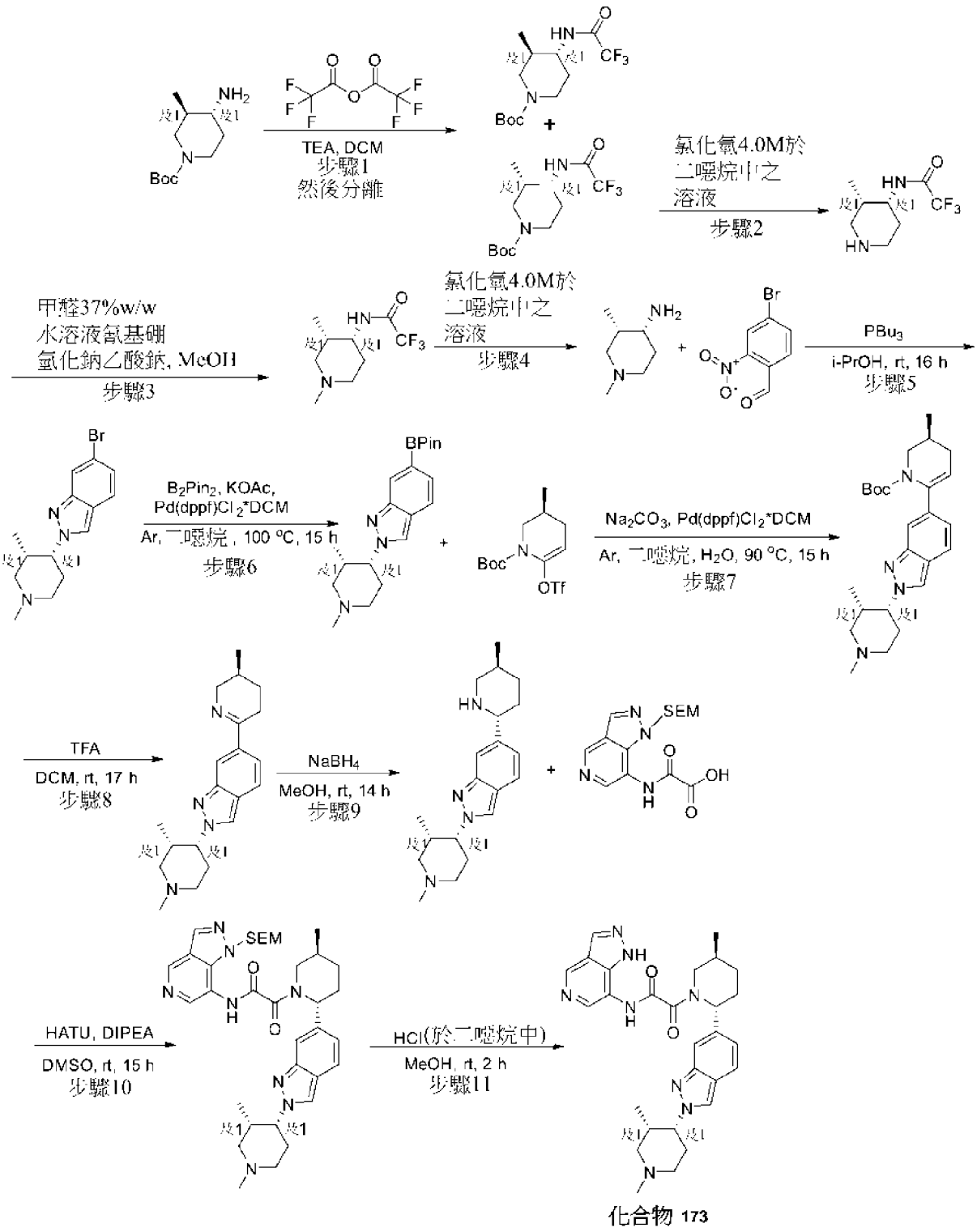
【1454】　將來自前一階段之粗產物 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(100.00 mg，216.40 μmol)與於 DMSO (2 mL)中之 TEA (109.49 mg，1.08 mmol，150.81 μL)混合，接著添加 2-(咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基胺基)-2-側氧基-乙酸(66.60 mg，324.60 μmol)及 HATU (123.42 mg，324.60 μmol)並攪拌隔夜。將 RM 用水處理並將所需產物過濾，用水洗滌並溶解於 MeOH 中，然後進行 HPLC (2-10 min 10-40% MeOH+NH_3 30 ml/min (裝載泵 4m MeOH+NH_3) 管柱：SunFire

100*19 mm，5 μM)。獲得 *N*-咪唑并[*1,2-a*]吡啶-7-基-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-1-哌啶基]乙醯胺(15.7 mg，30.75 μmol，14.21%產率)。

化合物 170：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (dd, 3H), 1.39 (t, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 5H), 2.08 (m, 3H), 2.23 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.90 (m, 4H), 8.24 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 11.17 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 510.2；實測值 511.2；Rt = 1.858 min。

實例 156.　2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 173)



步驟 1 係由實例 149 步驟 1 給出。

步驟 2：2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺之合成

【1455】　在 21℃下向 rac-(3S,4R)-3-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.8 g，25.14 mmol) 於 Et2O 中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(38.05 g，1.04 mol，47.56 mL)。將所得混合物攪拌 48 h。將所得混合物

蒸發至乾燥，得到呈白色固體之 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺(6 g，24.33 mmol，96.77%產率，HCl)。

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 0.85 (d, 3H), 1.83 – 1.91 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 3.00 – 3.10 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 9.17 – 9.36 (brs, 3H)。

步驟 3：2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺之合成

【1456】　將經 7-8%甲醇穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(2.37 g，29.19 mmol，2.19 mL，37%純度)及乙酸(4.38 g，72.98 mmol，4.18 mL)添加到 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-3-甲基-4-哌啶基]乙醯胺(6 g，24.33 mmol，HCl)及無水乙酸鈉(2.19 g，26.76 mmol，1.44 mL)於 MeOH (45.56 mL)中之溶液中。將所得混合物在 21℃下攪拌 1 小時，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(3.06 g，48.65 mmol)。此後，繼續攪拌 21 h。然後，在減壓下去除溶劑，並將殘餘物分配於飽和 NaHCO3 水溶液(50 ml)與 EtOAc (50mL)之間。將水用 EtOAc (3x50mL)反萃取。將有機物合併並蒸發，得到呈白色固體之 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺(4.7 g，20.96 mmol，86.17%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0.983 (d, 3H), 1.77 – 1.82 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 6.22 (brs, 1H)。

步驟 4：rac-(3S,4R)-1,3-二甲基哌啶-4-胺之合成

【1457】　將 2,2,2-三氟-N-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]乙醯胺(4.7 g，20.96 mmol)溶解於 MeOH (25 mL)中並向其中添加於水中之氯化氫溶液 36% (764.27 mg，20.96 mmol，25 mL)。將所得混合物在 80℃下攪拌 48h。將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈白色固體之 rac-(3S,4R)-1,3-二甲基哌啶-4-胺(4.75 g，粗製物，2HCl)。固體 rac-(3S,4R)-1,3-二甲基哌啶-4-胺(4.75 g，23.62 mmol，99%)不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 128.1；實測值 129.0；Rt = 0.238 min。

步驟 5：6-溴-2-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 1A 製備

產率：4.1 g (63.25%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.62 (d, 3H), 1.98 (d, 1H), 2.06 (t, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)。

步驟 6：2-[rac-(3S,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2A 製備

產率：8 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.4；Rt = 3.053 min。

步驟 7：rac-(3S)-3-甲基-6-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 2 製備

產率：12.0 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 424.3；實測值 425.4；Rt = 2.916 min。

步驟 8：2-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 3 (方法 A)製備

產率：6.8 g (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 324.2；實測值 325.2；Rt = 1.55 min。

步驟 9：2-[rac-(3S,4R)-1,3-二甲基-4-哌啶基]-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 4 製備

產率：1 g (29.23%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 326.2；實測值 327.2；Rt = 0.719 min。

步驟 10：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺之合成

藉由一般程序流程 S7 步驟 5 製備

產率：120 mg (粗製物)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 644.4；實測值 645.2；Rt = 3.26 min。

步驟 11：2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 173)之合成

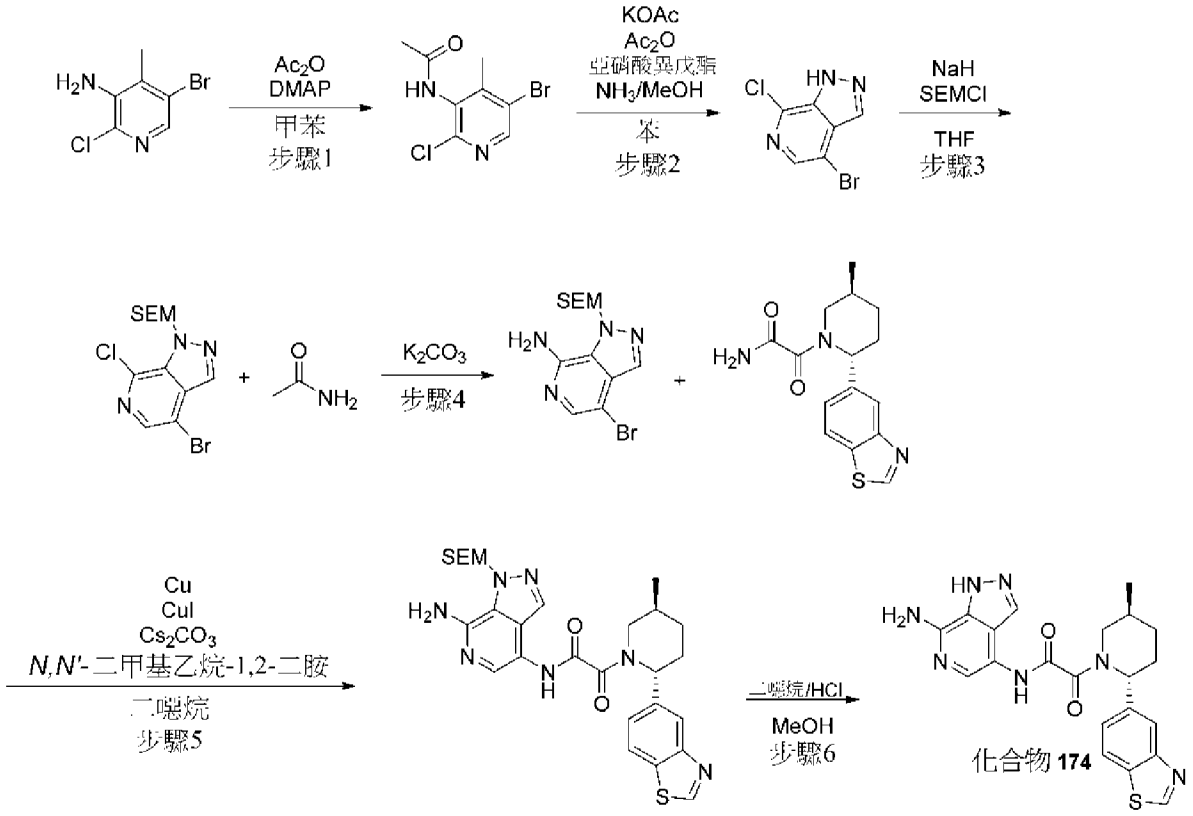
【1458】 在 21℃下向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]-N-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]乙醯胺(120 mg，93.04 μmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 48 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (30-50% 0.5-6.5min；30ml/min 水-乙腈+nh3 (裝載泵 4ml/min；乙腈)；管柱 xbridgeC18 19*100mm (R))。獲得呈黃色固體之 2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-二甲基-4-哌啶基]吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(25.7 mg，49.94 μmol，53.68%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.58 – 0.69 (m, 3H), 0.99 – 1.12 (m, 3H), 1.32 – 1.45 (m, 1H), 1.75 – 1.86 (m, 1H), 1.88 – 2.01 (m, 2H), 2.02 – 2.16 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 – 2.33 (m, 2H), 2.39 – 2.45 (m, 2H), 2.67 – 2.76 (m, 1H), 2.84 – 3.22 (m, 2H), 3.73 – 4.16 (m, 1H), 4.50 – 4.64 (m, 1H), 5.47 – 5.82 (m, 1H), 6.96 – 7.12 (m, 1H), 7.52 –

7.61 (m, 1H), 7.64 – 7.76 (m, 1H), 8.23 – 8.40 (m, 2H), 8.41 – 8.60 (m, 1H), 8.83 – 9.01 (m, 1H), 11.01 – 11.21 (m, 1H), 12.92 – 13.24 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 514.4；實測值 515.2；Rt = 2.042 min。

實例 157.　*N*-(7-胺基-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 174)



步驟 1：*N*-(5-溴-2-氯-4-甲基吡啶-3-基)乙醯胺之合成

【1459】　將 5-溴-2-氯-4-甲基-吡啶-3-胺(8 g，36.12 mmol)、DMAP (4.41 g，36.12 mmol)及乙酸酐(5.90 g，57.79 mmol，5.46 mL)混合於甲苯(100 mL)中並在 100°C下加熱 12 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行管柱急速矽膠層析(溶析液梯度氯仿-乙腈)。獲得 *N*-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(6.3 g，23.91 mmol，66.19%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 263.2；實測值 264.2；Rt = 0.948 min。

步驟 2：4-溴-7-氯-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶之合成

【1460】 將乙酸鉀(3.52 g，35.86 mmol，2.24 mL)及乙酸酐(7.32 g，71.72 mmol，6.77 mL)添加到 *N*-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(6.3 g，23.91 mmol)於無水苯(200 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流下加熱，在此溫度下添加亞硝酸異戊酯(5.60 g，47.81 mmol，6.40 mL)並繼續回流 16 h。然後過濾掉不溶性材料並真空蒸發濾液。將殘餘物溶解於銨於 MeOH 中之飽和溶液(407.15 mg，23.91 mmol)中並將所得溶液在 rt 下攪拌 2 h 且然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於 200 ml EtOAc 中並用水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 4-溴-7-氯-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶(4.3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 232.2；實測值 233.2；Rt = 1.018 min。

步驟 3：4-溴-7-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶之合成

【1461】 將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(0.9 g，22.50 mmol)分批添加到 4-溴-7-氯-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶(4.3 g，14.80 mmol)於無水 THF (50 mL)中之溶液中。30 min 後，將反應混合物用冰水浴冷卻至 5°C並逐滴添加於 10 ml THF 中之 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(3.21 g，19.24 mmol，3.40 mL)，然後在 rt 下攪拌隔夜。將反應混合物用水稀釋並將所需化合物用 DCM (2*100 ml)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-[(4-溴-7-氯-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(3.5 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 362.2；實測值 363.2；Rt = 1.749 min。

步驟 4：4-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-7-胺之合成

【1462】 將 2-[(4-溴-7-氯-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2 g，4.14 mmol)、乙醯胺(3.66 g，62.03 mmol)及無水碳酸鉀 99% (2.86 g，20.68 mmol，1.25 mL)之混合物在 210°C下攪拌 5 h。在冷卻至 rt 後，將反應混合物倒入水中並將所需產物用 DCM 萃取，經硫酸鈉乾燥並蒸發。對部分粗材料進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：2-10 min 30-65% MeCN+FA，30 ml/min)。獲得 4-

溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*3,4-c*]吡啶-7-胺(94 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 3.022 min。

步驟 5：*N*-(7-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1463】　藉由一般程序流程 S3 步驟 3A 製備。產率：8.8 mg 粗製物。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 0-45% MeCN+FA，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

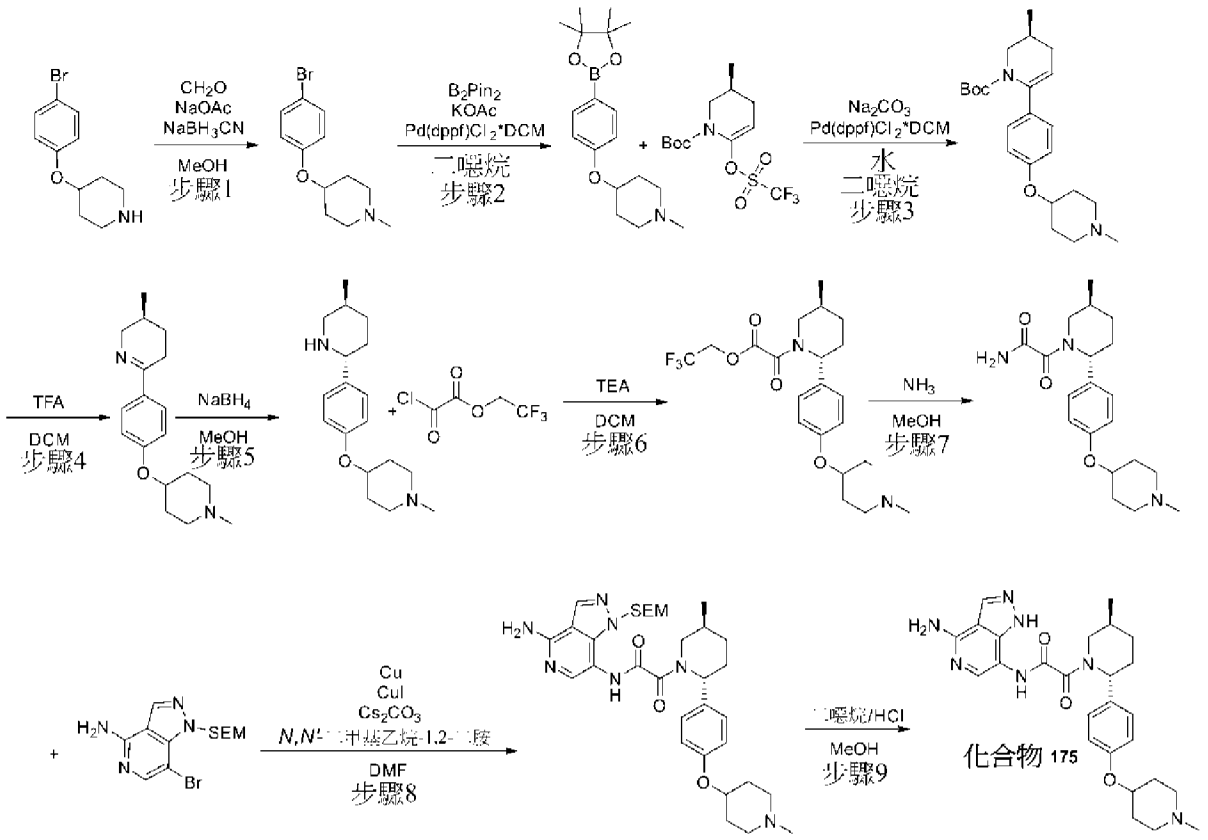
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 565.2；實測值 566.2；Rt = 1.045 min。

步驟 6：*N*-(7-胺基-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-((*2R,5S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 174)之合成

【1464】　*將 N*-[7-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(15.3 mg，27.04 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)及二噁烷(3 mL)之混合物中，經 HCl (按重量計 10%) HCl (986.02 μg，27.04 μmol)飽和並攪拌 3 h，然後在真空中濃縮並進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：2-10 min 30-60 MeOH+FA 30 ml/min)。獲得 *N*-(7-胺基-*1H*-吡唑并[*3,4-c*]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3.9 mg，8.10 μmol，29.95%產率，HCOOH)。

化合物 174：LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 435.2；實測值 436.2；Rt = 2.046 min。

實例 158.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 175)



步驟 1：4-(4-溴苯氧基)-1-甲基哌啶之合成

【1465】　將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(468.90 mg，15.62 mmol，432.97 μL)及乙酸鈉(1.28 g，15.62 mmol，838.41 μL)添加到 4-(4-溴苯氧基)哌啶(2 g，7.81 mmol)於 MeOH (28.73 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 h，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(981.38 mg，15.62 mmol)。此後，繼續攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於 15% K_2CO_3 水溶液(30 ml)與 DCM (50 ml)之間。將有機層分離，經固體 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，留下 4-(4-溴苯氧基)-1-甲基-哌啶(2 g，7.40 mmol，94.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 270.2；實測值 271.2；Rt = 0.814 min。

步驟 2：1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基)哌啶之合成

【1466】　藉由一般程序流程 S8 步驟 1 製備。產率：2.3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 317.2；實測值 318.2；Rt = 0.971 min。

步驟 3：(*S*)-3-甲基-6-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸

三級丁酯之合成

【1467】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：2.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.149 min。

步驟 4：(*S*)-3-甲基-6-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1468】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：1.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 286.2；實測值 287.2；Rt = 0.608 min。

步驟 5：1-甲基-4-(4-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)哌啶之合成

【1469】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 288.2；實測值 289.2；Rt = 0.709 min。

步驟 6：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1470】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.45 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 442.2；實測值 443.2；Rt = 1.138 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1471】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：0.3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 360.2；Rt = 0.746 min。

步驟 8：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1472】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：80 mg (15.41%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 0-50% MeCN+FA 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 621.2；實測值 622.2；Rt = 0.954 min。

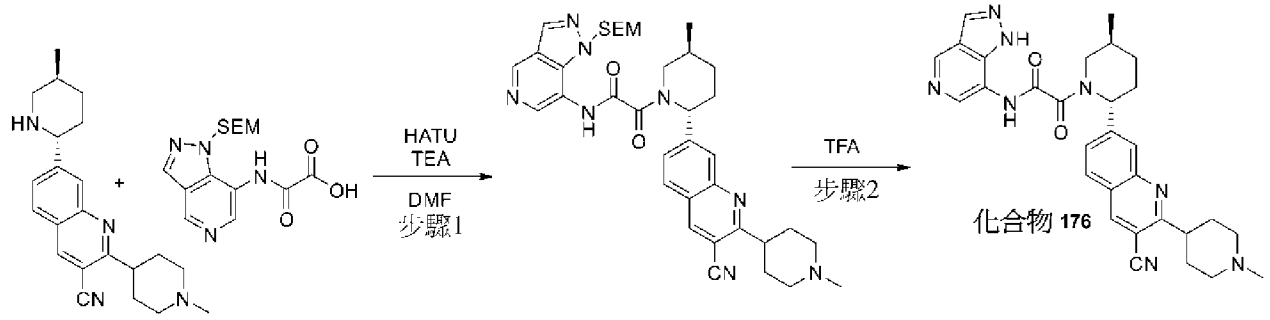
步驟 8：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 175)之合成

【1473】 *將 N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(80 mg，128.65 μmol)溶解於 MeOH (5 mL)中並添加二噁烷/HCl (128.65 μmol，2 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 16 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：30-60% 2-10 min MeCN+FA，流速：30ml/min)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(8.8 mg，16.37 μmol，12.72%產率，HCOOH)。

化合物 175： ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.60 – 1.11 (m, 3H), 1.11 – 1.53 (m, 1H), 1.54 – 1.77 (m, 3H), 1.77 – 1.98 (m, 3H), 1.98 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.24 (m, 5H), 2.61 – 2.76 (m, 2H), 3.04 – 3.14 (m, 2H), 3.73 – 4.05 (m, 1H), 4.23 – 4.43 (m, 1H), 5.22 – 6.42 (m, 1H), 6.57 – 6.87 (m, 2H), 6.86 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.76 (m, 2H), 8.11 – 8.22 (m, 2H), 9.52 – 10.64 (m, 1H), 12.44 – 13.51 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 491.2；實測值 492.2；Rt = 1.915 min。

實例 159. 2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 176)



【1474】 7-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈之合成係由中間物 51 給出。

步驟 1：2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1475】 藉由一般程序流程 S8 步驟 5A 製備。產率：200 mg (41.80%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 40-40-65% 水-MeCN+0.1% NH_4OH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 666.2；實測值 667.2；Rt = 1.113 min。

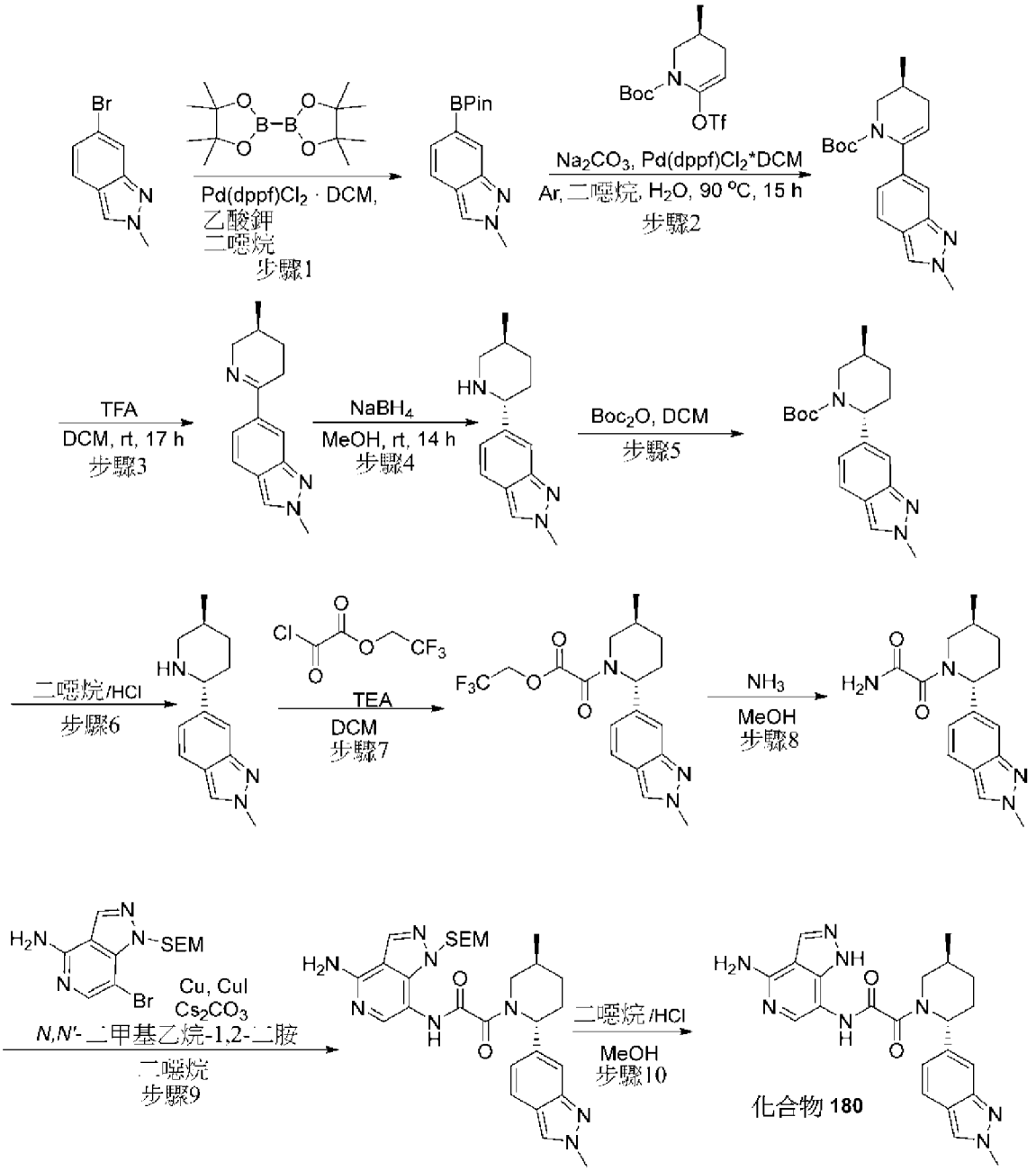
步驟 2：2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 176)之合成

【1476】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-氰基-2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-5-甲基-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(150 mg，224.93 μmol)溶液用 TFA (1.48 g，12.98 mmol，1 mL)處理。將所得混合物在 25℃下攪拌 13 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC (系統 30-80% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 目標質量 536.64 管柱：XBridge C18 100x19mm，5um)純化殘餘物，得到 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-氰基-2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(110 mg，204.98 μmol，91.13%產率)。

化合物 176：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 – 1.10 (m, 3H), 1.37 – 1.48 (m, 1H), 1.64 – 1.78 (m, 1H), 1.89 – 2.01 (m, 1H), 2.07 – 2.24 (m, 5H), 2.27 – 2.36 (m, 1H), 2.68 – 2.80 (m, 3H), 2.96 – 3.12 (m, 2H), 3.40 – 3.56 (m, 4H), 3.82 – 4.23 (m, 1H), 5.63 – 5.91 (m, 1H), 7.72 – 7.79 (m, 1H), 7.86 – 7.94 (m, 1H), 8.03 – 8.17 (m, 1H), 8.22 – 8.39 (m, 1H), 8.38 – 8.56 (m, 1H), 8.85 – 8.99 (m, 1H), 8.99 – 9.12 (m, 1H), 10.88 – 11.34 (m, 1H), 12.78 – 13.23 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 536.2；實測值 537.2；Rt = 1.930 min。

實例 160.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 180)



【1477】　化合物 180 之樣品藉由無步驟 5-6 之相同路線合成。對於第 2 批次，執行步驟 5-6 以在早期去除順式雜質。

步驟 1：2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1478】　將 6-溴-2-甲基-吲唑(20 g，94.76 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(24.06 g，94.76 mmol)、

Pd(dppf)Cl2·DCM (3.87 g，4.74 mmol，2.46 mL)及乙酸鉀(13.95 g，142.14 mmol，8.89 mL)於二噁烷(350 mL)中之溶液在 90℃下加熱 48 h。等分試樣顯示 SM 之完全轉化。過濾反應混合物且其不經進一步處理即直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 258.1；實測值 259.2；Rt = 1.332 min。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1479】 在氬氣氣氛下向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(24 g，92.98 mmol)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(32.11 g，92.98 mmol)、碳酸鈉(29.56 g，278.94 mmol，11.68 mL)於二噁烷(350 mL)及水(150 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl2·DCM (3.80 g，4.65 mmol)。將所得混合物在 100℃下攪拌 24 h 並冷卻。將有機層分離，蒸發，將殘餘物溶解於 MTBE (500 ml)中，經 Na2SO4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(30 g，91.63 mmol，98.54%產率)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 1.393 min。

步驟 3：2-甲基-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1480】 將(3S)-3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(30 g，91.63 mmol)於三氟乙酸(74.00 g，648.99 mmol，50 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 2 h. 在真空中去除溶劑，將殘餘物用水(200 ml)稀釋，將 pH 用 NaOH 溶液調節至 9-10，用 DCM (3*100 ml)萃取，經 Na2SO4 乾燥並蒸發，得到 2-甲基-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(18 g，79.19 mmol，86.43%產率)。該化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.3；實測值 228.4；Rt = 0.727 min。

步驟 4：2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1481】 在 0℃下將硼氫化鈉(3.00 g，79.19 mmol，2.79 mL) 分批添加到經攪拌之 2-甲基-6-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(18 g，79.19 mmol)於甲醇(250 mL) 中之溶液中。將所得混合物在 0℃下 攪拌 3 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 ml)稀釋並用二氯甲烷(3*80 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(15 g，65.41 mmol，82.60%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.2；實測值 230.2；Rt = 0.772 min。

步驟 5：(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1482】 向 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(15 g，65.41 mmol)於 DCM (200 mL)中之溶液中逐滴添加二碳酸二三級丁酯(14.28 g，65.41 mmol，15.01 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 3 h，蒸發並藉由梯度層析(己烷-乙酸乙酯)純化殘餘物，得到三個流份(其含有不同量之順式雜質)。對於下一步驟(係呈單一反式異構物之所用純流份(1.8 g (2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，24.28 mmol，37.13%產率)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 329.21；實測值 330.2；Rt = 3.691 min。

步驟 6：(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1483】 將(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.8 g，5.46 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(10 g，274.27 mmol，12.50 mL)在 25℃下攪拌 6 h。蒸發溶劑，得到 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(1.65 g，5.46 mmol，100.00%產率，2HCl)。

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 0.933 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.95 – 1.96 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.47 (brs, 2H), 9.77 (brs, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.1；實測值 230.2；Rt = 0.831 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1484】 在 0℃下向 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(1.65 g，7.20 mmol)及三乙胺(3.64 g，35.98 mmol，5.01 mL)於 THF (100 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(4.11 g，21.59 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.1；實測值 384.2；Rt = 1.190 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1485】 在 10 min 期間在 0℃下透過 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.7 g，7.04 mmol)於 THF (120 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 ml)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(1.8 g，5.99 mmol，85.09%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 300.1；實測值 301.2；Rt = 0.762 min。

步驟 9：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1486】 向 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(1 g，3.33 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.37 g，4.00 mmol)、銅(42.32 mg，665.88 μmol)、碘化銅(I)(634.08 mg，3.33 mmol，112.83 μL)、碳酸銫(2.17 g，6.66 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(710.36 mg，4.99 mmol)之混合物中添加二噁烷(30 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100℃下加熱 36 h 並冷卻。過濾無機沉澱並在真空中蒸發溶劑。藉由梯度層析(MTBE-甲醇)純化殘餘物，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲

唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，710.81 μmol，21.35%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 562.3；實測值 563.4；Rt = 1.123 min。

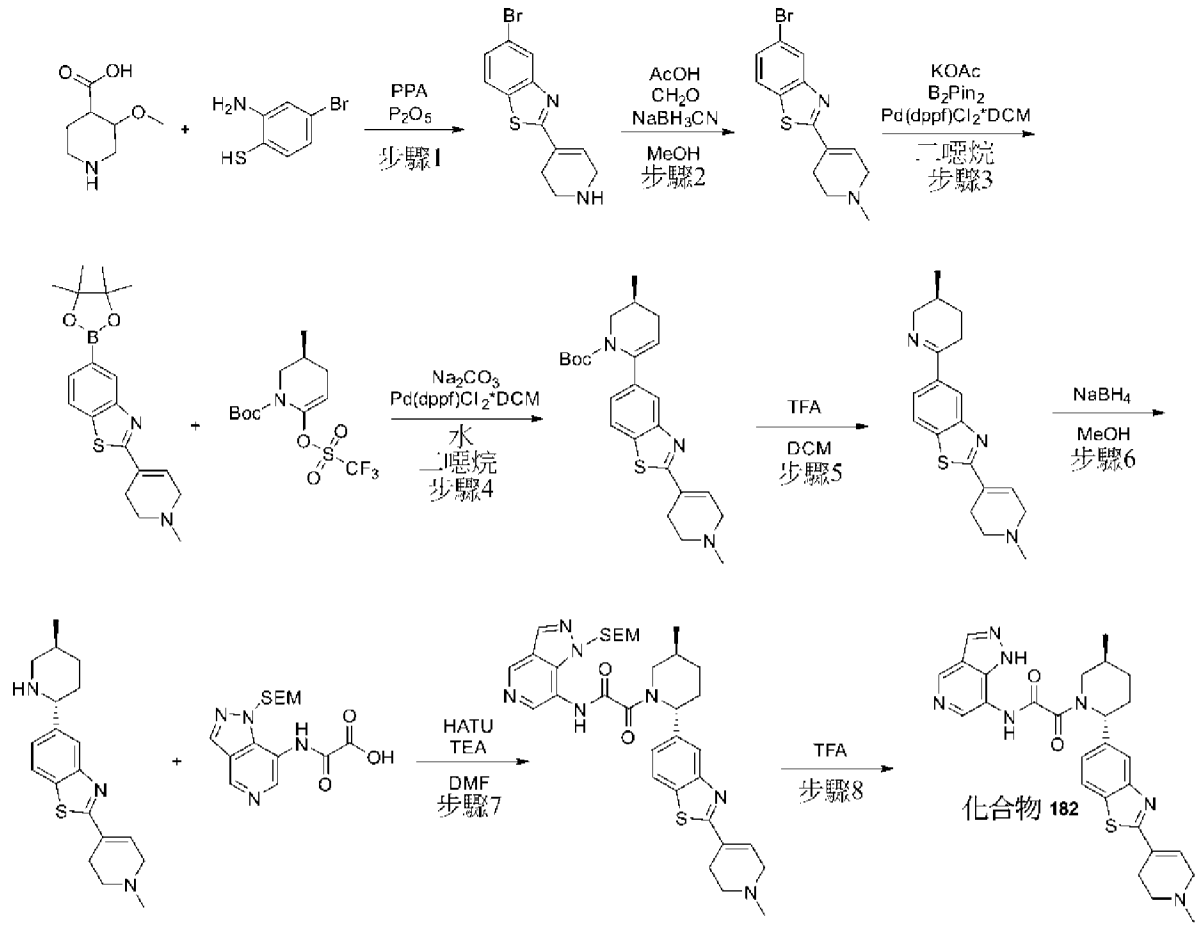
步驟 10：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 180)之合成

【1487】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，710.81 μmol)於三氟乙酸(4 g，35.08 mmol，2.70 mL) 中之溶液在 25℃ 下攪拌 12 h。在真空中蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 5-5-30% 0-5min H2O/ACN/0.2%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 乙腈) 目標質量 432.49 管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um)純化殘餘物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(208 mg，480.95 μmol，67.66%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.89 – 1.20 (m, 3H), 1.25 – 1.43 (m, 1H), 1.67 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 2.03 (m, 1H), 2.04 – 2.24 (m, 1H), 2.25 – 2.37 (m, 1H), 2.81 – 3.23 (m, 1H), 3.38 – 3.85 (m, 1H), 4.03 – 4.29 (m, 3H), 5.35 – 5.77 (m, 1H), 6.90 – 7.14 (m, 1H), 7.38 – 7.55 (m, 1H), 7.61 – 7.73 (m, 1H), 7.82 – 7.97 (m, 1H), 8.10 – 8.25 (m, 1H), 8.25 – 8.32 (m, 1H), 8.32 – 8.88 (m, 1H), 9.95 – 11.01 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H), 13.62 (br s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 432.2；實測值 433.2；Rt = 1.08 min。

實例 161. 2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 182)



步驟 1：5-溴-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1488】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：2.5 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 295.2；實測值 296.2；Rt = 0.961 min。

步驟 2：5-溴-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1489】　在 25℃下將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.03 g，12.70 mmol，952.01 μL，37%純度)及乙酸(1.02 g，16.94 mmol，969.60 μL)添加到經攪拌之 5-溴-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(2.5 g，8.47 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，然後在 25℃下一次性添加氰基硼氫化鈉(638.62 mg，10.16 mmol) (發泡!)。將反應混合物在 25℃下攪拌 18 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(70 ml)稀釋並用 DCM (2*60 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡棕色膠狀物之粗製物 5-溴-2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯

并噻唑(2.5 g，8.08 mmol，95.46%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 309.2；實測值 310.2；Rt = 2.242 min。

步驟 3：2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1490】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：2.88 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 357.2；Rt = 1.131 min。

步驟 4：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1491】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 425.2；實測值 426.2；Rt = 1.236 min。

步驟 5：(*S*)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【1492】　將 TFA (29.60 g，259.60 mmol，20 mL)一次性 添加到經攪拌之(*3S*)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，16.45 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中。將所得溶液在25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(100 ml)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*25 ml)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用 DCM (2*50 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色固體之 2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(2.7 g，8.30 mmol，50.44%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.673 min。

步驟 6：2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻

唑之合成

【1493】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.719 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺之合成

【1494】　藉由一般程序流程 S2 步驟 6A 製備。產率：100 mg (25.35%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 45-45-75% 水-MeCN+0.1% NH_4OH；(裝載泵 4ml/min MeCN)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 645.2；實測值 646.2；Rt = 3.057 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺(化合物 182)之合成

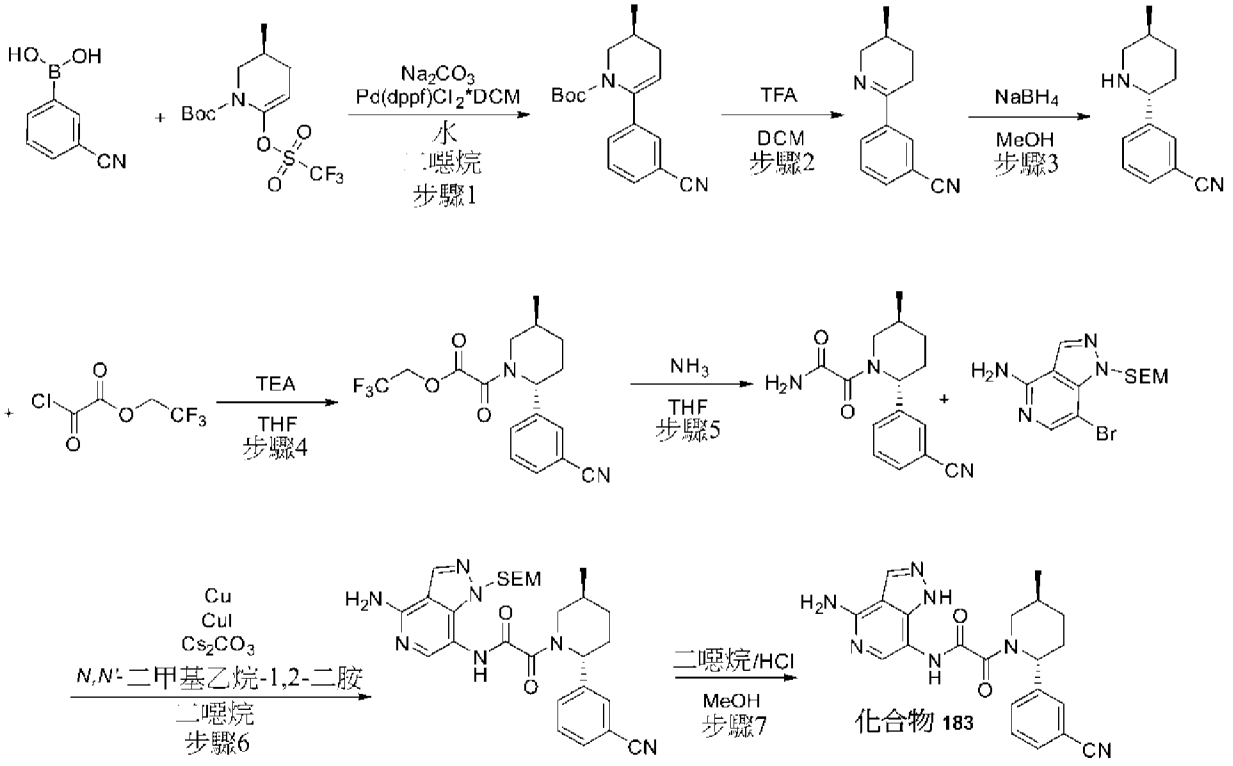
【1495】　將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-*N*-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]乙醯胺(100 mg，154.83 μmol)於 TFA (2.96 g，25.96 mmol，2 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 15 h。等分試樣之 LCMS 顯示完全 SEM 脫保護。將反應混合物在真空中濃縮，藉由反相 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19mm，5um；流動相：20-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeCN))純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之化合物 182 2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(28 mg，54.30 μmol，35.07%產率)。

化合物 182：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.74 (m, 1H),

7.42 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.21 (s, 1H), 13.13 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 515.2；實測值 516.2；Rt = 2.054 min。

實例 162.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 183)



步驟 1：(*S*)-6-(3-氰基苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1496】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：1.99 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 198.2；實測值 199.2；Rt = 4.055 min。

步驟 2：(*S*)-3-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯甲腈之合成

【1497】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.33 g (26.14%)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.05 (m, 1H)。

步驟 3：3-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲腈之合成

【1498】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 200.2；實測值 201.2；Rt = 0.578 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1499】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.53 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 354.2；實測值 355.2；Rt = 1.169 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1500】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：0.13 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 271.2；實測值 272.2；Rt = 0.968 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1501】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：0.25 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 533.2；實測值 534.2；Rt = 3.395 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 183)之合成

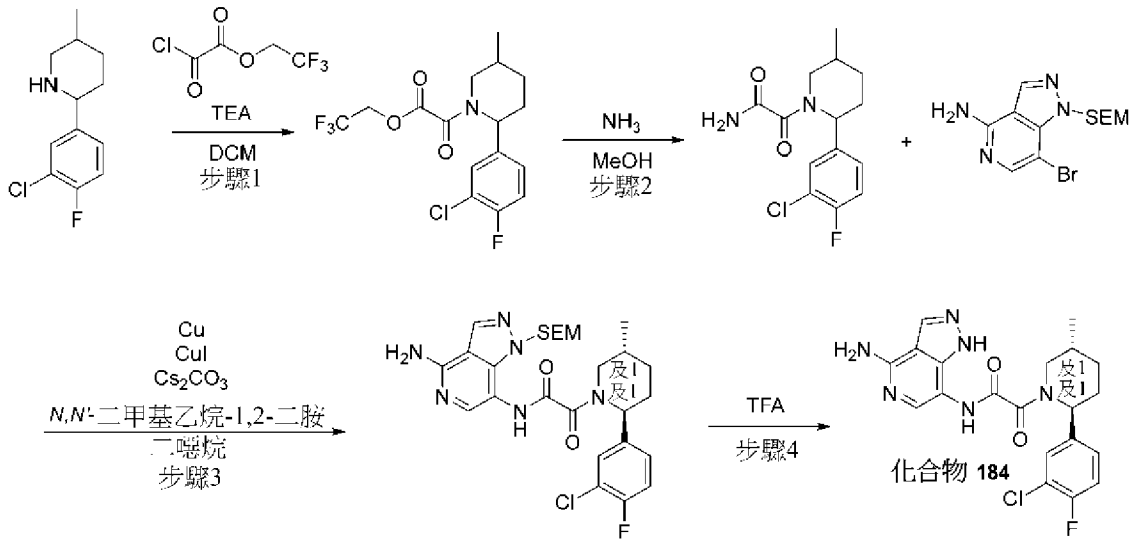
【1502】　將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.71 g，46.84 mmol，2.13 mL)添加到經攪拌之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250.00 mg，468.43 μmol)於 MeOH (1.45 mL)中之溶液中並在 20℃下攪拌 8 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物溶解於 MeOH (3 mL)中，用 TEA (0.15 g)淬滅並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；10-10-35% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min)，得到具有粗產物之兩個主要流份。藉由 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um；5-5-45% 0-1-5min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30ml/min)純化 2 個流份，得到純的 *N*-(4-胺基-*1H*-吡

唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-(3-氰基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(38 mg，94.19 μmol，20.11%產率)。

化合物 183：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 – 1.05 (m, 3H), 1.20 – 1.33 (m, 1H), 1.59 – 1.69 (m, 1H), 1.84 – 1.94 (m, 1H), 2.00 – 2.12 (m, 1H), 2.14 – 2.26 (m, 1H), 2.72 – 3.30 (m, 1H), 3.73 – 4.14 (m, 1H), 5.04 – 5.62 (m, 1H), 6.64 – 6.97 (m, 1H), 7.51 – 7.65 (m, 2H), 7.67 – 7.80 (m, 3H), 8.10 – 8.30 (m, 2H), 9.62 – 10.62 (m, 1H), 12.52 – 13.38 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 403.2；實測值 404.2；Rt = 2.485 min。

實例 163.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 184)



【1503】　2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-哌啶之合成係由中間物 52 給出。

步驟 1：2-(2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1504】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：0.8 g (95.44%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 381.2；實測值 382.2；Rt = 4.330 min。

步驟 2：2-(2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1505】　在 rt 下將氨(35.69 mg，2.10 mmol)鼓泡透過 2-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-

甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.8 g，2.10 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈橙色膠狀物之 2-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.7 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 298.2；實測值 299.2；Rt = 3.164 min。

步驟 3：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成(

【1506】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：52 mg (13.84%)。

HPLC 條件：管柱：SunFire C18 100*19 mm，5 μM；2-10 min 20-45%水-MeOH+NH_3 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH+NH_3)。

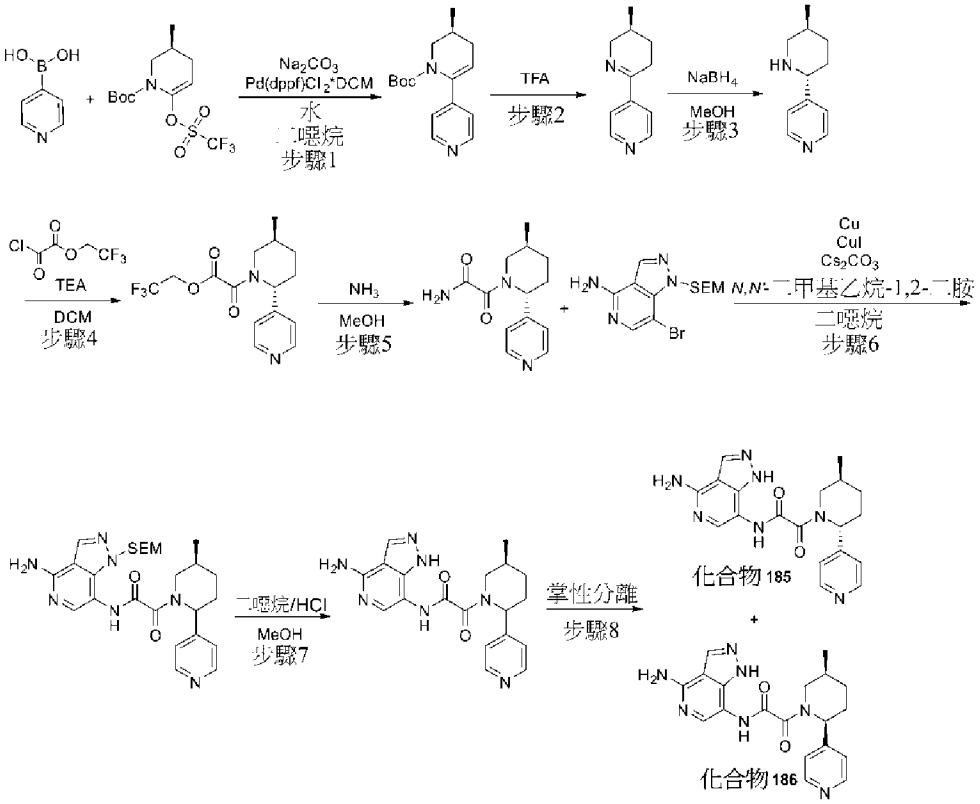
步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 184)之合成

【1507】　將 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.052 g，92.67 μmol)溶解於 TFA (317.00 mg，2.78 mmol，214.19 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10min 35-50%水/MeOH+NH_3 30/min；裝載泵 4ml/min MeOH 管柱 SunFire 19*100mm)。獲得呈淡黃色固體之 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺。

化合物 184：^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 – 1.07 (m, 3H), 1.26 – 1.45 (m, 1H), 1.56 – 1.72 (m, 1H), 1.74 – 2.10 (m, 2H), 2.13 – 2.26 (m, 1H), 2.87 – 3.21 (m, 1H), 3.72 – 4.11 (m, 1H), 4.97 – 5.59 (m, 1H), 6.62 – 7.22 (m, 2H), 7.29 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.56 (m, 1H), 7.58 – 7.78 (m, 1H), 8.11 – 8.30 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 430.2；實測值 431.2；Rt = 2.883 min。

實例 164.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 185 及化合物 186)



步驟 1：(*S*)-5-甲基-5,6-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1(*4H*)-羧酸三級丁酯之合成

【1508】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：0.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 174.2；實測值 175.2；Rt = 1.064 min。

步驟 2：(*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫-2,4'-聯吡啶之合成

【1509】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 174.2；實測值 175.2；Rt = 0.514 min。

步驟 3：4-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)吡啶之合成

【1510】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 176.2；實測值 177.2；Rt = 0.356 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1511】　藉由一般程序流程 S9 步驟 1 製備。產率：1.6 g 粗製物。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.59 (m, 2H)。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1512】　藉由一般程序流程 S9 步驟 2 製備。產率：687.4 mg (57.38%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 248.2；Rt = 1.383 min。

步驟 6：*N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*5S*)-5-甲基-2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1513】　藉由一般程序流程 S9 步驟 3A 製備。產率：360 mg (49.91%)。

HPLC 條件：管柱：XBridge C18 100*19 mm，5 μM；0-5 min 30-45%水-MeCN+0.1% NH_4OH 30ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 510.2；Rt = 3.398 min。

步驟 7：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成(

【1514】　在 25℃下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(4.20 g，16.01 mmol，5.25 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(*5S*)-5-甲基-2-(4-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(360 mg，706.33 μmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 20 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um；流動相：5-5-25% 0-1-5min H_2O/MeOH/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min H_2O))，得到呈*順式/反式*-異構物之混合物形式的 2 個流份之產物 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*5S*)-5-甲基-2-(4-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(154 mg，361.98 μmol，51.25%產率，HCOOH)(154 mg，黃色固體)，將該產物合併並提交至製備型掌性 HPLC (下一步驟)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 380.2；Rt = 0.693 min。

步驟 8：掌性分離(化合物 185 及化合物 186)

【1515】 對外消旋 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*5S*)-5-甲基-2-(4-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(154 mg，405.89 μmol)進行掌性分離(管柱：CHIRALPAK IC (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，50:25:25:0.1；流速：40 ml/min)，獲得 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-(4-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(120.6 mg，317.86 μmol，78.31%產率) (RT=39.79 min)及 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(*2S,5S*)-5-甲基-2-(4-吡啶基)-1-哌啶基]乙醯胺(37.8 mg，99.63 μmol，24.55%產率) (RT=27.31 min)。

【1516】 在分析條件(管柱：IC，己烷(0.1% EDA)-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 185 之保留時間 51.85 min 且化合物 186 之保留時間 32.85 min。

化合物 185：保留時間：51.85 min

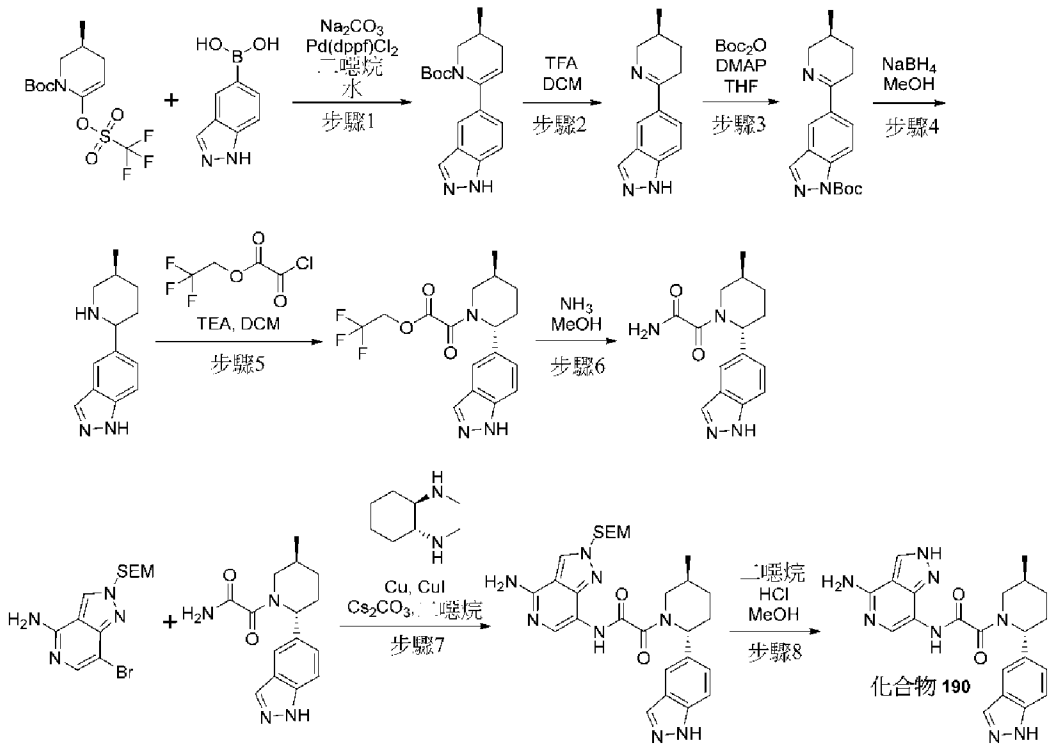
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 – 1.06 (m, 3H), 1.31 – 1.63 (m, 2H), 1.68 – 2.26 (m, 3H), 2.72 – 3.27 (m, 1H), 3.45 – 4.16 (m, 1H), 5.00 – 5.64 (m, 1H), 6.21 – 6.83 (m, 2H), 6.99 – 7.38 (m, 2H), 7.51 – 7.72 (m, 1H), 8.12 – 8.21 (m, 1H), 8.24 – 8.60 (m, 2H), 9.62 – 10.57 (m, 1H), 12.65 – 13.41 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 380.2；Rt = 0.592 min。

化合物 186：保留時間：32.85 min

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 380.2；Rt = 0.616 min。

實例 165. 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 190)



步驟 1：(S)-6-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯

【1517】　將 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吲唑(2 g，7.13 mmol，HCl)及(S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(4.06 g，11.76 mmol)一起混合於二噁烷(39.91 mL)中並向其中添加碳酸鈉(3.02 g，28.51 mmol，1.19 mL) (於 H_2O (15.00 mL)中之溶液)。將所得混合物抽真空並用氬氣回填，將該操作重複三次。在氬氣流下將環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(291.08 mg，356.43 μmol)添加到反應混合物中並將該反應混合物在 100℃下攪拌 60 h。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下蒸發溶劑。將水(80 mL)添加到殘餘物中，攪拌 30 min 並過濾掉沉澱，將其用水洗滌並乾燥，得到呈黑色油狀物之(S)-6-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(2.5 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.19；實測值 314.2；Rt = 1.363 min。

步驟 2：(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑

【1518】　將(S)-6-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯

(2.5 g，7.98 mmol)溶解於 DCM (70 mL)中並向其中添加 TFA (9.10 g，79.77 mmol，6.15 mL)。將該反應混合物在 25℃下攪拌 18 h。在完成後，在減壓下蒸發溶劑並將殘餘物用溫水(40 mL)稀釋且自黑色樹脂傾析該溶液。將 K_2CO_3 添加到水溶液中以使反應物鹼化且過濾掉所形成之沉澱並用水(2×5 mL)洗滌，得到呈白色固體之(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑(0.6 g，2.81 mmol，35.27%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 213.14；實測值 214.2；Rt = 0.562 min。

步驟 3：(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑-1-羧酸三級丁酯

【1519】　向(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑(0.6 g，2.81 mmol)及 DMAP (34.37 mg，281.32 μmol)於 THF (19.35 mL)中之混合物中逐滴添加碳酸三級丁氧基羰基三級丁酯(613.98 mg，2.81 mmol，645.61 μL)並將所得混合物在 r.t 下攪拌隔夜。在反應完成後，將溶劑蒸發至乾燥，將殘餘物溶解於 $CHCl_3$ 中，用 $NaHSO_4$ 水溶液(0.5 g 於 50 mL 水中)洗滌，將有機層乾燥並蒸發，獲得(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑-1-羧酸三級丁酯(0.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 313.19；實測值 314.2；Rt = 0.776 min。

步驟 4：5-((5S)-5-甲基哌啶-2-基)-1H-吲唑

【1520】　將(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-1H-吲唑-1-羧酸三級丁酯(0.3 g，957.26 μmol)於 MeOH (14.95 mL)中之混合物冷卻至 0℃，一次性添加硼氫化鈉(54.32 mg，1.44 mmol，50.58 μL)。使所得混合物在 25℃下攪拌隔夜。將溶劑蒸發至乾燥，添加水(20 mL)並將所得混合物用 K_2CO_3 鹼化至鹼性 pH 且用 DCM (3×15 mL)萃取，將經合併之有機層乾燥並在真空中濃縮，獲得呈黃色油狀物之 5-((5S)-5-甲基哌啶-2-基)-1H-吲唑(0.2 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 316.2；Rt = 0.875 min。

步驟 5：2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟

乙酯

【1521】 將5-((5S)-5-甲基哌啶-2-基)-1H-吲唑(0.3 g，1.39 mmol)及TEA (282.01 mg，2.79 mmol，388.44 μL)一起混合於 DCM (19.88 mL)中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 5°C。將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(292.00 mg，1.53 mmol)逐滴添加到先前溶液中並使所得混合物升溫至 rt 且攪拌 20 h。將混合物用鹽水(2×20 mL)洗滌，將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將所得粗產物溶解於 DCM (19.88 mL)中，逐滴添加 TEA (282.01 mg，2.79 mmol，388.44 μL)及 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(292.00 mg，1.53 mmol)，將所得混合物攪拌 3 小時，然後將混合物用鹽水(2×20 mL)洗滌，將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，得到 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 369.14；實測值 370.2；Rt = 1.167 min。

步驟 6：2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺

【1522】 將 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯(236.02 mg，639.04 μmol)溶解於 NH_3/MeOH (20 mL)中。將所得澄清溶液在 25°C下靜置 15 h。在反應完成後，將所得混合物濃縮至乾燥，獲得呈棕色固體之 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.21 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 286.15；實測值 287.2；Rt = 0.976 min。

步驟 7：2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺

【1523】 將 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(210 mg，733.42 μmol)、7-溴-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-

胺(276.96 mg，806.77 μmol)、cu (9.32 mg，146.68 μmol)、碳酸銫(358.45 mg，1.10 mmol)、CuI (27.94 mg，146.68 μmol，4.97 μL)及(1S,2S)-N,N'-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(20.86 mg，146.68 μmol，23.13 μL)於二噁烷(5.03 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 24 h。該時間之後，將溶劑蒸發至乾燥，得到粗產物，然後對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19mm，5μm；流動相：10-10-70% 0-1-5min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 ml/min (裝載泵 4ml/min ACN)，獲得呈棕色油狀物之 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(108.1 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 548.32；實測值 549.2；Rt = 0.974 min。

步驟 8：2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

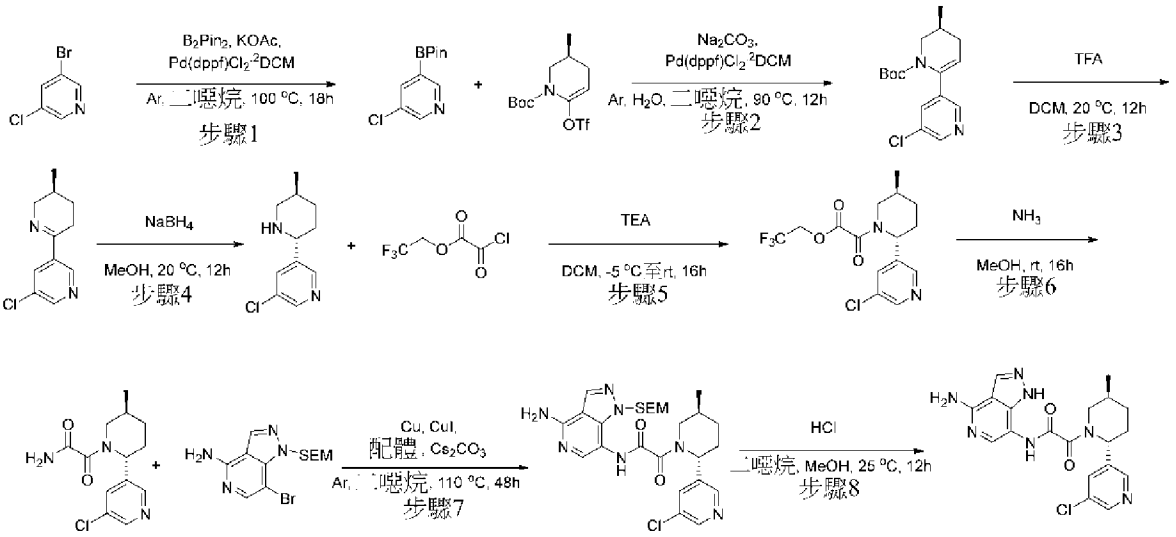
【1524】　將 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(0.108 g，196.83 μmol)溶解於 MeOH (2 mL)及二噁烷/HCl (2 mL)之混合物中。將所得混合物在 25°C下攪拌 3 h。該時間之後，將溶劑蒸發至乾燥，得到粗產物，然後對粗產物進行 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19mm，5μm；流動相：20-45% 0-5min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min ACN))，然後藉由 HPLC (管柱：Kinetex PFP 100×21.2 mm 5μm；流動相：20-45% 0-5min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min ACN)再純化，獲得呈棕色固體之 2-((2R,5S)-2-(1H-吲唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基乙醯胺(5.7 mg，12.27 μmol，6.23%產率，HCOO-)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.71 – 1.10 (m, 3H), 1.26 – 1.54 (m, 1H), 1.54 – 1.96 (m, 2H), 1.98 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 2.36 (m, 1H), 2.74 – 3.05 (m, 1H), 3.75 – 4.14 (m,

1H), 5.05 – 5.91 (m, 1H), 6.57 – 7.07 (m, 2H), 7.20 – 7.45 (m, 1H), 7.52 – 7.74 (m, 2H), 7.81 – 8.09 (m, 1H), 8.09 – 8.38 (m, 2H), 9.54 – 10.58 (m, 1H), 12.58 – 13.42 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 418.21；實測值 419.2；Rt = 1.823 min。

實例 166. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 203)



化合物 203

步驟 1：3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶之合成

【1525】 將 3-溴-5-氯-吡啶(5 g，25.98 mmol)、Pd(dppf)Cl2 • DCM (1.06 g，1.30 mmol)、乙酸鉀(7.65 g，77.95 mmol，4.87 mL)及雙(頻哪醇)二硼(7.26 g，28.58 mmol)一起混合於二噁烷(40 mL)中並將所得混合物抽真空且用氬氣回填三次，然後將所得混合物在 100°C(油浴)下加熱隔夜。將反應混合物冷卻並過濾，在真空中濃縮濾液。藉由 FCC (於己烷中之 MTBE 12%至 95%)純化粗產物。獲得呈淡黃色固體之 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(3.2 g，13.36 mmol，51.42%產率)。

步驟 2：rac-(3S)-6-(5-氯-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1526】 在氬氣下將 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(3.2 g，13.36 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.08 g，14.70 mmol)、碳酸鈉(2.83 g，26.72 mmol，1.12 mL)及 Pd(dppf)Cl2 • DCM (545.35 mg，667.80 μmol)混合於二噁烷(30 mL) + 水(7 mL)中，並然後在小瓶中在 90℃下隔夜攪拌達 12 h。過濾掉固體，將濾液用 EA 稀釋，將有機層分離並將水層用額外 EA 萃取，將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 rac-(3S)-6-(5-氯-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.91 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 309.2；實測值 309.2；Rt = 1.521 min。

步驟 3：3-氯-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1527】 將 rac-(3S)-6-(5-氯-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.91 g，19.14 mmol)溶解於 DCM (25 mL)及 TFA (25 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20℃下攪拌 12 h。將反應混合物在真空上濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於水中並用 MTBE 萃取(3 次)，此後將水層用 NaOH 鹼化並用 DCM 萃取(3 次)，將經合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。該反應係成功的。獲得呈紅色液體之 3-氯-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.9 g，9.10 mmol，47.57%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 209.0；實測值 209.0；Rt = 0.538 min。

步驟 4：3-氯-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1528】 向正經攪拌之 3-氯-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.9 g，9.10 mmol)於 MeOH (40 mL)中之懸浮液中分批添加硼氫化鈉(688.90 mg，18.21 mmol，641.43 μL)。將所得混合物在 20℃下攪拌 12 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在*真空*中

濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈紅色油狀物之 3-氯-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.1 g，5.22 mmol，57.34%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 211.2；實測值 211.2；Rt = 0.700 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1529】 將 3-氯-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.1 g，5.22 mmol)溶解於 DCM (15 mL)中並向其中添加三乙胺(607.52 mg，6.00 mmol，836.80 μL)。將所得混合物於冰/甲醇浴中冷卻至-5°C並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.09 g，5.74 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將水(15 mL)添加到反應混合物中並將有機層分離。將水層用 DCM (25 mL)萃取並將經合併之有機層用 $NaHCO_3$ 水溶液(25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，4.66 mmol，89.28%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 365.2；實測值 365.2；Rt = 1.343 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1530】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，4.66 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (50 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在*真空*中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.37 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 282.2；Rt = 0.976 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1531】 在 Ar 氣氛下將銅(2.26 mg，35.49 μmol)、碘化銅(I)(67.60 mg，354.94 μmol，12.03 μL)、碳酸銫(462.59 mg，1.42 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，709.88 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(255.88 mg，745.37 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(196.90 mg，1.38 mmol)於 1,4-二噁烷(5.00 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液並藉由 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；20-45% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)純化，得到純的 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(82 mg，150.70 μmol，21.23%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 544.2；實測值 544.2；Rt = 0.992 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 203)之合成

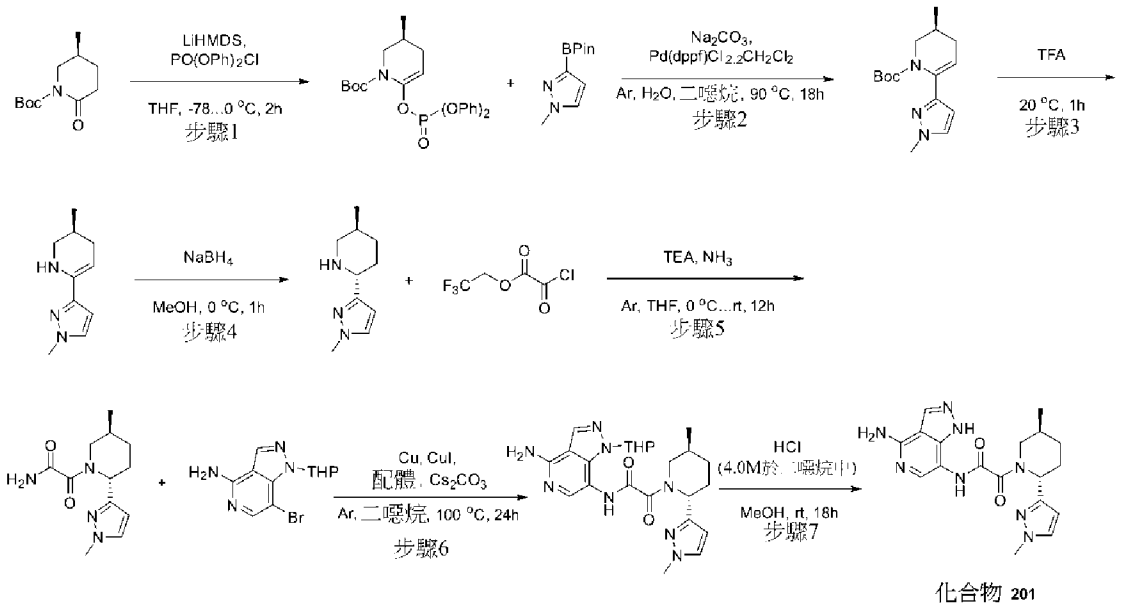
【1532】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(824.19 mg，22.61 mmol，1.03 mL)添加到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(82 mg，150.70 μmol)於甲醇(999.76 μL)中之溶液中並在 25°C下攪拌 12 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中，用 TEA (70 mg)中和並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um；10-10-35% 0-1-6 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氯-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(19 mg，41.31 μmol，27.41%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.86 – 1.04 (m, 3H), 1.27 – 1.43 (m, 1H), 1.59 – 1.73 (m,

1H), 1.84 – 1.98 (m, 1H), 2.02 – 2.18 (m, 1H), 2.19 – 2.30 (m, 1H), 2.73 – 3.00 (m, 1H), 3.77 – 4.12 (m, 1H), 4.90 – 5.62 (m, 1H), 6.64 – 6.83 (m, 2H), 7.50 – 7.71 (m, 1H), 7.82 – 7.91 (m, 1H), 8.15 – 8.42 (m, 1H), 8.50 – 8.60 (m, 2H), 9.68 – 10.57 (m, 1H), 12.56 – 12.79 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 414.2；Rt = 1.968 min。

實例 167. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 201)



化合物 201

步驟 1：rac-(3S)-6-二苯氧基磷醯氧基-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1533】 在氬氣下將鋰雙(三甲基矽基)醯胺(245.18 g，293.05 mmol，272.42 mL，20%純度) (1.08 M 於 THF/乙基苯中)逐滴添加到冷卻至-78°C之 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(50 g，234.44 mmol)於 THF (500 mL)中之溶液中。將所得溶液在-78°C下攪拌 1.5 h，然後逐滴添加[氯(苯氧基)磷氧基]氧基苯(62.98 g，234.44 mmol，48.45 mL)，保持溫度低於-70°C。使反應混合物升溫(移除冷卻浴)至 0°C並然後用水(200 ml)及 MTBE (500 ml)稀釋。將有機層分離，將水層另外用 MTBE (300 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用 10%氫氧化鈉水溶液

(2*200 ml)洗滌，經碳酸鉀乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於己烷中並透過矽膠墊(100 ml)過濾所得混濁溶液。將矽膠墊另外用己烷(4*250 ml)洗滌。將經合併之濾液在真空中蒸發，得到呈淡黃色油狀物之粗製物 rac-(3S)-6-二苯氧基磷氧基氧基-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(100 g，224.50 mmol，95.76%產率)，其直接用於下一步驟中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.20 (m, 10H)。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1534】 將 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡唑(10 g，48.06 mmol)、rac-(3S)-6-二苯氧基磷氧基氧基-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(25.19 g，48.06 mmol)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(1.96 g，2.40 mmol)及碳酸鈉(15.28 g，144.19 mmol，6.04 mL)於二噁烷(180 mL)及水(60 mL)中之混合物在 90°C下在氬氣氣氛下攪拌 18 h。過濾掉反應混合物並在*真空*中蒸發濾液。藉由矽膠急速層析用 0 至 100 百分比氯仿-MeCN 梯度溶析來純化殘餘物，得到產物 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，28.84 mmol，60.01%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 222.2；實測值 222.2；Rt = 1.381 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1535】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，28.84 mmol)於 TFA (52.62 g，461.49 mmol，35.55 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 1 h，並然後在*真空*中蒸發。將碎冰(50 g)添加到殘餘物中並將 pH 用碳酸鉀 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用 EA (2*75 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到呈黃色油狀物之(3S)-3-甲基-6-

(1-甲基吡唑-3-基)-2,3,4,5-四氫吡啶(4.7 g，26.52 mmol，91.93%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 178.2；實測值 178.2；Rt = 0.668 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)哌啶之合成

【1536】 在 0°C下將硼氫化鈉(1.50 g，39.78 mmol，1.40 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-2,3,4,5-四氫吡啶(4.7 g，26.52 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*75 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色油狀物之 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)哌啶(4 g，22.31 mmol，84.15%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 180.2；實測值 180.2；Rt = 0.558 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1537】 在 0°C下在氬氣下向 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)哌啶(3 g，16.74 mmol)及 TEA (3.39 g，33.47 mmol，4.67 mL)於 THF (50.11 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(4.78 g，25.10 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。然後在 0°C下將氨鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(4 g，15.98 mmol，95.49%產率)。

步驟 6：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1538】 將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1 g，3.37 mmol)、2-

側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(765.75 mg，3.06 mmol)、Cu (20.61 mg，324.29 μmol)、CuI (174.80 mg，917.81 μmol，31.10 μL)、碳酸銫(1.50 g，4.59 mmol，652.93 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(130.55 mg，917.81 μmol)混合於二噁烷(13 mL)中，用 Ar 吹掃 5 分鐘並然後在封閉反應小瓶中在 100℃下加熱 24 h。過濾最終混合物並在*真空*中蒸發二噁烷，得到呈棕色固體之 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(2 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 467.2；實測值 467.2；Rt = 0.981 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 201)之合成

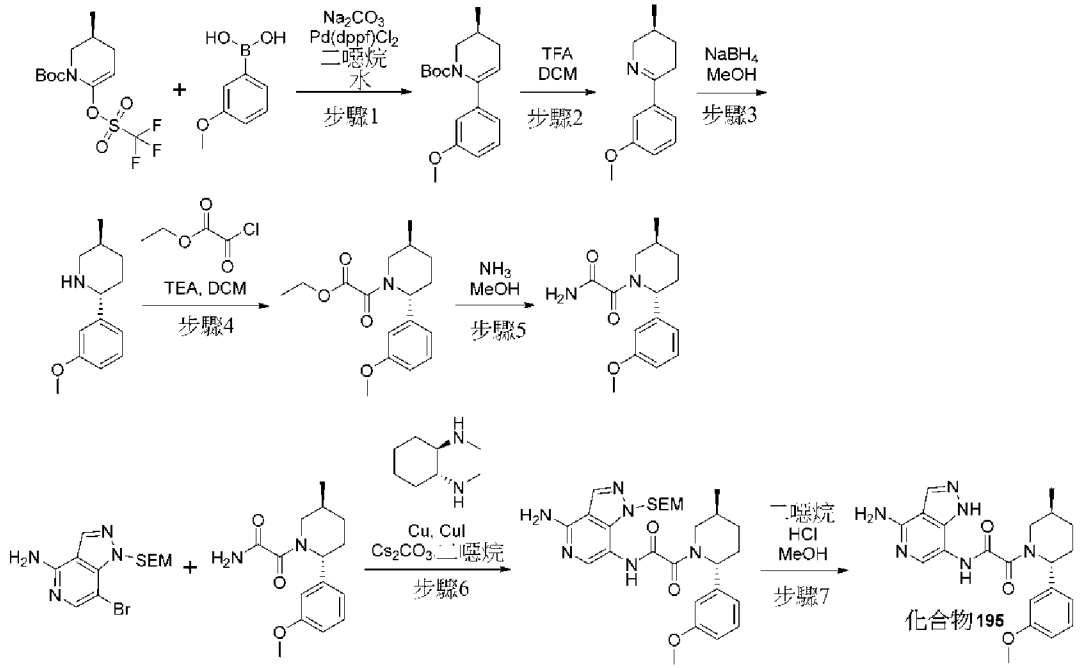
【1539】 在 21℃下向 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(2 g，1.80 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(16.41 g，45.01 mmol，15.63 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um；0-0-15% 0-1.3-5.3 min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到化合物 201_2 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(198.7 mg，463.77 μmol，25.76%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.78 – 1.02 (m, 3H), 1.31 – 1.41 (m, 1H), 1.54 – 1.74 (m, 1H), 1.84 – 1.96 (m, 2H), 2.07 – 2.12 (m, 1H), 2.66 – 2.93 (m, 1H), 3.67 – 3.71 (m, 0.6H), 3.76 – 3.84 (m, 3H), 4.00 – 4.06 (m, 0.4H), 4.74 – 5.73 (m, 1H), 6.06 – 6.27 (m, 1H), 6.79 – 7.41 (m, 2H), 7.56 – 7.65 (m, 1H), 7.73 – 7.87 (m, 1H), 8.18 – 8.39 (m,

1H), 9.54 – 10.61 (m, 1H), 12.68 – 13.50 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 383.2；Rt = 1.742 min。

實例 168. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 195)



步驟 1：(S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯

【1540】 將(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.45 g，15.79 mmol)、碳酸鈉(4.19 g，39.49 mmol，1.65 mL)及水(30 mL)添加到(3-甲氧基苯基)硼酸(2 g，13.16 mmol)於 1.4-二噁烷(160 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (537.42 mg，658.09 μmol)，並將反應混合物在氬氣下在 80°C下攪拌 18 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (60 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3×20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之(S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(3.4 g，11.21 mmol，85.14%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc+H]^+$ m/z：計算值 204.14；實測值 204.0；Rt = 1.403 min。

步驟 2：(S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶

【1541】 將三氟乙酸(19.17 g，168.10 mmol，12.95 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.4 g，11.21 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2×10 mL)沖洗。將經合併之水溶液用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之(S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.45 g，12.05 mmol，107.55%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 204.14；實測值 204.2；Rt = 0.679 min。

步驟 3：(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶

【1542】 在 0℃下將硼氫化鈉(2.28 g，60.26 mmol，2.12 mL)一次性添加到經攪拌之(S)-6-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.45 g，12.05 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋並用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶(1.8 g，8.77 mmol，72.75%產率)。

步驟 4：2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸乙酯

【1543】 將(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶(1.8 g，8.77 mmol)及 TEA (887.22 mg，8.77 mmol，1.22 mL)溶解於 DCM (30 mL)中，用冰水浴冷卻並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 mL DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(1.20 g，8.77 mmol，979.63 μL)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌，

經無水硫酸鈉乾燥並蒸發，得到呈棕色油狀物之 2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1.95 g，6.39 mmol，72.83%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 306.17；實測值 306.2；Rt = 1.446 min。

步驟 5：2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺

【1544】 將 2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1.95 g，6.39 mmol)溶解於 NH_3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(1.35 g，4.89 mmol，76.51%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 277.16；實測值 277.2；Rt = 1.158 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺

【1545】 在氬氣下將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(310.58 mg，904.72 μmol)、2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.25 g，904.72 μmol)、碘化銅(I)(51.69 mg，271.41 μmol，9.20 μL)、碳酸銫(589.55 mg，1.81 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(57.91 mg，407.12 μmol)混合於二噁烷(3 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發濾液。過濾反應混合物，然後蒸發濾液。將殘餘物溶解於 15 mL DCM 中，用銨水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(385 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 539.28；實測值 539.2；Rt = 1.377 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

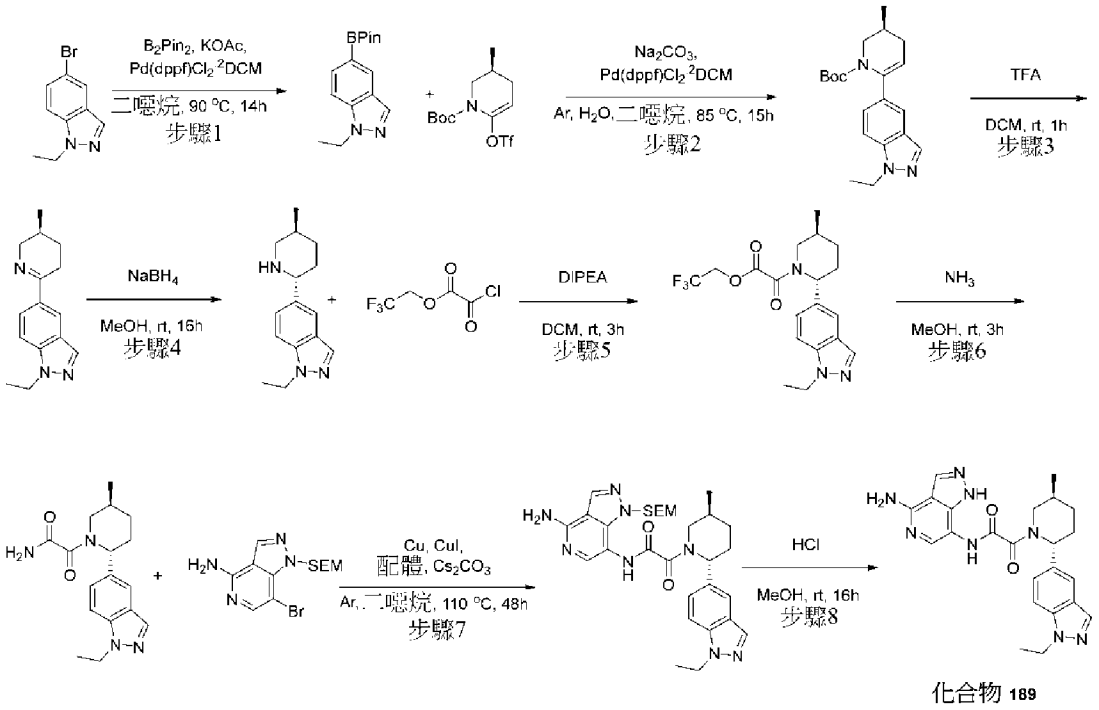
【1546】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-

2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(385 g，714.67 mmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (14.29 mol，1 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：2-10 min 40-100% MeOH+NH_3 30 ml/min)純化粗產物，得到呈淡棕色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.039 g，95.48 μmol，0.0134%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 – 1.07 (m, 3H), 1.27 – 1.40 (m, 1H), 1.62 – 1.73 (m, 1H), 1.82 – 1.96 (m, 1H), 2.00 – 2.24 (m, 2H), 3.57 – 4.08 (m, 5H), 5.24 – 5.60 (m, 1H), 6.80 – 6.93 (m, 3H), 7.24 – 7.78 (m, 2H), 7.89 – 8.00 (m, 1H), 8.64 – 9.63 (m, 2H), 12.48 – 13.09 (m, 1H), 13.73 – 15.07 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 409.22；實測值 409.2；Rt = 1.221 min。

實例 169. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 189)之合成



化合物 189

步驟 1：1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1547】 將 5-溴-1-乙基-吲唑(6 g，26.66 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(7.45 g，29.32 mmol)、Pd(dppf)Cl2 DCM (1.09 g，1.33 mmol)及乙酸鉀(7.85 g，79.97 mmol，5.00 mL)之混合物在 1,4-二噁烷(150.83 mL)中在 90°C下攪拌 14 h。完成後，將反應混合物用水稀釋並用 DCM (3x100 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，透過 SiO_2 墊過濾並在減壓下濃縮，得到 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(10 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 273.2；實測值 273.2；Rt = 1.346 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(1-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1548】 將 1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(6 g，22.05 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(12.94 g，37.48 mmol)、碳酸鈉(7.01 g，66.14 mmol，2.77 mL)及 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (900.21 mg，1.10 mmol)在 1,4-二噁烷(75.00 mL)及水(25.00 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 rac-(3S)-6-(1-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(10.2 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.2；Rt = 1.440 min。

步驟 3：1-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1549】 將 rac-(3S)-6-(1-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(10.2 g，29.87 mmol)溶解於 TFA (7.40 g，64.90 mmol，5 mL)及 DCM (10 mL)之混合物中並在 RT 下攪拌 1 h。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於 DCM 中，用 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 1-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 242.2；實測值 242.2；Rt = 0.910 min。

步驟 4：1-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1550】 將硼氫化鈉(2.51 g，66.30 mmol，2.34 mL)分批添加到經攪拌之 1-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(8 g，33.15 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，用 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 1-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(7.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 244.2；實測值 244.2；Rt = 0.879 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1551】 將 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(4.48 g，32.79 mmol，3.66 mL)逐滴添加到經冰浴冷卻之經攪拌之 1-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(7.6 g，31.23 mmol)及 DIPEA (5.25 g，40.60 mmol，7.07 mL)於 DCM (70 mL)中之溶液中。完成後，將反應混合物用水洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(6.9 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 344.2；實測值 344.2；Rt = 1.180 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1552】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(6.9 g，20.09 mmol)溶解於甲醇中之飽和氨溶液(50 mL)中。將反應混合物攪拌隔夜並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(4.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 315.2；Rt = 1.010 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧

基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1553】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(500.00 mg，1.59 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(451.27 mg，1.31 mmol)、銅(0.09 g，1.42 mmol)、碘化銅(I)(250.35 mg，1.31 mmol，44.55 μL)、(1S,2S)-N,N'-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(186.98 mg，1.31 mmol，207.29 μL)混合於二噁烷(15 mL)中。將反應混合物在 Ar 氣氛下在 100℃下攪拌 48 h。完成後，將反應混合物用 DCM 稀釋。將有機層用氨水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物提交至 HPLC，得到呈 3 個流份之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.027 g，46.81 μmol，3.56%產率)。將所有流份合併並用於下一步驟。

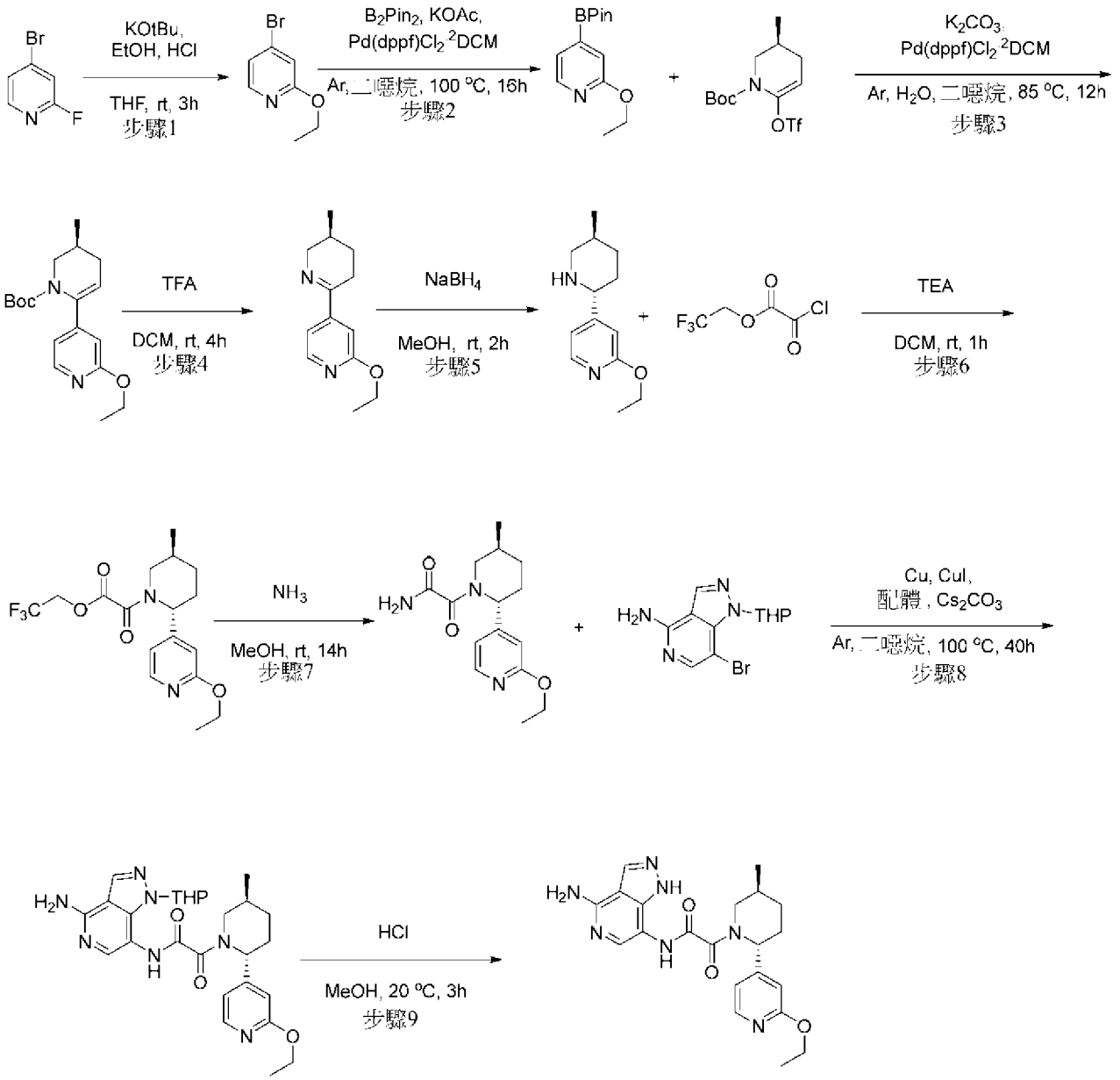
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 577.2；實測值 577.2；Rt = 1.105 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 189)之合成

【1554】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.027 g，46.81 μmol)溶解於 HCl/二噁烷溶液中並攪拌隔夜。完成後，在減壓下濃縮反應混合物並將殘餘物提交至反相 HPLC，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.0036 g，8.06 μmol，17.22%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 447.2；實測值 447.2；Rt = 1.249 min。

實例 170. N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 187)



化合物 **187**

步驟 1：4-溴-2-乙氧基-吡啶之合成

【1555】 將三級丁醇鉀(6.69 g，59.66 mmol)分批添加到經冰冷卻之 4-溴-2-氟-吡啶(7 g，39.78 mmol，4.09 mL)於四氫呋喃(100 mL)及乙醇(9.16 g，198.88 mmol，11.61 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並將所得溶液在 25°C下攪拌 2 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於水(40 mL)與 MTBE (70 mL)之間。將有機層分離並經 Na_2SO_4 乾燥。在攪拌下向所得 MTBE 溶液中逐滴添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(29.01 g，79.55 mmol，28.72 mL，10%純度)。過濾所得白色沉澱並用 MTBE 洗滌。將其分配於 10% K_2CO_3 溶液(40 mL)與 MTBE

(70 mL)之間。將有機層分離，經 K_2CO_3 乾燥並在減壓下濃縮，留下 4-溴-2-乙氧基-吡啶(5.85 g，28.95 mmol，72.79%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.36 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

步驟 2：2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶之合成

【1556】 將 4-溴-2-乙氧基-吡啶(5.85 g，28.95 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(8.46 g，33.30 mmol)及乙酸鉀(5.68 g，57.91 mmol，3.62 mL)一起混合於二噁烷(90 mL)中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 $PdCl_2$*dppf*dcm (472.89 mg，579.07 μmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 16 h。然後，將其用 MTBE (90 mL)稀釋，透過矽膠之薄層過濾並在減壓下濃縮，留下 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(9.2 g，粗製物)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.32 (m, 12H), 1.36 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 8.15 (d, 1H)。

步驟 3：rac-(3S)-6-(2-乙氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1557】 將碳酸鉀(2.04 g，14.77 mmol，891.54 μL)添加到 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(2.3 g，7.39 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，8.69 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(15 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (120.64 mg，147.72 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 12 h。然後，將其在減壓下濃縮並將殘餘物用 MTBE (50 mL)萃取。透過短矽膠墊過濾所獲得之溶液並在減壓下蒸發，得到 rac-(3S)-6-(2-乙氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 319.2；實測值 319.2；Rt = 1.620 min。

步驟 4：2-乙氧基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1558】 將三氟乙酸(8.59 g，75.37 mmol，5.81 mL)添加到 rac-(3S)-6-(2-乙氧基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.4 g，7.54 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物溶於水(40 mL)中。透過脫脂棉塞過濾出不溶性焦油材料。將澄清濾液用固體 K_2CO_3 鹼化至 pH ≈ 10 並用 DCM (2x30 mL)萃取。將經合併之有機層經 K_2CO_3 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-乙氧基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.47 g，6.72 mmol，89.10%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 219.0；實測值 219.0；Rt = 0.777 min。

步驟 5：2-乙氧基-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1559】 向經攪拌之 2-乙氧基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.47 g，6.73 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(382.15 mg，10.10 mmol，355.82 μL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水(20 mL)與 DCM (40 mL)之間。將有機層分離，經 K_2CO_3 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-乙氧基-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.38 g，6.26 mmol，93.02%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.2；實測值 221.2；Rt = 0.771 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1560】 將 2-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酸(380.73 mg，2.21 mmol)逐滴添加到經冰冷卻之 2-乙氧基-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(375 mg，1.70 mmol)及三乙胺(344.48 mg，3.40 mmol，474.49 μL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 25℃且攪拌 1 h。然後，

添加 10% $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)及 DCM (20 mL)並繼續攪拌 10 分鐘。然後，將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，留下 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(605 mg，1.62 mmol，94.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 375.2；實測值 375.2；Rt = 1.252 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1561】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(605 mg，1.62 mmol)溶解於氨(7N 於甲醇中) (3.90 g，35.45 mmol，5 mL，15.5%純度)中。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(520 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 292.2；實測值 292.2；Rt = 0.930 min。

步驟 8：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1562】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(260 mg，892.41 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(300 mg，1.01 mmol)、銅(5.67 mg，89.24 μmol)、碘化銅(I)(84.98 mg，446.21 μmol，15.12 μL)、(S,S)-(+)-N,N′-二甲基-1,2-環己烷二胺(63.47 mg，446.21 μmol，70.36 μL)及碳酸銫(581.53 mg，1.78 mmol)一起混合於二噁烷(5 mL)。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 100°C下在惰性氣氛下攪拌 40 h。然後，將其用乙酸乙酯(15 mL)稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由 HPLC (40-80% 0-1-5 min H_2O/ACN/NH_4OH 流速：30 mL/min；管柱：XBridge OBD C18 100x30 mm)純化，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-

(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(135 mg，265.97 μmol，29.80%產率)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 509.2；Rt = 3.074 min。

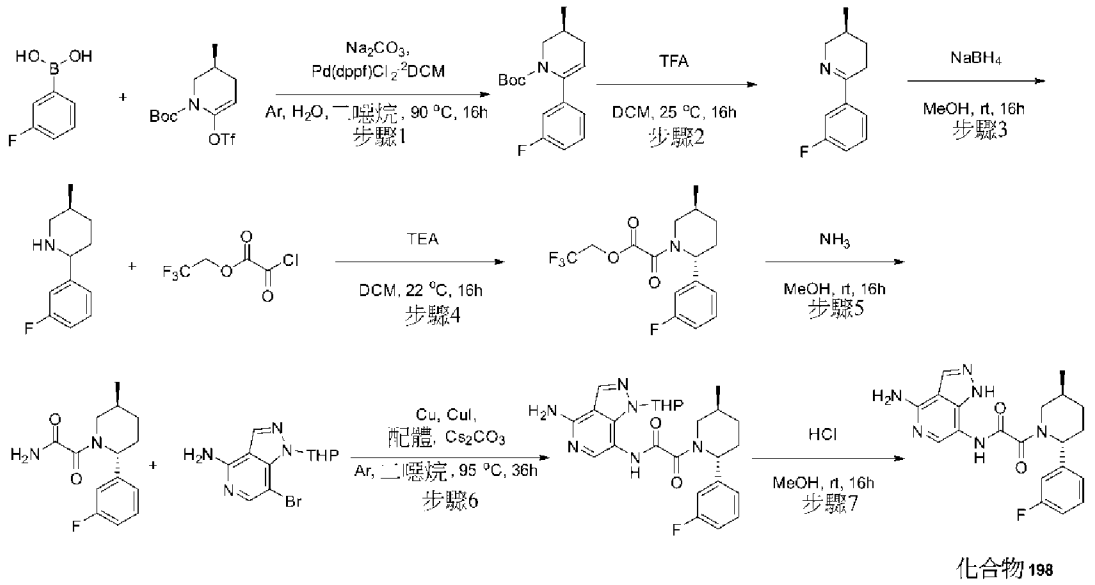
步驟 9：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 187)之合成

【1563】　將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.01 g，2.77 mmol，1 mL，10%純度)添加到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(135 mg，265.97 μmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 3 h。然後，在減壓下去除溶劑並對殘餘物進行 HPLC (5-5-30% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.2%FA，流速：30 mL/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)，得到 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙氧基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43 mg，91.59 μmol，34.44%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.86 – 1.04 (m, 3H), 1.26 – 1.42 (m, 4H), 1.53 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 2.24 (m, 2H), 2.69 – 3.48 (m, 1H), 3.73 – 4.35 (m, 3H), 4.82 – 5.61 (m, 1H), 6.40 – 7.01 (m, 4H), 7.45 – 7.75 (m, 1H), 8.02 – 8.29 (m, 3H), 9.57 – 10.68 (m, 1H), 12.18 – 13.67 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 424.2；實測值 424.2；Rt = 2.506 min。

實例 171.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 198)



化合物 198

步驟 1：rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1564】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.94 g，14.29 mmol)、碳酸鈉(3.03 g，28.59 mmol，1.20 mL)及水(12 mL)添加到(3-氟苯基)硼酸(2 g，14.29 mmol)於 1.4-二噁烷(36 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl_2·DCM (583.65 mg，714.70 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 16 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (120 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在主要部分之殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色油狀物之粗製物 rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 236.0；實測值 236.0；Rt = 1.715 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1565】 將三氟乙酸(14.80 g，129.80 mmol，10 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，17.16 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 16 h，並然後在真空中

濃縮。將殘餘物用水(50 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*20 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.12 g，5.86 mmol，34.13%產率)，其直接用於下一步驟中。

步驟 3：rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-哌啶之合成

【1566】 將 rac-(3S)-6-(3-氟苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.12 g，5.86 mmol)溶解於 MeOH (15 mL)中並分批添加硼氫化鈉(664.64 mg，17.57 mmol，618.85 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(2 mL)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將水(30 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物用 DCM (2*30 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-哌啶(0.9 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 195.2；實測值 195.2；Rt = 0.609 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1567】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(379.51 mg，1.99 mmol)逐滴添加到 rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-哌啶(0.35 g，1.81 mmol)及三乙胺(219.91 mg，2.17 mmol，302.91 μL)於 DCM (10 mL0 中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 22°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(492 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 348.0；實測值 348.0；Rt = 1.540 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1568】 將 2-側氧基-2-[rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(492 mg，1.42 mmol)於甲醇 / NH3 (5N) (5 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(390 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 265.2；實測值 265.2；Rt = 0.954 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1569】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，567.55 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(177.08 mg，595.93 μmol)、碘化銅(I)(21.62 mg，113.51 μmol，3.85 μL)、碳酸銫(369.84 mg，1.14 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(96.87 mg，681.06 μmol)混合於二噁烷(4.00 mL)中，並然後在小瓶中在 95°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.35 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 481.2；實測值 481.2；Rt = 1.199 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 198)之合成

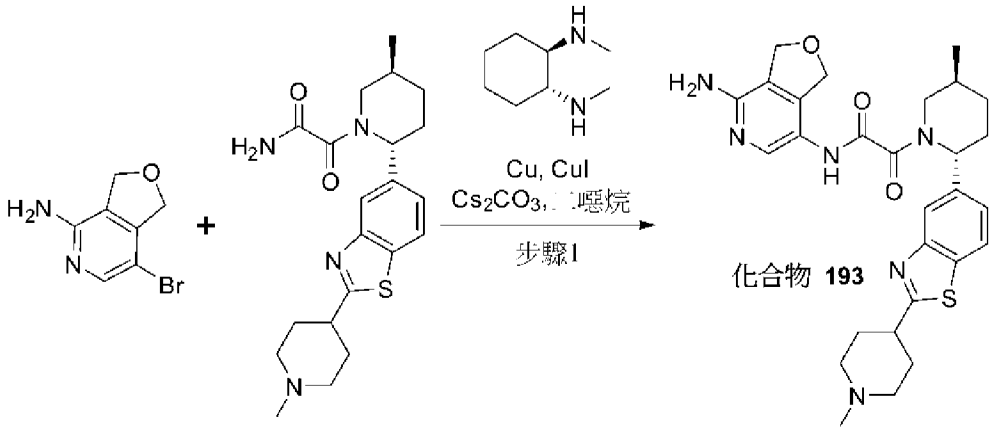
【1570】 在 25°C下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.35 g，371.46 μmol)於 MeOH (4.00 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1.00 mL)。將所得混合物攪拌 16 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (0-2-10 min 3-10-55 H_2O/ACN /0.1FA；流速 30 mL/min ((裝

載泵 4 mL ACN)；管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氟苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(32 mg，72.33 μmol，19.47%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.85 – 1.08 (m, 3H), 1.25 – 1.48 (m, 1H), 1.57 – 1.75 (m, 1H), 1.82 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 2.38 (m, 2H), 2.64 – 3.13 (m, 1H), 3.70 – 4.19 (m, 1H), 4.87 – 5.82 (m, 1H), 6.60 – 6.92 (m, 2H), 6.91 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.25 (m, 1H), 7.34 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.75 (m, 1H), 8.13 – 8.25 (m, 1H), 9.59 – 10.68 (m, 1H), 12.32 – 13.52 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 1.085 min。

實例 172. N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 193)



起始 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺之合成描述於文件化合物 188 中。

步驟 1：N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

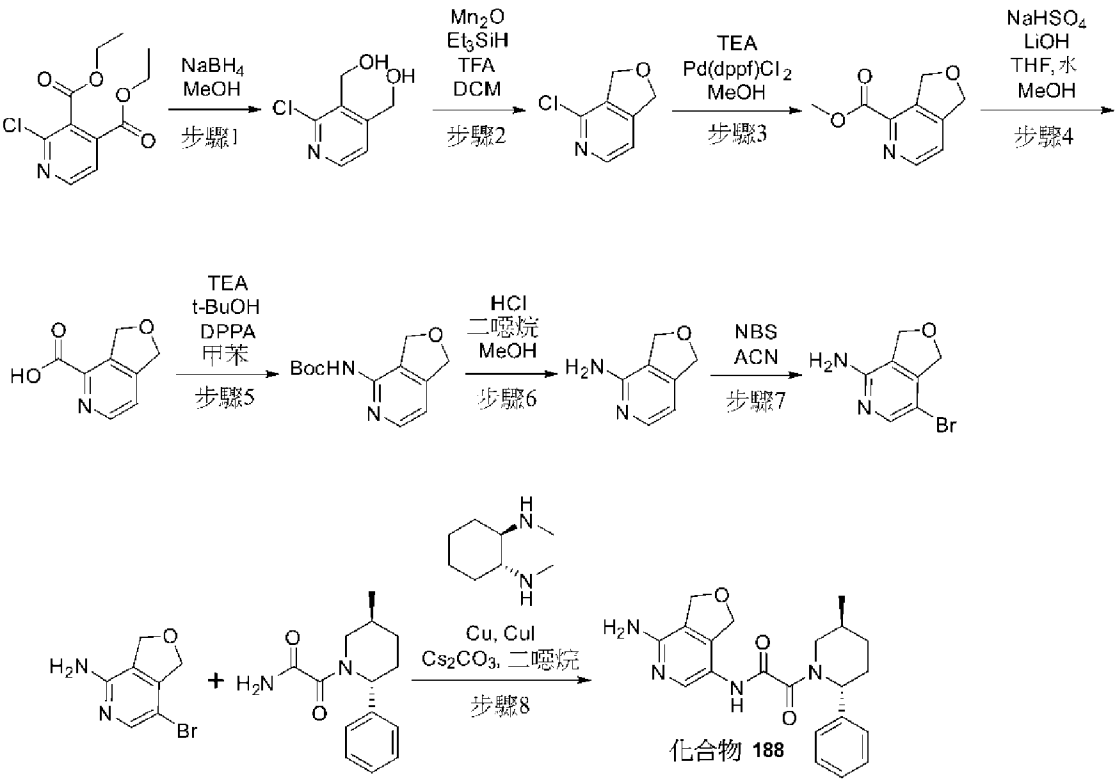
【1571】 向 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(8 mg，37.20 μmol)、2-((2R,5S)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(18.63 mg，46.50 μmol)、銅(472.83 μg，7.44 μmol)、碘化銅(I)(7.08 mg，37.20 μmol，1.26 μL)、碳酸銫(24.24 mg，74.40 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環

己烷-1,2-二胺(7.94 mg，55.80 μmol)之混合物中添加二噁烷(4 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 18 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 20-20-45% 0-2-5min H_2O/MeOH/0.2%FA，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇) 目標質量 534 管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19 mm，5μm)並再純化(樣品訊息：1g/L NH_4HCO_3-ACN 20-35% ACN 0.5-6 min 5ml/min. XBridge C18 7.8×75 mm，5μm)，得到呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(5 mg，9.35 μmol，25.14%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.81 – 1.06 (m, 3H), 1.30 – 1.40 (m, 1H), 1.64 – 1.95 (m, 4H), 2.02 – 2.10 (m, 4H), 2.15 – 2.33 (m, 4H), 2.74 – 3.22 (m, 4H), 3.38 – 4.08 (m, 2H), 4.59 – 4.95 (m, 4H), 5.14 – 5.80 (m, 1H), 5.90 – 6.06 (m, 2H), 7.30 – 7.45 (m, 1H), 7.70 – 7.94 (m, 2H), 8.03 – 8.11 (m, 1H), 10.38 – 10.65 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M-H]^-$ m/z：計算值 533.27；實測值 533.2；Rt = 1.775 min。

實例 173. N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 188)



步驟 1：[2-氯-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]甲醇

【1572】　向 2-氯吡啶-3,4-二羧酸二乙酯(15 g，58.21 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(8.81 g，232.86 mmol，8.20 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h 並將 pH 用甲酸調節至 5。在真空中去除溶劑並藉由梯度層析(環己烷-MTBE)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之[2-氯-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]甲醇(4.1 g，23.62 mmol，40.57%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 174.03；實測值 174.0；Rt = 0.512 min。

步驟 2：4-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶

【1573】　向[2-氯-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]甲醇(4.1 g，23.62 mmol)於 DCM (150 mL)中之溶液中添加二氧化錳(6.84 g，78.65 mmol)、三乙基矽烷(19.91 g，171.23 mmol，27.35 mL)及三氟乙酸(80.79 g，708.54 mmol，54.22 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 24 h。蒸發溶劑並藉由梯度層析(己烷-MTBE)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之 4-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶(1 g，6.43 mmol，27.21%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 156.02；實測值 156.0；Rt = 0.760 min。

步驟 3：1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸甲酯

【1574】 將三乙胺(663.40 mg，6.56 mmol，913.77 μL)及 Pd(dppf)Cl_2-DCM (446.16 mg，546.34 μmol)添加到 4-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶(0.85 g，5.46 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在高壓釜中在 CO 氣氛(30 巴)下在 120℃下攪拌 24 h。蒸發溶劑，將殘餘物溶於水(10 mL)中並用 EtOAc (3×15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈棕色固體之 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸甲酯(0.9 g，5.02 mmol，91.94%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 180.07；實測值 180.0；Rt = 0.884 min。

步驟 4：1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸

【1575】 向 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸甲酯(0.9 g，5.02 mmol)於 THF (20 mL)及 MeOH (10 mL)中之溶液中添加於水(15 mL)中之氫氧化鋰單水合物(350 mg，8.34 mmol)。將所得混合物在 25℃下攪拌 12 h。蒸發溶劑並硫酸氫鈉單水合物(1.18 g，8.54 mmol)於水(15 mL)中之溶液。將溶劑蒸發至乾燥並將殘餘物用 THF (2×50 mL)洗滌。蒸發溶劑並將殘餘物溶於甲苯(30 mL)並蒸發，得到呈淡黃色固體之 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(0.65 g，3.94 mmol，78.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 166.05；實測值 166.0；Rt = 0.246 min。

步驟 5：(1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

【1576】 向 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-羧酸(0.65 g，3.94 mmol)、三級丁醇(1.17 g，15.74 mmol，1.48 mL)及二苯基磷氧基疊氮化物(1.62 g，5.90 mmol，1.27 mL)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.19 g，11.81 mmol，1.65 mL)。將所得混合物在 80℃下攪拌 18 h。在真空中去除溶劑並將粗反應混合物用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 237.13；實測值 237.0；Rt = 0.873 min。

步驟 6：4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶

【1577】 將 N-(1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(0.9 g，3.81 mmol)於 MeOH (10 mL)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(4 g，109.71 mmol)中之溶液在 25℃下攪拌 4 h。在真空中蒸發溶劑，將殘餘物溶於水 50 ml 中並用 DCM (3*20 ml)洗滌。將水層蒸發至乾燥，將殘餘物溶於 CHCl3 (50 ml)中並在 5 min 期間將 NH3 鼓泡透過溶液。過濾掉 NH4Cl-沉澱並蒸發溶劑，得到呈淡黃色固體之 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(0.5 g，3.67 mmol，96.41%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 137.07；實測值 137.0；Rt = 0.189 min。

步驟 7：7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺

【1578】 向 1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(0.5 g，3.67 mmol)於 ACN (30 mL)中之溶液中添加 NBS (718.99 mg，4.04 mmol)並在 25℃下攪拌 2 h。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 10-10-40% 0-1-5min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 乙腈) 目標質量 215 管柱：XBridge BEH C18 100×19mm，5μm)純化反應混合物，得到呈淡黃色固體之 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(59 mg，274.36 μmol，7.47%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 214.99；實測值 215.0；Rt = 0.510 min。

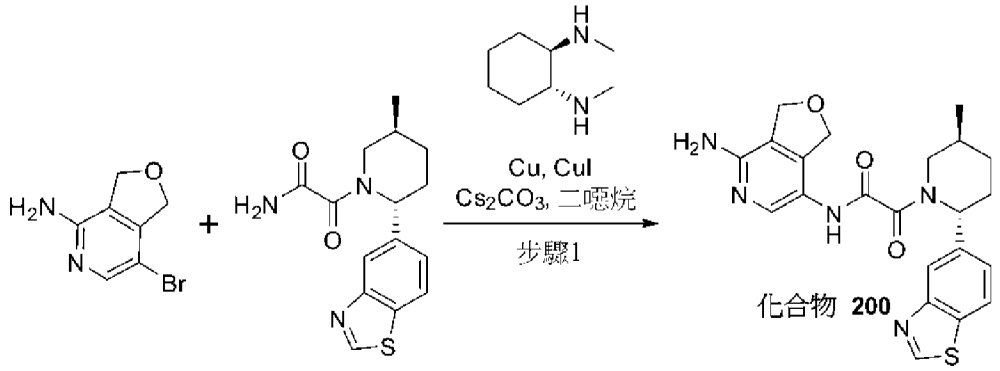
步驟 8：N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1579】 向 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(0.02 g，93.00 μmol)、2-((2R,5S)-5-甲基-2-苯基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(26.34 mg，106.95 μmol)、銅(1.18 mg，18.60 μmol)、碘化銅(I)(17.71 mg，93.00 μmol，3.15 μL)、碳酸銫(60.60 mg，186.01 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(19.84 mg，139.50 μmol)之混合物中添加二噁烷(4 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 90℃下加熱 18 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系

統 15-20-45% 0-1-6min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min ACN 目標質量 380 管柱：XBridge BEH C18 5μm 130A)並再純化(裝置(流動相，管柱)：系統 30-30-80% 0-1-6min H_2O/MeOH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min 甲醇) 目標質量 380 管柱：PHENYL SMB100-5 100×19mm 5μm)，得到呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(8 mg，21.03 μmol，22.61%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 381.22；實測值 381.2；Rt = 2.390 min。

實例 174. N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 200)



起始 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺之合成描述於文件化合物 188 中

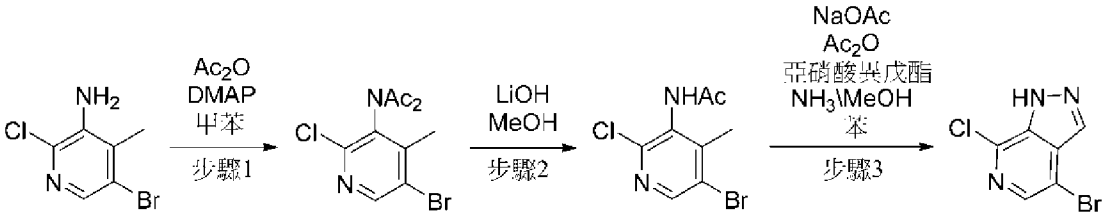
步驟 1：N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

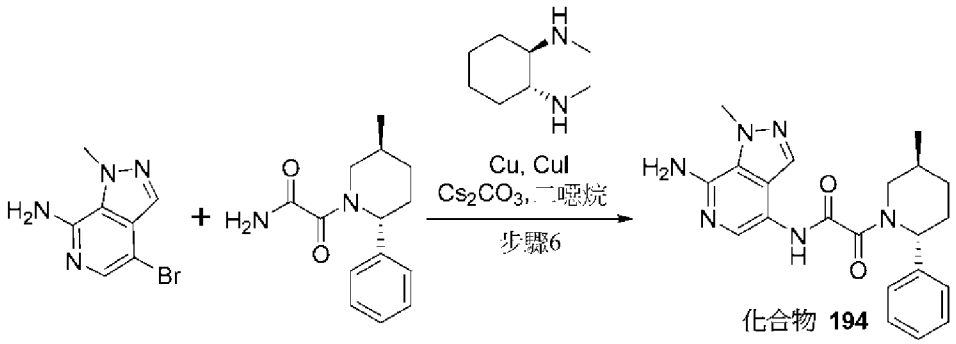
【1580】 向 7-溴-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(20 mg，93.00 μmol)、2-((2R,5S)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(28.22 mg，93.00 μmol)、銅(1.18 mg，18.60 μmol)、碘化銅(I)(10.63 mg，55.80 μmol，1.89 μL)、碳酸銫(33.33 mg，102.30 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(7.94 mg，55.80 μmol)之混合物中添加二噁烷(3 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 85°C下加熱 72 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 20-70% 0-5min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵

4ml/min MeOH) 目標質量 437.52 管柱：XBridge C18 100×19mm，5μm)，得到呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(12 mg，27.43 μmol，29.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 438.18；實測值 438.2；Rt = 2.281 min。

實例 175. N-(7-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-苯基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 194)





化合物 **194**

步驟 1：N-乙醯基-N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺

【1581】 將 5-溴-2-氯-4-甲基-吡啶-3-胺(5 g，22.58 mmol)、DMAP (2.76 g，22.58 mmol)及乙酸酐(6.91 g，67.73 mmol，6.39 mL)混合於甲苯(99.07 mL)中並在 100°C下加熱 48 h。將反應混合物用 HCl (1N)、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮，得到呈米黃色固體之 N-乙醯基-N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(7.1 g，

粗製物)。

步驟 2：N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺

【1582】 將氫氧化鋰單水合物 98% (4.19 g，99.82 mmol)添加到經攪拌之 N-乙醯基-N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(6.1 g，19.96 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時並然後在真空中濃縮。將殘餘物在水中稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將經合併之有機層經硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮，得到呈粉色固體之 N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(4.4 g，16.70 mmol，83.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 262.96；實測值 263.0；Rt = 2.002 min。

步驟 3：4-溴-7-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

【1583】 將乙酸鉀(2.46 g，25.05 mmol，1.57 mL)及乙酸酐(5.11 g，50.09 mmol，4.73 mL)添加到 N-(5-溴-2-氯-4-甲基-3-吡啶基)乙醯胺(4.4 g，16.70 mmol)於無水苯(204.65 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流下加熱，在此溫度下添加亞硝酸異戊酯(3.91 g，33.39 mmol，4.47 mL)並繼續回流 16 h。然後過濾掉不溶性材料並真空蒸發濾液。將殘餘物溶解於銨於甲醇中之飽和溶液(284.36 mg，16.70 mmol)中並將所得溶液在 r.t.下攪拌 2 h 且然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於 200 mL EtOAc 中並用水洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈橙色固體之 4-溴-7-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(3.6 g，15.49 mmol，92.75%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 231.93；實測值 232.0；Rt = 2.552 min。

步驟 4：4-溴-7-氯-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶

【1584】 將氫化鈉(941.86 mg，23.55 mmol，於礦物油中之 60%分散物)分批添加到 4-溴-7-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(3.6 g，15.49 mmol)於無水 THF (48.75 mL)中之溶液中。30 min 後，逐滴添加碘甲烷(2.86 g，20.13 mmol，1.25 mL)，然後

在 RT 下攪拌隔夜。將反應混合物用水稀釋並將所需化合物用 DCM (2×15 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。對殘餘物進行 CC - Interchim；120g SiO_2 氯仿/ACN，其中 ACN 0~30%，流速 =85mL/min，Rv = 5-975CV，得到呈灰白色固體之 4-溴-7-氯-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(1.2 g，4.87 mmol，31.44%產率)。

步驟 5：4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺

【1585】 將 4-溴-7-氯-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(1.20 g，4.87 mmol)溶解於 MeOH (5 mL)中，將氨(1.24 g，73.02 mmol)鼓泡透過溶液且將該混合物在高壓釜中在 125℃下攪拌 96 h。將反應混合物恢復至 rt 並蒸發。藉由 CC (Interchim，40 g SiO_2，乙酸乙酯/甲醇，流速 = 40 ml/min，RV= 7,1-8,8 CV)純化殘餘物，得到呈米黃色固體之 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(0.2 g，880.82 μmol，18.09%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.0；實測值 227.0；Rt = 0.530 min。

步驟 6：N-(7-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-苯基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

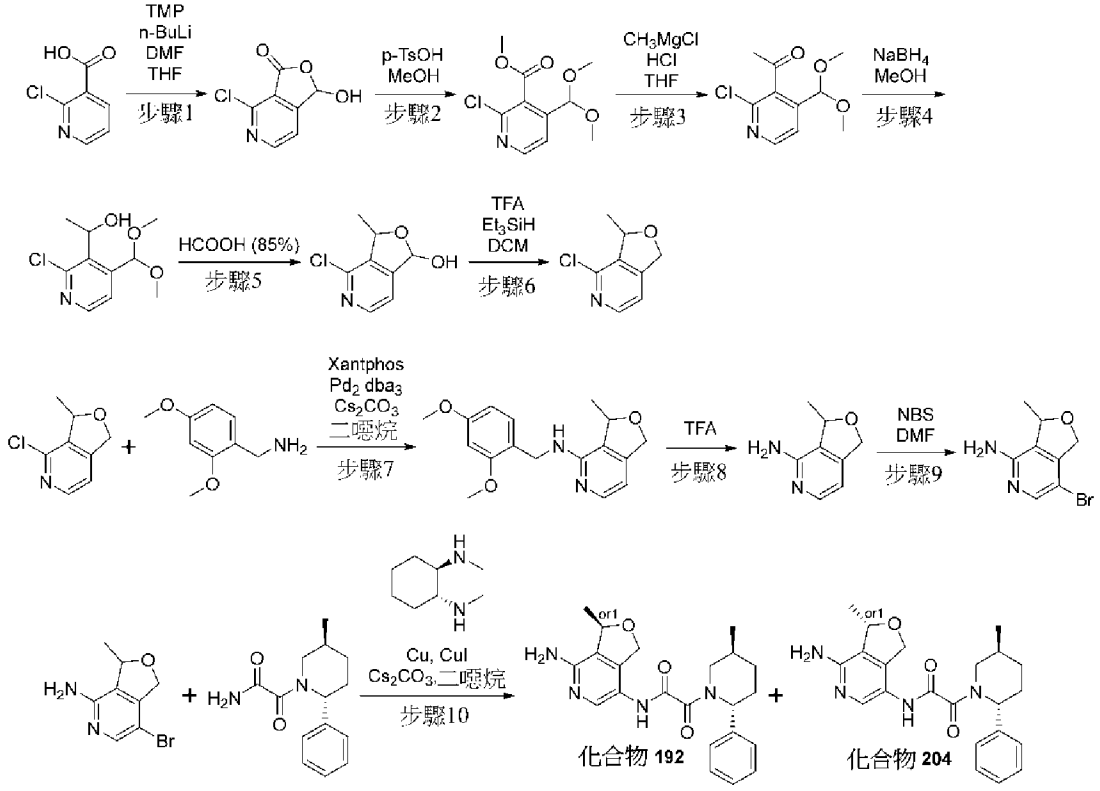
【1586】 將(S,S)-(+)-N,N′-二甲基-1,2-環己烷二胺(37.59 mg，264.25 μmol，41.67 μL)、碘化銅(I)(33.55 mg，176.16 μmol，5.97 μL)、銅(粉末) (11.19 mg，176.16 μmol)及碳酸銫(229.59 mg，704.66 μmol，100.26 μL)添加到 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(80.00 mg，352.33 μmol)及 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(86.78 mg，352.33 μmol)於二噁烷(4.96 mL)中之溶液中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將混合物在惰性氣氛下在 100℃下攪拌 48 h。然後，將其冷卻，用 MeOH 稀釋，並透過短矽膠墊過濾。將濾液在減壓下濃縮並藉由 HPLC (第 1 次運行：23-30-70-100% 0-2-6-6.1min；30ml/min 水-MeOH+NH_3 (裝載泵 4 ml/min MeOH+NH_3)；目標質量 393 管柱 Xbridge C18 5 μM 19×100 mm. 第 2 次運行：33-40-70-100% 0-2-7-7.1min；30ml/min 水-MeOH (裝載泵 4 ml/min MeOH)；

目標質量 393 管柱 Kinetex PFP 5 μM 21.2×100mm (R))純化殘餘物，得到呈無色膠狀物之 N-(7-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-苯基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(4.7 mg，11.98 μmol，3.40%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.04 (d, 3H), 1.31 – 1.39 (m, 1H), 1.63 – 1.72 (m, 1H), 1.83 – 1.93 (m, 1H), 2.04 – 2.27 (m, 2H), 2.72 – 3.19 (m, 1H), 3.42 – 4.07 (m, 1H), 4.20 – 4.28 (m, 3H), 5.06 – 5.66 (m, 1H), 6.16 – 6.38 (m, 2H), 7.23 – 7.30 (m, 1H), 7.31 – 7.48 (m, 4H), 7.71 – 7.96 (m, 2H), 10.57 – 10.84 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 393.23；實測值 393.2；Rt = 2.634 min。

實例 176.　2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 192)及 2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 204)



步驟 1：4-氯-1-羥基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮

【1587】　將 2,2,6,6-四甲基哌啶(32.28 g，228.49 mmol，38.56 mL)溶解於 THF

(300 mL)中並將所得溶液冷卻至-10℃。在-10℃下逐滴添加正丁基鋰(63.64 g，228.49 mmol，92.23 mL，23%純度)，並將所得混合物攪拌 10 min。將先前混合物冷卻至-80℃並添加 2-氯吡啶-3-羧酸(12 g，76.16 mmol)。將所得混合物在-50℃下攪拌 3 h 並然後冷卻至-80℃。添加 DMF (33.40 g，456.99 mmol，35.38 mL)並將所得混合物攪拌 1.5 h。使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。添加水(200 mL)並將所得混合物用 EtOAc (3×150 mL)萃取。將水層酸化至 pH 2 並將所得混合物用 EtOAc (3×150 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。藉由 FCC (梯度於氯仿中之 ACN 8%至 100%)純化殘餘物，獲得呈黃色固體之 4-氯-1-羥基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮(6.5 g，35.03 mmol，45.99%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 186.0；實測值 186.0；Rt = 0.663 min。

步驟 2：2-氯-4-(二甲氧基甲基)吡啶-3-羧酸甲酯

【1588】 將 4-氯-1-羥基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮(6.3 g，33.95 mmol)溶解於 MeOH (125 mL)中並添加對甲苯磺酸單水合物(645.81 mg，3.40 mmol，520.81 μL)。將所得混合物加熱至回流並回流隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物再溶解於 EtOAc (150 mL)中。將所得溶液用 $NaHCO_3$ 水溶液(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，獲得呈黃色油狀物之 2-氯-4-(二甲氧基甲基)吡啶-3-羧酸甲酯(7.08 g，28.80 mmol，84.83%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 246.06；實測值 246.2；Rt = 1.097 min。

步驟 3：1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙酮

【1589】 將 2-氯-4-(二甲氧基甲基)吡啶-3-羧酸甲酯(5.64 g，22.94 mmol)溶解於 THF (170 mL)並在 Ar 氣氛下將所得溶液在冰/甲醇浴中冷卻至 0℃。逐滴添加於 THF 中之甲基氯化鎂 3M (5.15 g，68.81 mmol)並移除該浴。使所得混合物升溫至室溫並攪拌 30 min。然後將反應混合物在 70℃(油浴)下加熱隔夜。將反應

混合物於冰浴中冷卻並用鹽酸稀釋，逐滴添加 36% w/w 水溶液(6.97 g，68.81 mmol，6.01 mL，36%純度) (+40 mL 水)。將有機層分離，並將水層用 EtOAc (2×200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，獲得呈紅色黏稠油狀物之 1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙酮(4.92 g，21.41 mmol，93.36%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 230.06；實測值 230.2；Rt = 1.052 min。

步驟 4：1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙醇

【1590】　將 1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙酮(4.77 g，20.76 mmol)溶解於 MeOH (100 mL)中並將所得混合物在冰/甲醇浴中冷卻至 0°C。分批添加硼氫化鈉(2.75 g，72.66 mmol，2.56 mL)。在添加完成後，使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將水(100 mL)添加到殘餘物中。將所得混合物用 DCM (2×100 mL)萃取並將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於 MeOH (100 mL)中並將所得混合物在冰/甲醇浴中冷卻至 0°C。分批添加硼氫化鈉(3.93 g，103.81 mmol，3.66 mL)。在添加完成後，使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將水(100 mL)添加到殘餘物中。將所得混合物用 DCM (2×100 mL)萃取並將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮，獲得呈紅色黏稠油狀物之 1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙醇(4.57 g，19.72 mmol，94.99%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 232.08；實測值 232.0；Rt = 1.015 min。

步驟 5：4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-1-醇

【1591】　將 1-[2-氯-4-(二甲氧基甲基)-3-吡啶基]乙醇(4.57 g，19.72 mmol)溶解於 85%甲酸(40 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮。

將殘餘物溶解於 DCM (100 mL)中並用 $NaHCO_3$ 水溶液(2×45 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。藉由 FCC (梯度於己烷中之 MTBE 10%至 50%)純化殘餘物，獲得呈白色固體之 4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-1-醇(948 mg，5.11 mmol，25.90%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 186.03；實測值 186.0；Rt = 0.826 min。

步驟 6：4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶

【1592】 將 4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-1-醇(630 mg，3.39 mmol)懸浮於 DCM (10 mL)中且添加三氟乙酸(1.94 g，16.97 mmol，1.30 mL)。將所得混合物攪拌 5 min 並逐滴添加三乙基矽烷(1.18 g，10.18 mmol，1.63 mL)。將所得混合物攪拌 3 h。將反應混合物倒入 $NaHCO_3$ 水溶液(2 g 於 20 mL 水中)並將所得混合物用 DCM (3×45 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物(753 mg)與其他批次之粗產物合併並藉由 FCC (己烷-MTBE 3:1)純化，獲得 4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶(1.15 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 170.04；實測值 170.0；Rt = 1.059 min。

步驟 7：N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺

【1593】 將 4-氯-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶(984 mg，5.80 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.26 g，7.54 mmol)、碳酸銫(3.78 g，11.60 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(503.54 mg，870.24 μmol)及三(二芊亞基丙酮)二鈀(0) (398.45 mg，435.12 μmol)混合於二噁烷(20 mL)中。將所得混合物抽真空並用氬氣回填三次。將所得混合物在 110°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物與其他批次之殘餘物合併並藉由 FCC (己烷-MTBE 3:1)純化，獲得呈微紅色膠狀物之 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(472 mg，1.57 mmol，27.09%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 301.16；實測值 301.2；Rt = 0.728 min。

步驟 8：3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺

【1594】 將 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(430 mg，1.43 mmol)溶解於 TFA (8.6 mL)中並將所得混合物攪拌 2 h。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物用 MeOH 再蒸發兩次，獲得呈淡棕色固體之 3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(300 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 151.09；實測值 151.0；Rt = 0.418 min。

步驟 9：7-溴-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺

【1595】 將 3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(200 mg，1.33 mmol)溶解於 DMF (4 mL)中並將所得混合物在冰浴中冷卻至 0°C。在 0°C下緩慢逐滴添加 N-溴琥珀醯亞胺(237.03 mg，1.33 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液。在添加完成後，將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。將反應混合物用 EtOAc (50 mL)稀釋並將所得混合物用水(2×25 mL)及鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。藉由 FCC (梯度於 $CHCl_3$ 中之 ACN 10%至 50%)純化殘餘物，獲得 7-溴-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(40.3 mg，175.93 μmol，13.21%產率)及 111 mg 第 2 流份，藉由 HPLC (0-2-9 min 3-10-50% ACN/水+NH_4OH，30 ml/min (裝載泵 4 ml/min ACN)，目標 MI 230，管柱：XBridge BEH C18 100×19 mm，5 μM)再純化該流份，獲得呈紅色膠狀物之 7-溴-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(7.5 mg，32.74 μmol，2.46%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.0；實測值 229.0；Rt = 0.606 min。

步驟 10：2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺及

2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1596】 向 8 ml 小瓶中裝入 7-溴-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-4-胺(40.3 mg，175.93 μmol)、2-((2R,5S)-5-甲基-2-苯基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(43.33 mg，175.93 μmol)、銅(559.01 μg，8.80 μmol)、碘化銅(I)(16.75 mg，87.96 μmol，2.98 μL)、(rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(18.77 mg，131.94 μmol)、碳酸銫(114.64 mg，351.85 μmol)及二噁烷(1.5 mL)。將所得混合物用氬氣吹掃 5 min 並將小瓶加蓋且在 100°C下加熱 40 h。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾餅用 MeOH (2.5 mL)沖洗，並將濾液提交至 HPLC 且純化(0-2-9 min 13-20-35% ACN/水+NH_4OH，30 ml/min (裝載泵 4 ml/min ACN)，目標 MI 395，管柱：XBridge BEH C18 100×19 mm，5 μM)，獲得 13.6mg 外消旋物，對該外消旋物進行掌性分離(管柱：CHIRALPAK AD-H (250x20 mm，5 mkm)-V，流動相：MeOH:IPA，50:50，流速：12 ml/min. Rt (化合物 204) = 22.358 min. Rt (化合物 192) = 47.991 min)，獲得呈淡黃色膠狀物之 2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(4.27 mg，10.82 μmol，12.31%產率)及 2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(3.76 mg，9.53 μmol，10.84%產率)。

化合物 192：

1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.93 – 1.04 (m, 3H), 1.24 – 1.36 (m, 4H), 1.59 – 1.71 (m, 1H), 1.81 – 1.93 (m, 1H), 1.96 – 2.26 (m, 2H), 2.72 – 3.25 (m, 1H), 3.36 – 4.01 (m, 1H), 4.52 – 4.97 (m, 2H), 5.00 – 5.63 (m, 2H), 5.72 – 6.25 (m, 2H), 7.10 – 7.42 (m, 5H), 7.74 – 7.90 (m, 1H), 10.41 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.0；實測值 395.2；Rt = 2.587 min。

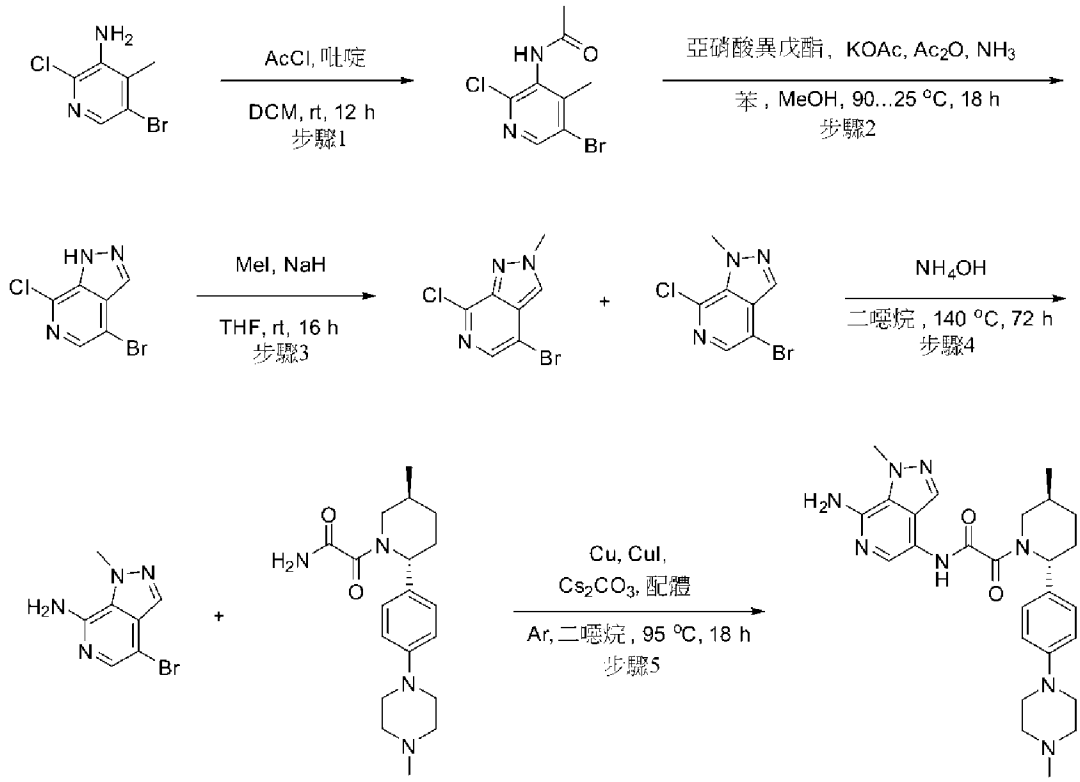
化合物 204：

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.91 – 1.04 (m, 3H), 1.26 – 1.36 (m, 4H), 1.60 – 1.73 (m,

1H), 1.81 – 1.94 (m, 1H), 1.98 – 2.29 (m, 2H), 2.74 – 3.24 (m, 1H), 3.37 – 4.04 (m, 1H), 4.52 – 4.95 (m, 2H), 5.06 – 5.63 (m, 2H), 5.81 – 6.26 (m, 2H), 7.21 – 7.41 (m, 5H), 7.74 – 7.88 (m, 1H), 10.29 – 10.50 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 229.0；實測值 395.2；Rt = 2.407 min。

實例 177. N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 191)



化合物 **191**

4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺之合成(步驟 1 – 4)先前描述於化合物 194 中步驟 5 :N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 191)之合成

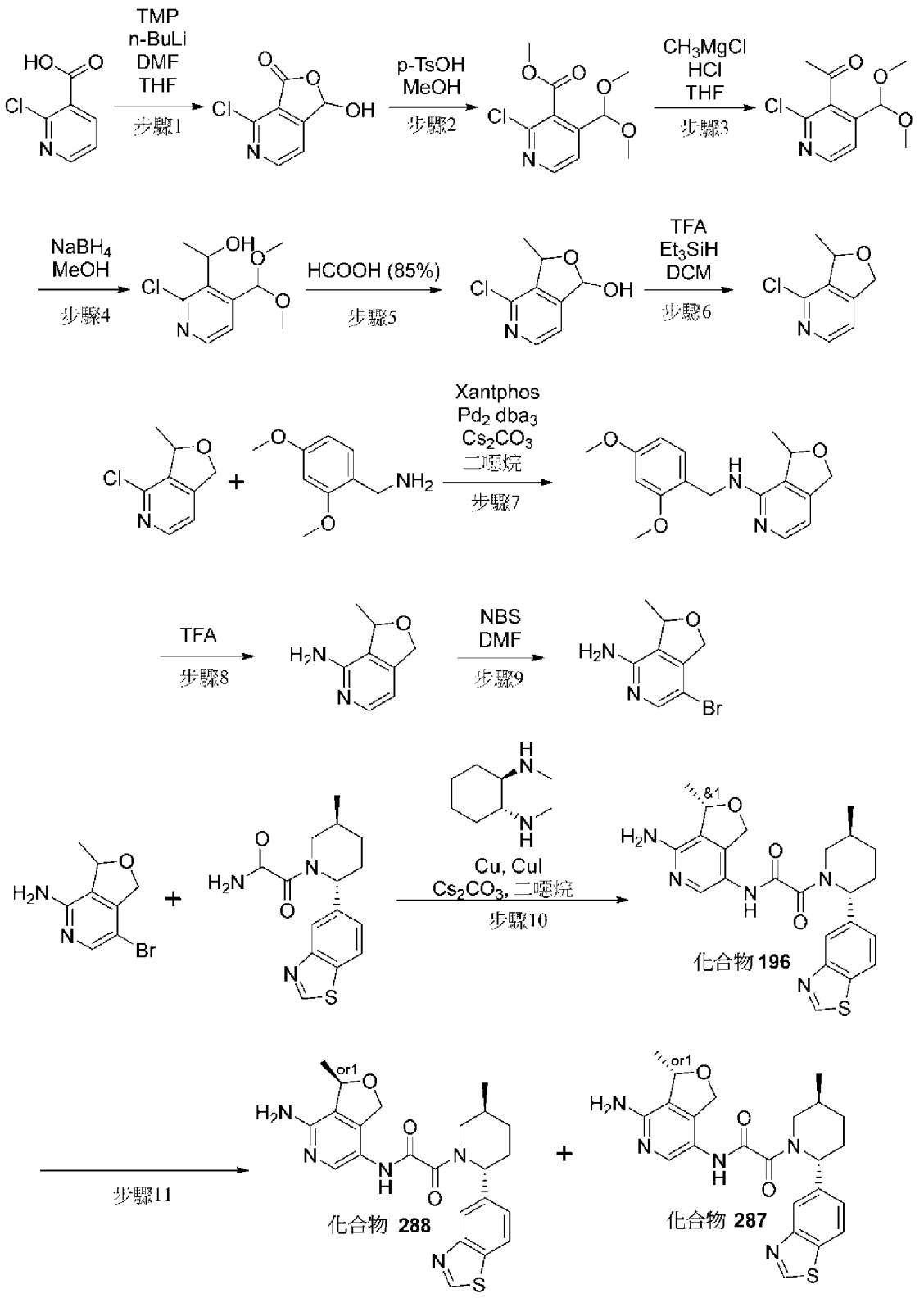
【1597】 向 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(0.1 g，440.41 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(174.45 mg，506.47 μmol)、銅(5.60 mg，88.08 μmol)、碘化銅(I)(50.33 mg，264.25 μmol，8.95 μL)、碳酸銫(172.19 mg，528.49 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺

(37.59 mg，264.25 μmol)之混合物中添加二噁烷(4 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 95°C下加熱 18 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC ((流動相，管柱)：系統 20-20-70% 0-1.3-6.3 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到 N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(46 mg，93.76 μmol，21.29%產率)。

1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.91 – 1.07 (m, 3H), 1.28 – 1.39 (m, 1H), 1.64 – 1.74 (m, 1H), 1.81 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 2.10 (m, 1H), 2.15 – 2.21 (m, 4H), 2.40 – 2.44 (m, 4H), 2.72 – 2.78 (m, 0.3H), 3.09 – 3.14 (m, 4H), 3.18 – 3.25 (m, 0.7H), 3.38 – 3.99 (m, 1H), 4.22 – 4.30 (m, 3H), 4.97 – 5.63 (m, 1H), 6.14 – 6.24 (m, 2H), 6.89 – 6.98 (m, 2H), 7.10 – 7.26 (m, 2H), 7.74 – 7.97 (m, 2H), 10.53 – 10.88 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 492.2；實測值 492.2；Rt = 1.634 min。

實例 178. N-(4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 196)、2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 287))及 2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 288)



步驟 10：N-(4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 196)

【1598】　向 8 ml 小瓶中裝入 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(79.46 mg，261.92 μmol)、7-溴-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-

c]吡啶-4-胺(50 mg，218.27 μmol)、銅(693.51 μg，10.91 μmol)、碘化銅(I)(20.78 mg，109.14 μmol，3.70 μL)、(rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(23.29 mg，163.70 μmol)、碳酸銫(142.23 mg，436.54 μmol)及二噁烷(2 mL)。將所得混合物用氬氣吹掃 5 min。將小瓶密封並在 80°C下加熱過週末。將反應混合物用 MeOH (2 ml)稀釋，過濾並將濾液提交至 HPLC，且純化(3-10-40%，0-2-10 H2O/MeCN，流速 30 ml/min ((裝載泵 4 ml MeCN)，目標質量 451，管柱：XBridge BEH C18 100*19mm，5 μM)，獲得 N-(4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(32.7 mg，72.42 μmol，33.18%產率)

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 – 1.12 (m, 3H), 1.24 – 1.36 (m, 4H), 1.65 – 1.76 (m, 1H), 1.83 – 1.96 (m, 1H), 2.07 – 2.25 (m, 1H), 2.28 – 2.36 (m, 1H), 2.78 – 3.29 (m, 1H), 3.39 – 4.10 (m, 1H), 4.52 – 4.99 (m, 2H), 5.12 – 5.73 (m, 2H), 5.78 – 5.94 (m, 2H), 7.38 – 7.56 (m, 1H), 7.72 – 7.92 (m, 1H), 7.96 – 8.10 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.37 – 10.60 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 451.2；實測值 452.2；Rt = 2.706 min。

步驟 11：2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 287)及 2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 288)

【1599】 對 N-(4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(24 mg，53.15 μmol)進行分離(管柱：CHIRALPAK IC (250x21 mm，5 mkm)-II；流動相：己烷(0.1%DEA):IPA:MeOH，50:25:25 流速：14 mL/min；m = 0,024 mg，1 次注入，24 mg/注入，V= 21，1,1 h)，獲得 2-側氧基-N-[rel-(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋

喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(9.71 mg，21.50 μmol，40.46%產率)及 2-側氧基-N-[rel-(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶-7-基]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(8.82 mg，19.53 μmol，36.75%產率)

RT(化合物 287) = 25.206 min

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.93 – 1.08 (m, 3H), 1.21 – 1.39 (m, 4H), 1.66 – 1.77 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 1H), 2.05 – 2.33 (m, 2H), 2.76 – 3.24 (m, 1H), 3.40 – 4.13 (m, 1H), 4.49 – 4.99 (m, 2H), 5.09 – 6.23 (m, 4H), 7.32 – 7.54 (m, 1H), 7.74 – 7.90 (m, 1H), 7.98 – 8.08 (m, 1H), 8.13 – 8.26 (m, 1H), 9.30 – 9.44 (m, 1H), 10.40 – 10.57 (m, 1H)。

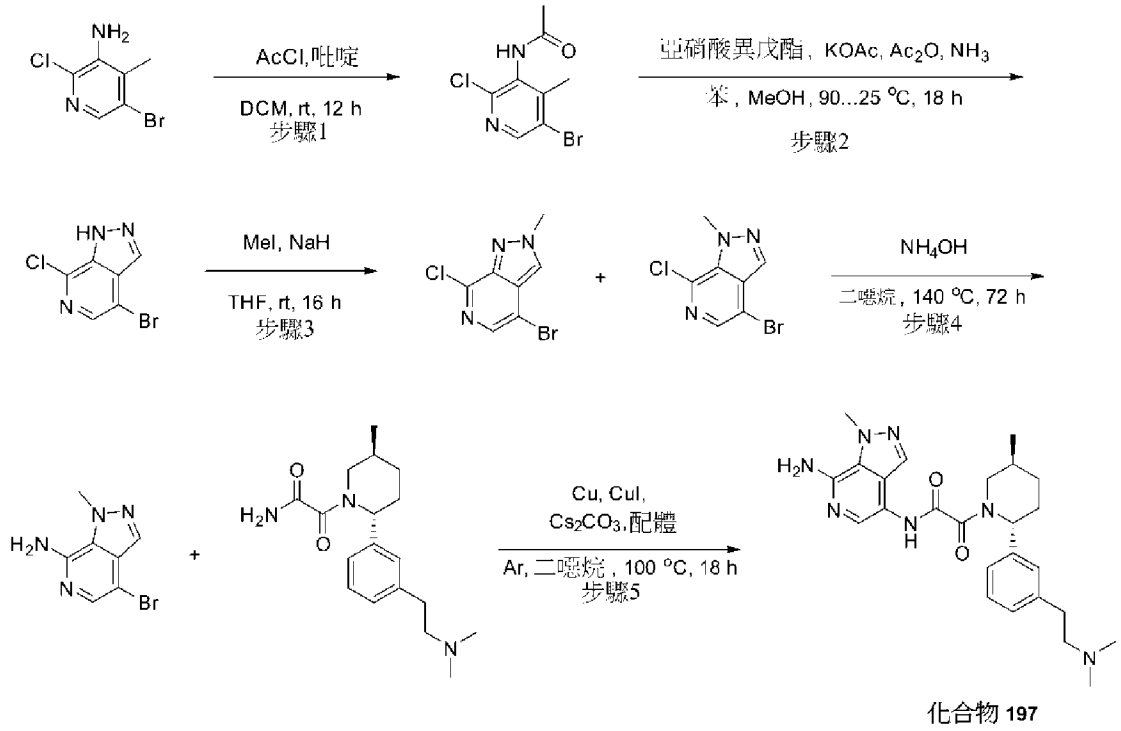
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 451.2；實測值 452.2；Rt = 2.659 min。

RT(化合物 288) = 54.349 min

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.94 – 1.10 (m, 3H), 1.24 – 1.41 (m, 4H), 1.64 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.97 (m, 1H), 2.04 – 2.35 (m, 2H), 2.75 – 3.26 (m, 1H), 3.39 – 4.12 (m, 1H), 4.53 – 5.03 (m, 2H), 5.14 – 6.28 (m, 4H), 7.37 – 7.55 (m, 1H), 7.75 – 7.89 (m, 1H), 7.97 – 8.08 (m, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 1H), 9.32 – 9.70 (m, 1H), 10.39 – 10.54 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 451.2；實測值 452.2；Rt = 2.664 min。

實例 179.　N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 197)



化合物 197

4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺之合成(步驟 1 – 4)先前描述於*化合物 194* 中

2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成描述係在*化合物 230* 中給出

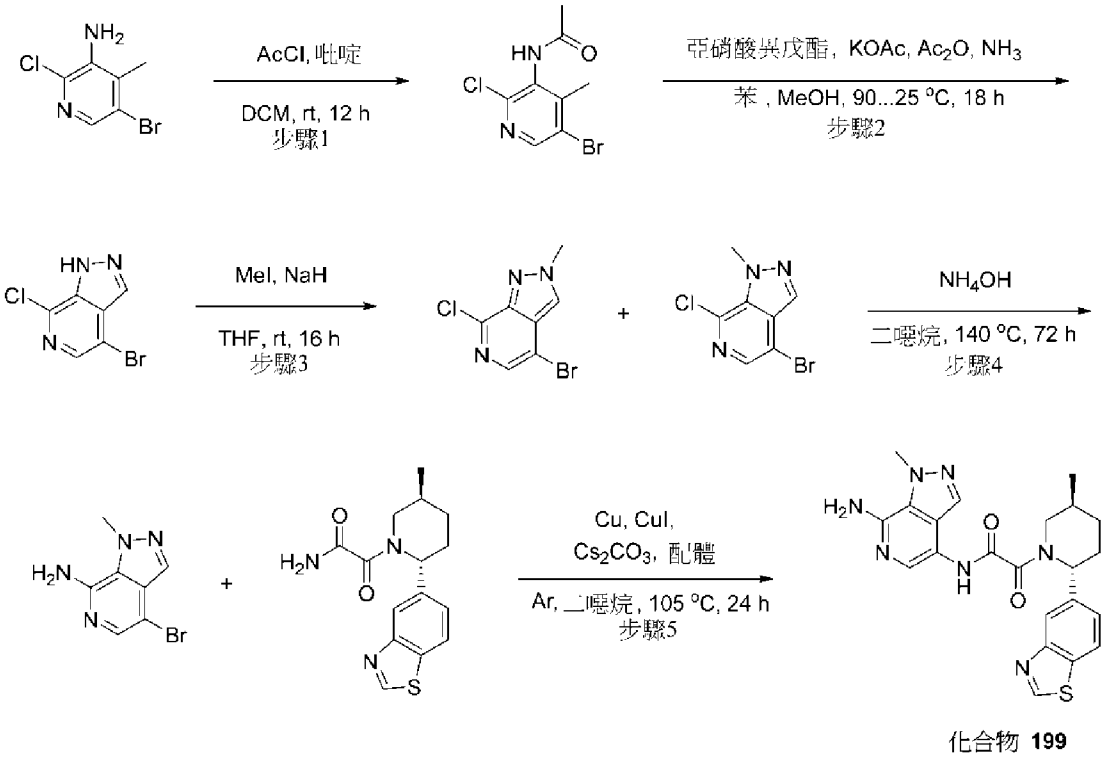
步驟 5：N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 197)之合成

【1600】 向 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(0.1 g，440.41 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(160.77 mg，506.47 μmol)、銅(5.60 mg，88.08 μmol)、碘化銅(I)(50.33 mg，264.25 μmol，8.95 μL)、碳酸銫(172.19 mg，528.49 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(37.59 mg，264.25 μmol)之混合物中添加二噁烷(4 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 18 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC ((流動相，管柱)：系統 25-25-75% 0-1.3-6.3 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到 N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(48 mg，103.54 μmol，23.51%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.07 (m, 3H), 1.28 – 1.37 (m, 1H), 1.60 – 1.70 (m, 1H), 1.82 – 1.93 (m, 1H), 2.00 – 2.09 (m, 1H), 2.13 – 2.16 (m, 6H), 2.19 – 2.26 (m, 1H), 2.39 – 2.46 (m, 2H), 2.68 – 2.75 (m, 2H), 3.14 – 3.27 (m, 1H), 3.42 – 4.05 (m, 1H), 4.21 – 4.29 (m, 3H), 5.07 – 5.61 (m, 1H), 6.15 – 6.25 (m, 2H), 7.06 – 7.15 (m, 2H), 7.20 – 7.33 (m, 2H), 7.76 – 7.97 (m, 2H), 10.62 – 10.80 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 464.2；實測值 464.2；Rt = 1.477 min。

實例 180. N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 199)



化合物 **199**

4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺之合成(步驟 1 – 4)先前描述於化合物 194 中

步驟 5：N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 199)之合成

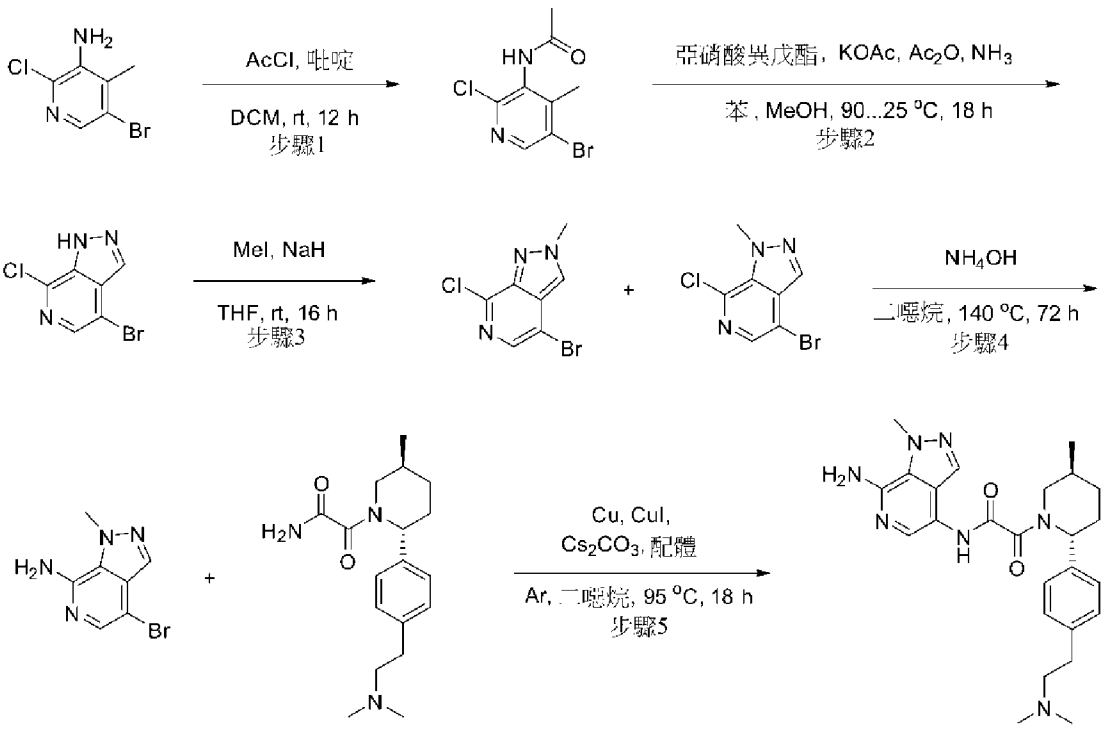
【1601】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(140 mg，461.47 μmol)、4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(100 mg，440.41 μmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(70.00 mg，367.55 μmol，12.46 μL)、碳

酸銫(200.89 mg，616.57 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(70.00 mg，492.13 μmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 24 h。將反應混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：10-10-60% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.2%FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到呈淡棕色固體之**化合物 199** - N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(58 mg，129.02 μmol，29.30%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 – 1.09 (m, 3H), 1.31 – 1.45 (m, 1H), 1.69 – 1.79 (m, 1H), 1.85 – 1.98 (m, 1H), 2.10 – 2.24 (m, 1H), 2.26 – 2.40 (m, 1H), 2.85 – 3.24 (m, 1H), 3.42 – 4.10 (m, 1H), 4.24 – 4.34 (m, 3H), 5.16 – 5.85 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.43 – 7.60 (m, 1H), 7.85 – 8.05 (m, 2H), 8.10 – 8.25 (m, 2H), 9.34 – 9.46 (m, 1H), 10.87 – 11.11 (m, 1H), 12.24 – 13.17 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 450.2；實測值 450.2；Rt = 2.154 min。

實例 181. N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 202)



化合物 **202**

4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺之合成(步驟 1 – 4)先前描述於*化合物 194* 中

2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成描述係在*化合物 263* 中給出

步驟 5：N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 202)之合成

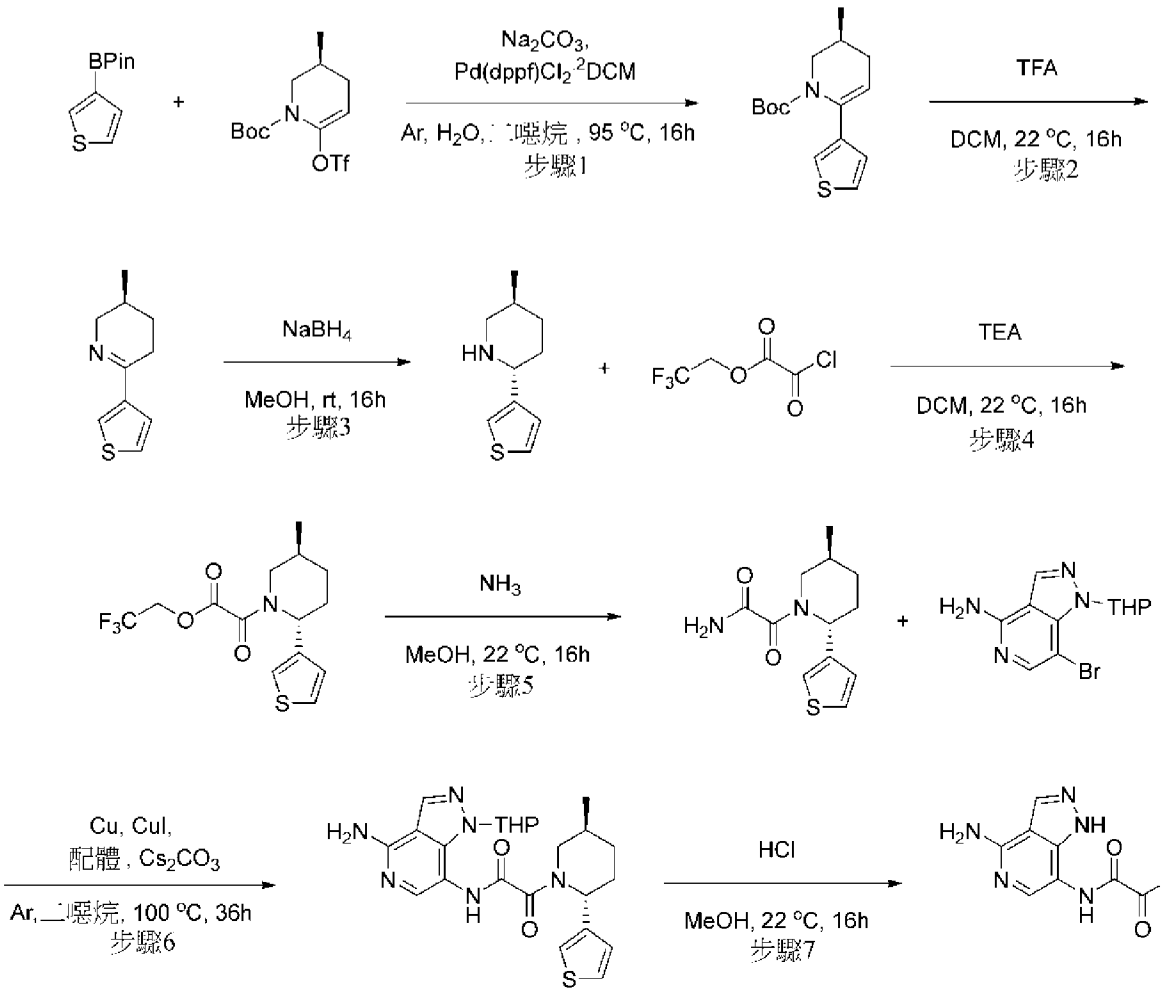
【1602】 向 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(0.1 g，440.41 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(160.77 mg，506.47 μmol)、銅(5.60 mg，88.08 μmol)、碘化銅(I)(50.33 mg，264.25 μmol，8.95 μL)、碳酸銫(172.19 mg，528.49 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(37.59 mg，264.25 μmol)之混合物中添加二噁烷。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 95°C下加熱 18 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC ((流動相，管柱)：系統 30-30-80% 0-1.3-6.3 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到 N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙

基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(37 mg，79.81 μmol，18.12%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.93 – 1.05 (m, 3H), 1.24 – 1.38 (m, 1H), 1.61 – 1.71 (m, 1H), 1.80 – 1.95 (m, 1H), 1.99 – 2.13 (m, 1H), 2.14 – 2.16 (m, 6H), 2.17 – 2.27 (m, 1H), 2.39 – 2.46 (m, 2H), 2.65 – 2.71 (m, 2H), 2.77 – 3.26 (m, 1H), 3.40 – 4.07 (m, 1H), 4.17 – 4.34 (m, 3H), 4.98 – 5.63 (m, 1H), 6.14 – 6.63 (m, 2H), 7.18 – 7.32 (m, 4H), 7.67 – 8.15 (m, 2H), 10.58 – 10.78 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 464.2；實測值 464.2；Rt = 1.455 min。

實例 182.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 205)



化合物 **205**

步驟 1：rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1603】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.62 g，10.47 mmol)、碳酸鈉(2.22 g，20.94 mmol，876.65 μL)及水(12 mL)添加到 4,4,5,5-四甲基-2-(3-噻吩基)-1,3,2-二噁硼烷(2.2 g，10.47 mmol)於 1.4-二噁烷(36 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (427.56 mg，523.56 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 16 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (120 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在主要部分之殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色油狀物之粗製物 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.8 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 280.2；Rt = 1.328 min。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1604】 將三氟乙酸(7.45 g，65.34 mmol，5 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.8 g，13.60 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在 22°C下攪拌 16 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(50 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*20 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.11 g，6.19 mmol，45.52%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 180.0；實測值 180.0；Rt = 0.737 min。

步驟 3：rac-(5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)哌啶之合成

【1605】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-噻吩基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.11 g，6.19 mmol)

溶解於 MeOH (20 mL)中並分批添加硼氫化鈉(702.66 mg，18.57 mmol，654.25 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(2 mL)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將水(30 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物用 DCM (2*30 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)哌啶(0.88 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 182.2；實測值 182.2；Rt = 0.326 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1606】 在0°C下將2-氯-2-側氧基-乙酸2,2,2-三氟乙酯(231.17 mg，1.21 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)哌啶(0.2 g，1.10 mmol)及三乙胺(133.95 mg，1.32 mmol，184.51 μL)於 DCM (10 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 22°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(374 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 336.0；實測值 336.0；Rt = 1.313 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1607】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(374 mg，1.12 mmol)於甲醇 / NH_3 (5N) (5 mL)中之溶液在 22°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，792.61 μmol，71.07%產率)。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1608】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]

乙醯胺(0.2 g，792.61 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(235.52 mg，792.61 μmol)、碘化銅(I)(30.19 mg，158.52 μmol，5.37 μL)、碳酸銫(516.49 mg，1.59 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(135.29 mg，951.13 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(505 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 469.2；實測值 469.2；Rt = 0.970 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 205)之合成

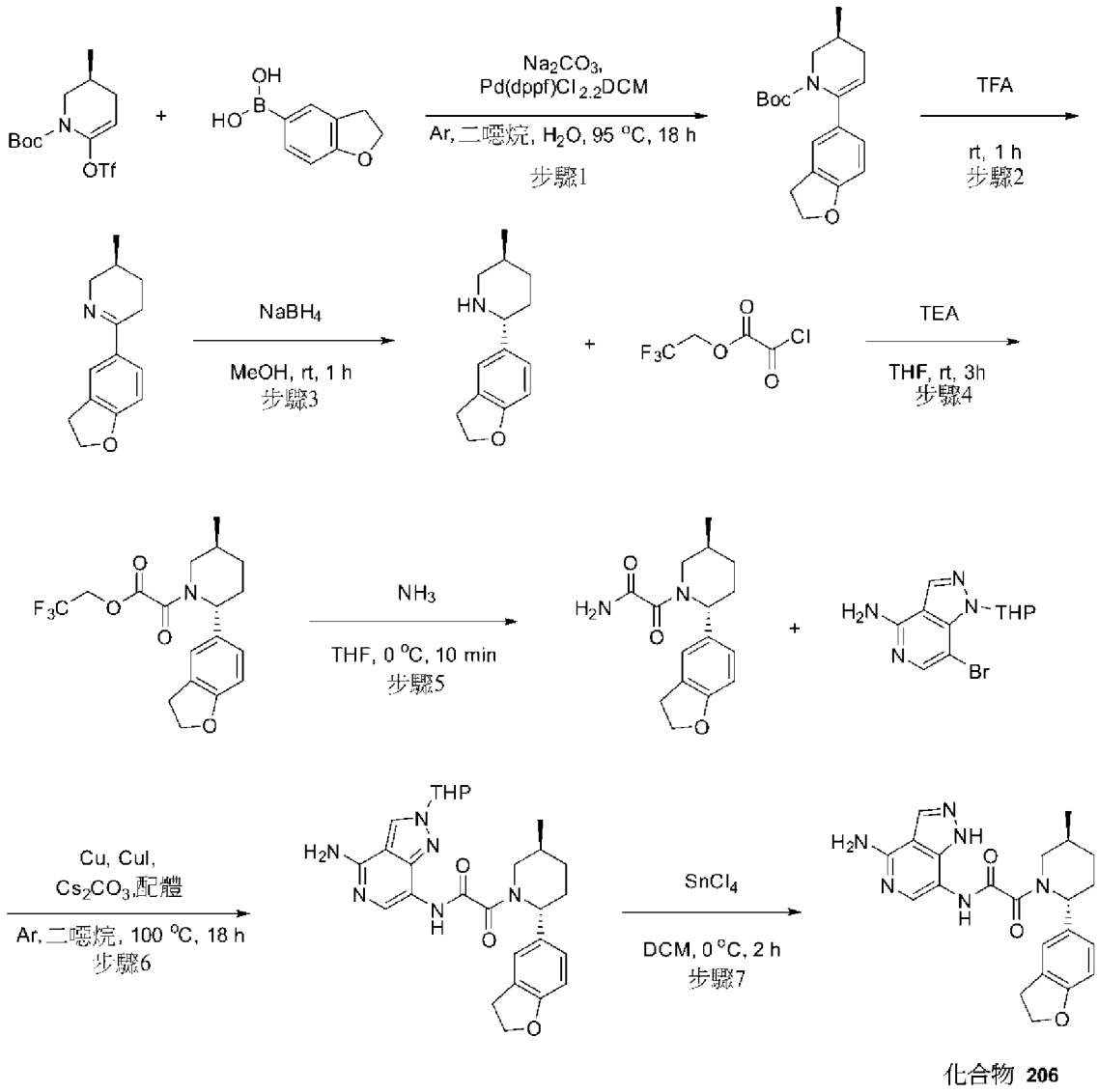
【1609】 在 22°C下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(505 mg，474.21 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 16 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (系統 0-2-10 min 28-35-55% H_2O/MeOH/0.1NH_4OH 流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(48.9 mg，127.19 μmol，26.82%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.72 – 1.05 (m, 3H), 1.24 – 1.43 (m, 1H), 1.55 – 2.06 (m, 3H), 2.10 – 2.22 (m, 1H), 2.60 – 3.25 (m, 1H), 3.67 – 4.08 (m, 1H), 4.91 – 5.94 (m, 1H), 6.31 – 6.93 (m, 2H), 6.98 – 7.21 (m, 1H), 7.24 – 7.41 (m, 1H), 7.45 – 7.75 (m, 2H), 8.13 – 8.22 (m, 1H), 10.93 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 385.0；實測值 385.0；Rt = 1.033 min。

實例 183. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-

(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 206)



化合物 **206**

步驟 1：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1610】　在氬氣氣氛下向 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.05 g，14.64 mmol)、2,3-二氫苯并呋喃-5-基硼酸(2 g，12.20 mmol)、碳酸鈉(3.88 g，36.59 mmol，1.53 mL)於二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (597.66 mg，731.86 μmol)。將所得混合物在 95°C 下攪拌 18 h 並冷卻。將有機層分離，蒸發，將殘餘物溶解於 MTBE (200 mL)中，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中蒸發，得到粗產物，藉由梯度層析(己烷-MTBE)

純化該粗產物，獲得 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，7.29 mmol，59.78%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 1.659 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1611】 將 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，7.29 mmol)溶於三氟乙酸(20 g，175.40 mmol，13.42 mL)中。將反應混合物在 25°C下攪拌 1 h，蒸發並用鹽水(5 mL)稀釋。將溶液之 pH 用 $NaHCO_3$ 調節至 8-9 並用 DCM (3*15 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在*真空*中蒸發，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.8 g，3.72 mmol，50.96%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 0.651 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1612】 在 25°C下將 $NaBH_4$ (175.73 mg，4.64 mmol，163.62 μL)分批添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1 g，4.64 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用鹽水(5 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-哌啶(1 g，4.60 mmol，99.07%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 218.2；實測值 218.2；Rt = 0.678 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1613】 在 0°C下向 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-哌啶(1 g，4.60 mmol)及 TEA (2.33 g，23.01 mmol，3.21 mL)於 THF (40 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.19 g，11.50 mmol)。將所得混合物

攪拌 3 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 372.4；Rt = 1.329 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1614】 在 10 min 期間在 0°C下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，4.58 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在*真空*中蒸發溶劑，得到粗產物(1.5 g)，藉由梯度層析($CHCl_3$ - ACN)純化該粗產物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.85 g，2.95 mmol，64.39%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 289.2；Rt = 0.934 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1615】 向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，520.22 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(200.96 mg，676.28 μmol)、銅(6.61 mg，104.04 μmol)、碘化銅(I)(59.45 mg，312.13 μmol，10.58 μL)、碳酸銫(203.40 mg，624.26 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(44.40 mg，312.13 μmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 18 h 並冷卻。過濾出無機沉澱並用 DCM (50 mL)洗滌，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，粗製物)。

【1616】 該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 505.2；Rt = 1.160 min。

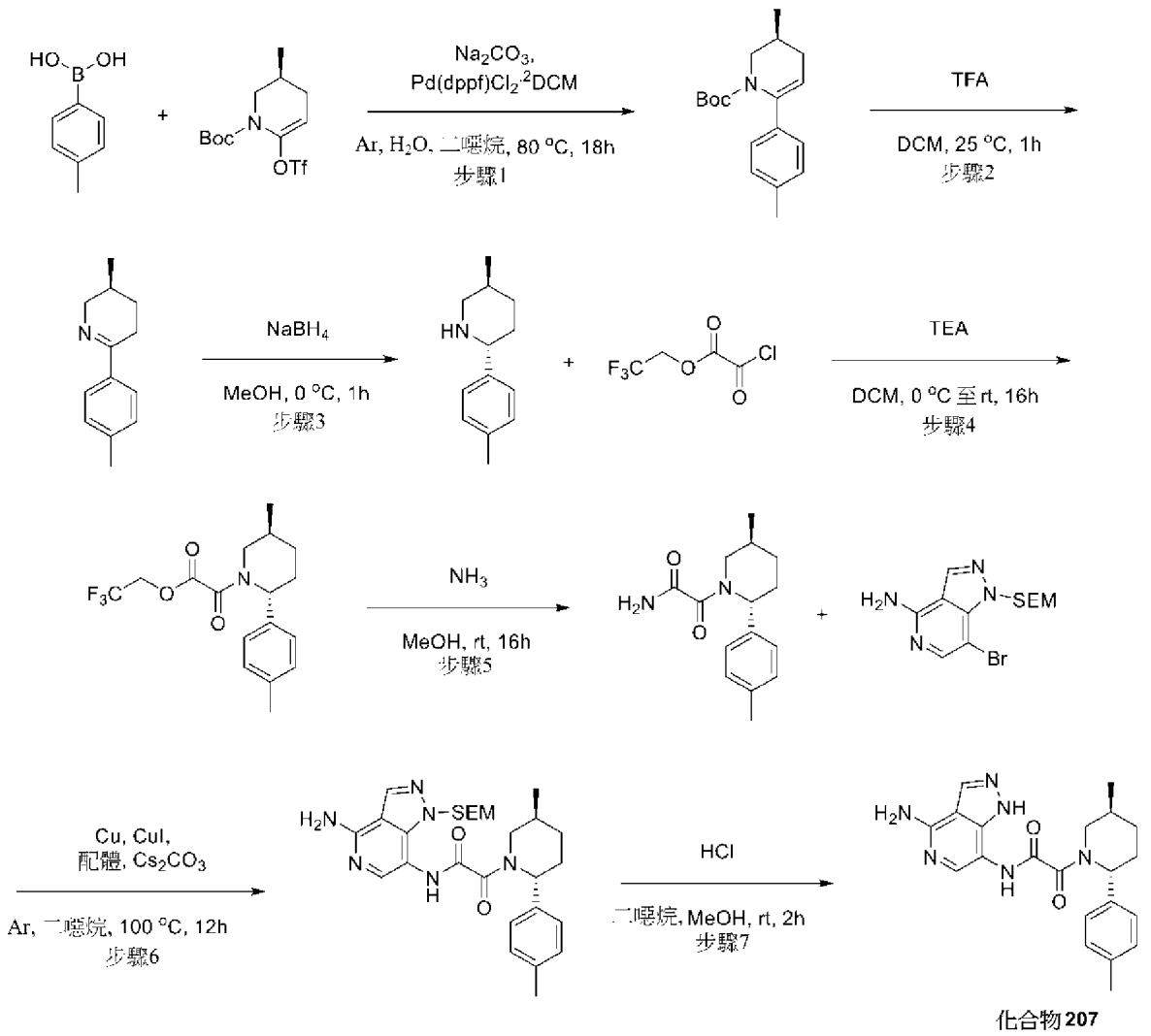
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 206)之合成

【1617】 在 0°C下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(300 mg，594.55 μmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中分批添加 $SnCl_4$ (1.55 g，5.95 mmol，695.84 μL)。將反應混合物攪拌 2 h，溶於水 20 ml 及約 10 mL NH_3 水溶液中。將產物用 DCM 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(200 mg)，藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 30 – 30 – 65% 0 – 1 – 5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um)純化該粗產物，且再純化(裝置(流動相，管柱)：系統 10 – 10 – 45% 0 – 1 – 5 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um)，獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(24 mg，57.08 μmol，9.60%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.68 – 1.06 (m, 3H), 1.20 – 1.35 (m, 1H), 1.59 – 2.24 (m, 4H), 2.65 – 3.26 (m, 3H), 3.37 – 4.09 (m, 1H), 4.38 – 4.57 (m, 2H), 4.87 – 5.85 (m, 1H), 6.33 – 6.82 (m, 3H), 6.84 – 7.29 (m, 2H), 7.46 – 7.76 (m, 1H), 8.08 – 8.25 (m, 1H), 9.52 – 10.58 (m, 1H), 12.56 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 421.2；實測值 421.2；Rt = 2.633 min。

實例 184. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 207)



步驟 1：rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1618】　將(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(9.14 g，26.48 mmol)、碳酸鈉(7.02 g，66.20 mmol，2.77 mL)及水(39.56 mL)添加到對甲苯基硼酸(3 g，22.07 mmol)於 1.4-二噁烷(158.23 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl2·DCM (900.99 mg，1.10 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 80°C下攪拌 18 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (60 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在主要部分之殘餘物溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.5 g，

15.66 mmol，70.96%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 232.2；實測值 232.2；Rt = 1.776 min。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1619】 將三氟乙酸(11.90 g，104.39 mmol，8.04 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，6.96 mmol)於二氯甲烷中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*10 mL)沖洗。將經合併之水溶液用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.13 g，6.03 mmol，86.70%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 188.2；實測值 188.2；Rt = 0.818 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)哌啶之合成

【1620】 在 0°C下將硼氫化鈉(1.14 g，30.17 mmol，1.06 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫吡啶(1.13 g，6.03 mmol)於甲醇(14.37 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中濃縮，得到粗製物 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)哌啶(1.05 g，5.55 mmol，91.93%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 190.2；實測值 190.2；Rt = 0.903 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1621】 將 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)哌啶(1.05 g，5.55 mmol)及 TEA (561.29 mg，5.55 mmol，773.12 µL)溶解於 DCM 中，用冰水浴冷卻並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 mL DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(757.33 mg，5.55

mmol，619.75 μL)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.2 g，4.15 mmol，74.76%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 290.2；實測值 290.2；Rt = 1.424 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1622】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.2 g，4.15 mmol)溶解於 NH_3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.55 g，2.11 mmol，50.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 261.2；實測值 261.2；Rt = 1.200 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1623】 在氬氣下將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(329.67 mg，960.32 μmol)、2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，960.32 μmol)、碘化銅(I)(54.87 mg，288.10 μmol，9.76 μL)、碳酸銫(625.78 mg，1.92 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(61.47 mg，432.14 μmol)混合於二噁烷(3 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發。過濾反應混合物，然後蒸發。將殘餘物溶解於 15 mL DCM 中，用銨水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.47 g，899.15 μmol，93.63%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 523.2；實測值 523.2；Rt = 1.285 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 207)之合成

【1624】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.47 g，899.15 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (17.98 mmol，1 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物。藉由 HPLC 純化粗產物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(對甲苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.0337 g，85.87 μmol，9.55%產率)。

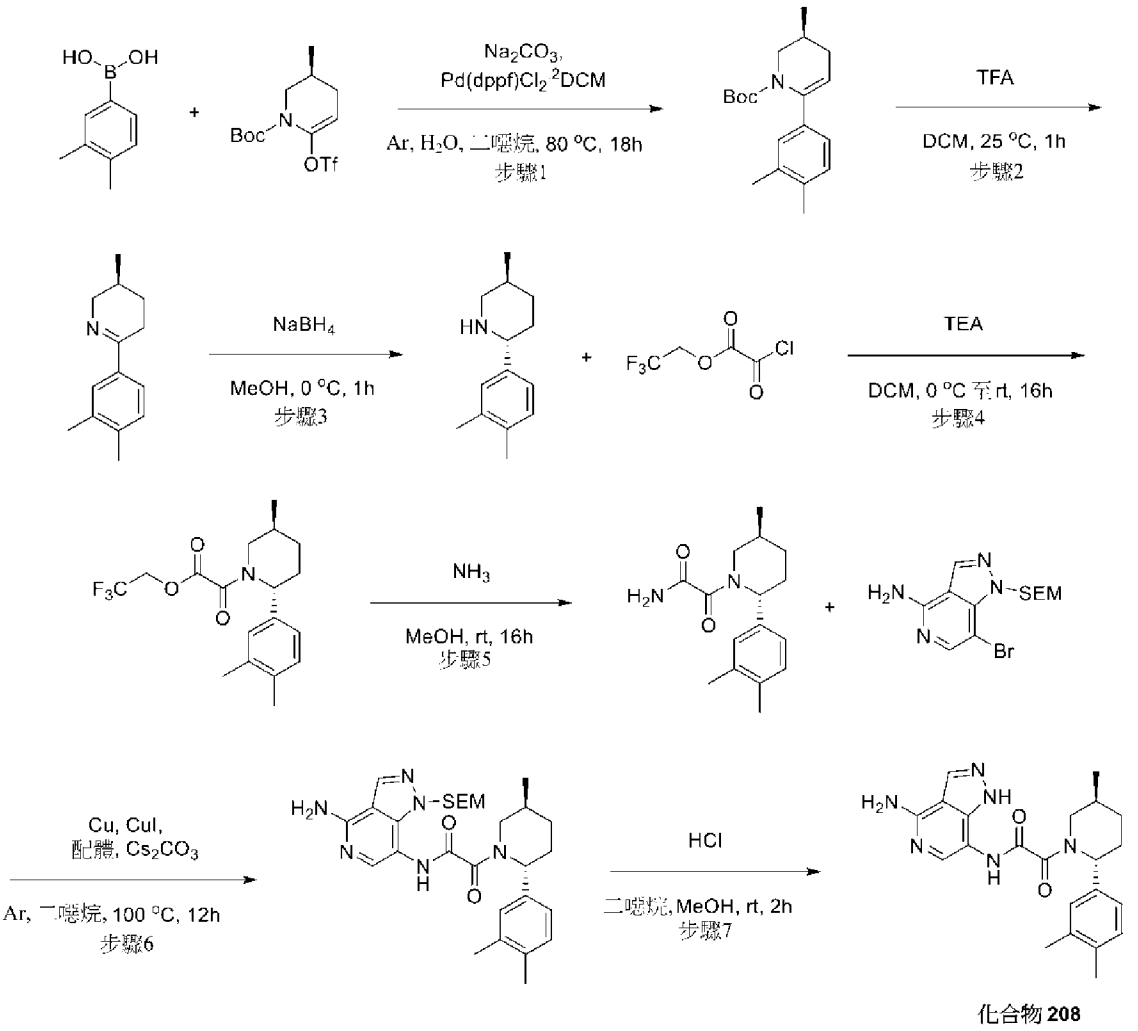
層析資料：

2-10 min 30-55%水– 甲醇 + NH_3；流速：30 mL/min ((裝載泵 4 mL 甲醇)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.67 – 1.05 (m, 3H), 1.19 – 1.37 (m, 1H), 1.61 – 1.76 (m, 1H), 1.77 – 1.95 (m, 1H), 1.98 – 2.32 (m, 5H), 2.70 – 3.25 (m, 1H), 3.41 – 4.12 (m, 1H), 4.89 – 5.68 (m, 1H), 6.15 – 6.80 (m, 2H), 6.85 – 7.13 (m, 1H), 7.15 – 7.27 (m, 3H), 7.49 – 7.76 (m, 1H), 8.10 – 8.27 (m, 1H), 9.18 – 11.08 (m, 1H), 11.97 – 13.71 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 393.2；實測值 393.2；Rt = 1.328 min。

實例 185. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 208)



步驟 1：rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1625】　將(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.53 g，16.00 mmol)、碳酸鈉(4.24 g，40.00 mmol，1.67 mL)及水(39.78 mL)添加到(3,4-二甲基苯基)硼酸(2 g，13.33 mmol)於 1.4-二噁烷(159.11 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl2 DCM (544.49 mg，666.75 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 80°C下攪拌 18 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (60 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在主要部分之殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁

酯(3.8 g，12.61 mmol，94.54%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 246.2；實測值 246.2；Rt = 1.667 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1626】 將三氟乙酸(11.35 g，99.53 mmol，7.67 mL)一次 性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，6.64 mmol)於二氯甲烷中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*10 mL)沖洗。將經合併之水溶液用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.2 g，5.96 mmol，89.84%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 202.2；實測值 202.2；Rt = 0.896 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-哌啶之合成

【1627】 在 0℃下將硼氫化鈉(1.13 g，29.81 mmol，1.05 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.2 g，5.96 mmol)於甲醇(14.38 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到粗製物 rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-哌啶(1.1 g，5.41 mmol，90.76%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 204.2；實測值 204.2；Rt = 0.975 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1628】 將 rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-哌啶(1.1 g，5.41 mmol)及 TEA (547.45 mg，5.41 mmol，754.06 μL)溶解於 DCM (30 mL)中，用冰水浴冷卻

並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 mL DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(738.66 mg，5.41 mmol，604.47 μL)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.5 g，4.94 mmol，91.39%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 304.2；實測值 304.2；Rt = 1.474 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1629】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.26 g，4.15 mmol)溶解於 NH_3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在*真空*中濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.82 g，2.99 mmol，72.07%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 275.2；實測值 275.2；Rt = 1.261 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1630】 在氬氣下將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(312.82 mg，911.22 μmol)、2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，911.22 μmol)、碘化銅(I)(52.06 mg，273.37 μmol，9.26 μL)、碳酸銫(593.79 mg，1.82 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(58.33 mg，410.05 μmol)混合於二噁烷(3 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發。過濾反應混合物，然後蒸發。將殘餘物溶解於 15 mL DCM 中，用銨水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.43 g，801.13 μmol，87.92%產率。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 537.2；實測值 537.4；Rt = 1.316 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 208)之合成

【1631】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.43 g，801.13 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (16.02 mmol，1 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物。藉由 HPLC 純化粗產物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.026 g，63.96 μmol，7.98%產率)

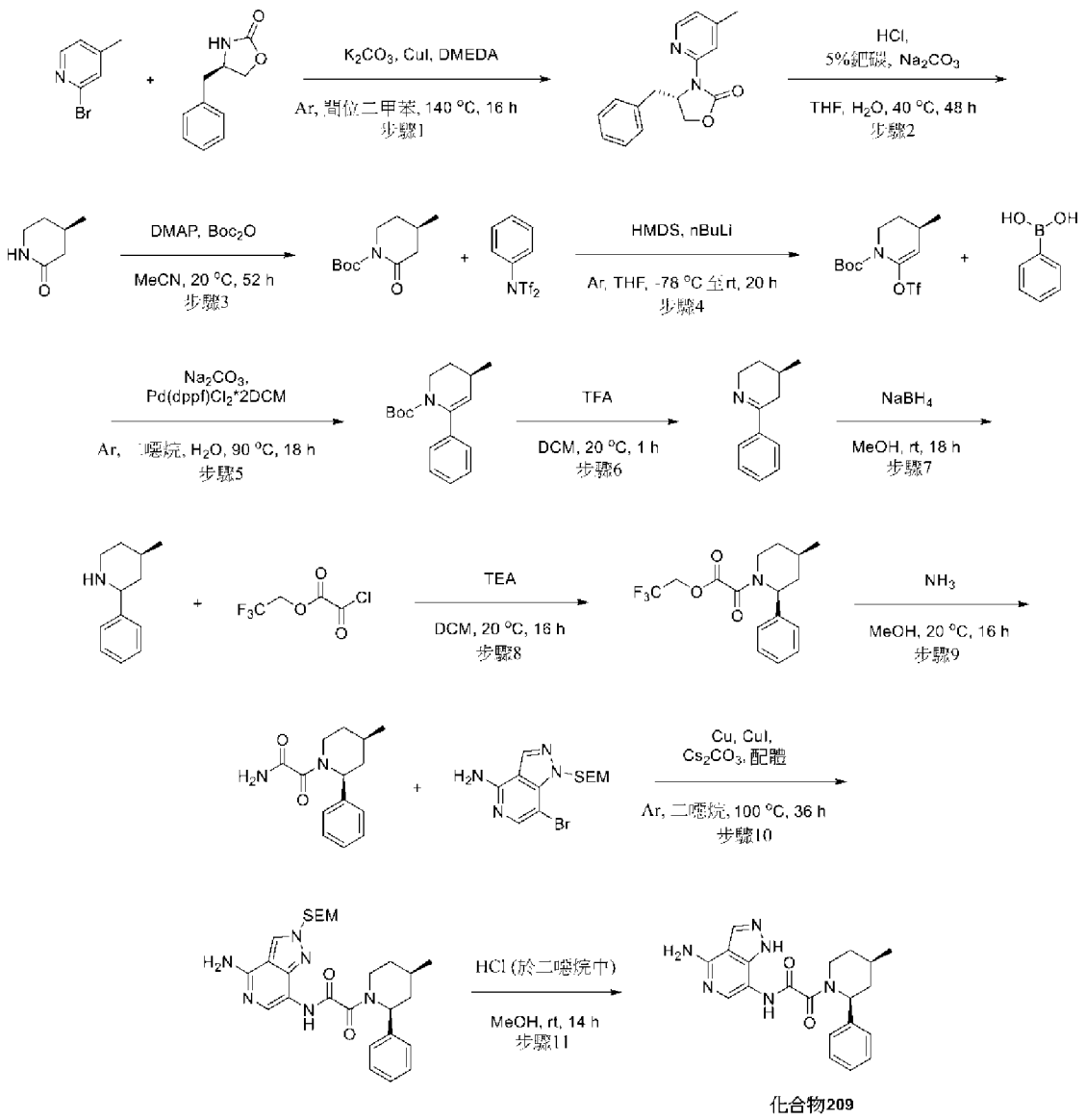
層析資料：

2-10 min 30-55%水– 甲醇 + NH_3；30 mL/min ((裝載泵 4 mL 甲醇)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.71 – 1.07 (m, 3H), 1.21 – 1.37 (m, 1H), 1.43 – 2.05 (m, 3H), 2.14 – 2.25 (m, 6H), 2.73 – 3.24 (m, 1H), 3.35 – 4.10 (m, 2H), 4.61 – 5.68 (m, 1H), 6.65 – 7.55 (m, 5H), 7.68 – 8.38 (m, 2H), 9.56 – 10.61 (m, 1H), 12.59 – 13.42 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 407.2；實測值 407.2；Rt = 1.427 min。

實例 186. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 209)



步驟 1：rac-(4R)-4-苄基-3-(4-甲基-2-吡啶基)噁唑啶-2-酮之合成

【1632】　將 2-溴-4-甲基-吡啶(9.7 g，56.39 mmol，6.28 mL)、rac-(4R)-4-苄基噁唑啶-2-酮(9.99 g，56.39 mmol)、碘化銅(I)(536.96 mg，2.82 mmol，95.54 µL)、N,N-二甲基伸乙基二胺(497.06 mg，5.64 mmol，615.94 µL)及碳酸鉀 - 顆粒(15.59 g，112.78 mmol，6.81 mL)混合於鄰二甲苯(120 mL)中並將反應混合物用氬氣吹掃。將反應混合物在 140°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻，過濾並在真空中濃縮。藉由 FCC (Interchim；120 g SiO_2，$CHCl_3$-CH_3CN 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 4.2)純化殘餘物(18 g)，獲得 rac-(4R)-4-苄基-3-(4-甲基-2-吡啶基)噁唑啶-2-酮(8.45 g，31.49 mmol，55.85%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.89 (s, 1H), 8.31 (d, 1H)。

步驟 2：rac-(4S)-4-甲基哌啶-2-酮之合成

【1633】 向 500 mL 高壓釜中裝入 rac-(4R)-4-苄基-3-(4-甲基-2-吡啶基)噁唑啶-2-酮(8.45 g，31.49 mmol)及 5%活性碳糊鈀 5R437 (3.35 g，3.15 mmol，10%純度)。向其中添加 THF (100 mL)及水(100 mL)，隨後添加鹽酸 ACS 級 36-38% (7.66 g，75.58 mmol，9.57 mL，36%純度)。將高壓釜用氫氣加壓且減壓三次，之後最終氫氣壓力設定為 50 atm。將反應混合物在 50 atm 下在 40°C下攪拌 48 h。將高壓釜冷卻至室溫並小心減壓。將反應混合物小心倒入到碳酸鈉(13.35 g，125.97 mmol，5.27 mL)上並過濾所得混合物。將濾餅用 THF (150 mL)沖洗並在真空中濃縮濾液。將殘餘物再溶解於水(75 mL)中並用 DCM (2*100 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由 FCC (Interchim；120 g SiO_2，MTBE-MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 10.3)純化殘餘物，獲得 rac-(4S)-4-甲基哌啶-2-酮(3 g，26.51 mmol，84.18%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 6.16 (br s, 1H)。

步驟 3：rac-(4S)-4-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1634】 將 rac-(4S)-4-甲基哌啶-2-酮(3 g，26.51 mmol)溶解於 MeCN (29.00 mL)中並向其中添加 DMAP (323.89 mg，2.65 mmol)。逐滴添加二碳酸二三級丁酯(7.52 g，34.47 mmol，7.91 mL)並將所得混合物在 20°C下攪拌 52 h。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物溶解於 DCM (70 mL)中。將所得溶液用 10%檸檬酸水溶液(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(4S)-4-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 158.0；實測值 158.0；Rt = 0.921 min。

步驟 4：rac-(4S)-4-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1635】 將六甲基二矽氮烷(1.85 g，11.44 mmol，2.39 mL)溶解於 THF (16 mL)中並在氬氣氣氛下將所得混合物冷卻至-78°C。在-78°C下逐滴添加正丁基鋰(720.88 mg，11.25 mmol，4.51 mL)並將所得溶液攪拌 30 min。在-78°C下逐滴添加 rac-(4S)-4-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，9.38 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液並將所得混合物在-78°C下攪拌 1.5 h。在-78°C下將 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(3.52 g，9.85 mmol)一次性添加到先前混合物中並將所得混合物在-78°C下攪拌 30 min。使所得混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應混合物用水(35 mL)及 MTBE (65 mL)稀釋並將有機層分離。將水層另外用 MTBE (65 mL)萃取並將經合併之有機層用 10%氫氧化鈉水溶液(3*25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物用己烷稀釋並攪拌 30 min。自油狀殘餘物傾析所得混濁溶液，透過短矽膠墊(20g 無水矽膠)過濾，並蒸發，獲得粗製物 rac-(4S)-4-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.6 g，4.63 mmol，49.41%產率)，其不經純化即進一步使用。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 290.0；實測值 290.0；Rt = 1.475 min。

步驟 5：rac-(4S)-4-甲基-6-苯基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1636】 將 rac-(4S)-4-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.6 g，4.63 mmol)、苯基硼酸(706.15 mg，5.79 mmol)及碳酸鈉(1.23 g，11.58 mmol，484.87 μL)一起混合於二噁烷(18 mL)及水(6 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並用氬氣回填三次。將 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (189.18 mg，231.66 μmol)添加到先前混合物中並將所得混合物在 90°C下加熱隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (2*75 mL)萃

取並將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 218.2；實測值 218.2；Rt = 1.549 min。

步驟 6：rac-(4S)-4-甲基-6-苯基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1637】 將三氟乙酸(7.40 g，64.90 mmol，5 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(4S)-4-甲基-6-苯基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，7.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將所得溶液在 20°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(50 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*20 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(4S)-4-甲基-6-苯基-2,3,4,5-四氫吡啶(528 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

步驟 7：rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-哌啶之合成

【1638】 將 rac-(4S)-4-甲基-6-苯基-2,3,4,5-四氫吡啶(528 mg，3.05 mmol)溶解於 MeOH (10 mL)中並分批添加硼氫化鈉(345.87 mg，9.14 mmol，322.04 µL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(2 mL)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將水(10 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物用 DCM (2*35 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-哌啶(446 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 176.2；實測值 176.2；Rt = 0.870 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1639】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(452.16 mg，2.37 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-哌啶(416 mg，2.37 mmol)及三乙胺(288.21

mg，2.85 mmol，396.98 μL)於 DCM (10 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.7 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 330.2；Rt = 1.529 min。

步驟 9：2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1640】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.7 g，2.13 mmol)於甲醇/ NH_3 (5N) (10 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑並藉由 HPLC (2-10 min 30-90% H_2O-MeOH+NH_3，30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH+NH_3)；管柱：XBridge BEH C18 100*20 5 μM)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(247 mg，1.00 mmol，47.18%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 247.2；Rt = 0.902 min。

步驟 10：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1641】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(170 mg，690.20 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(284.33 mg，828.24 μmol)、碘化銅(I)(26.29 mg，138.04 μmol，4.68 μL)、碳酸銫(449.76 mg，1.38 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(117.81 mg，828.24 μmol) 混合於二噁烷(6.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (2 – 10 min 40 – 80% H_2O-MeOH+FA 30 mL/min)純化殘餘物，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(57.9 mg，113.82 μmol，16.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 509.4；Rt = 1.015 min。

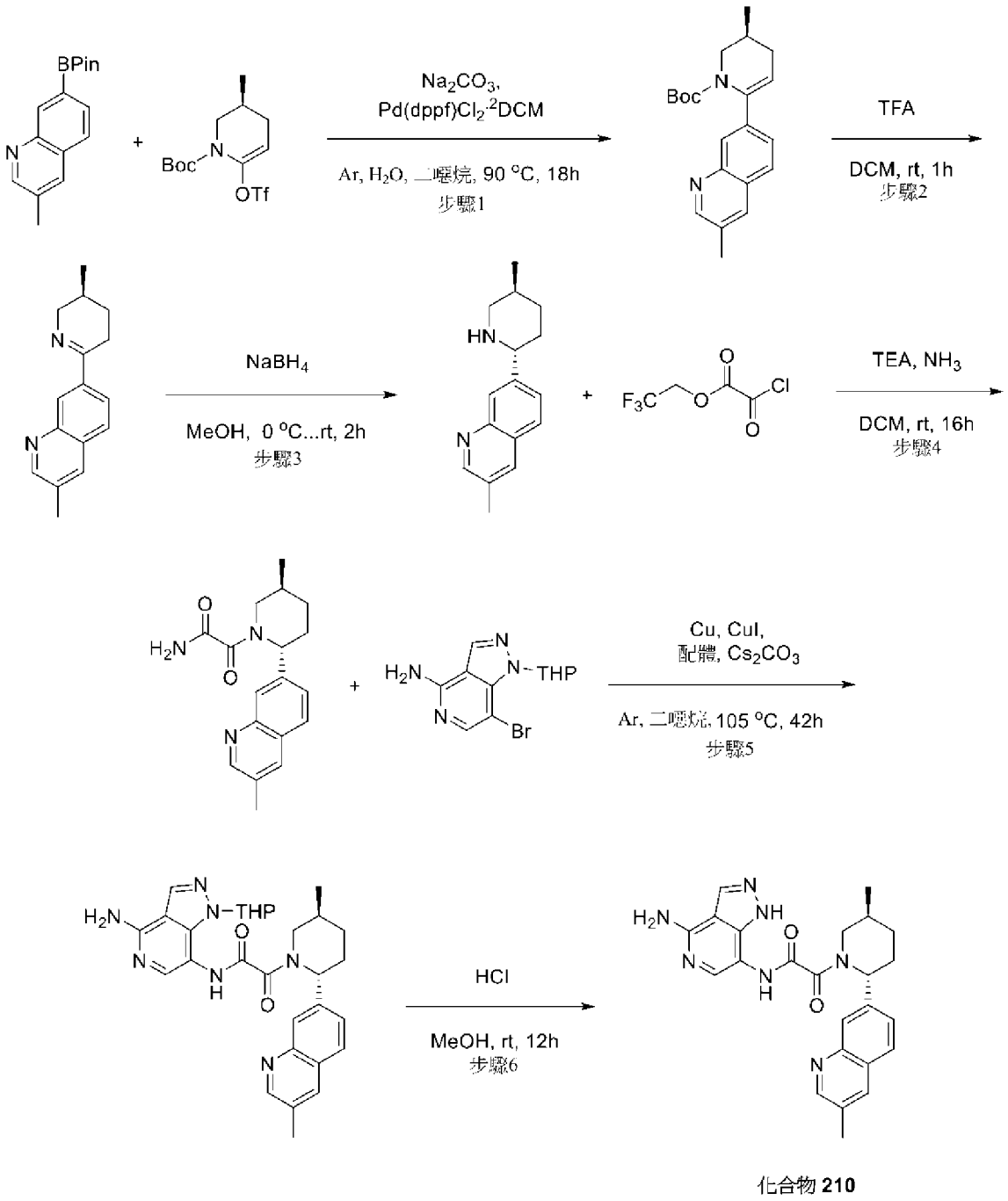
步驟 11：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 209)之合成

【1642】　在 20°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(57.9 mg，113.82 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)，將所得混合物攪拌 14 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (2 – 10 min 20 – 40% H_2O-MeCN+FA，30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH+FA) 管柱：Cromatorex C18 100*19，5 μM)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,4S)-4-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(17.2 mg，40.52 μmol，35.60%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.61 – 0.92 (m, 3H), 1.10 – 1.33 (m, 1H), 1.54 – 2.14 (m, 4H), 3.48 – 4.11 (m, 2H), 4.88 – 5.49 (m, 1H), 6.44 – 6.90 (m, 2H), 7.02 – 7.53 (m, 5H), 7.69 – 8.20 (m, 2H), 9.62 – 10.50 (m, 1H), 12.36 – 13.38 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 379.2；Rt = 1.006 min。

實例 187.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 210)



化合物 **210**

步驟 1：rac-(3S)-3-甲基-6-(3-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1643】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.47 g，24.52 mmol)、碳酸鈉(7.09 g，66.88 mmol，2.80 mL)及水(98.94 mL)添加到來自前一步驟之粗製物 3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(6 g，22.29 mmol)於 1,4-二噁烷(17.81 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加Pd(dppf)Cl2DCM

(910.26 mg，1.11 mmol)。將反應混合物在氬氣下在 90℃下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並然後過濾。將濾餅另外用 1.4-二噁烷(2*25 mL)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈黑色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

步驟 2：3-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉之合成

【1644】　將三氟乙酸(20 mL)添加到 rac-(3S)-3-甲基-6-(3-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.0 g，23.64 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。然後，在減壓下去除揮發物，得到 3-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(6.0 g，粗製物)。

步驟 3：3-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成

【1645】　在 0℃下將硼氫化鈉(285.74 mg，7.55 mmol)一次性添加到經攪拌之 3-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.8 g，7.55 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後使其升溫至室溫，且然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到粗製物 3-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(1.0 g，粗製物)。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1646】　在 25℃下向 3-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(500.0 mg，2.08 mmol)及三乙胺(421.02 mg，4.16 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(594.48 mg，3.12 mmol)。將所得混合物攪拌 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。在 20 min 期間在 25℃下透過所得混合物鼓泡氨(35.43 mg，2.08 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 DCM (30 mL)洗滌並在真

空中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(500.0 mg，粗製物)。

步驟 5：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1647】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(200 mg，642.31 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(286.29 mg，963.46 μmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(130 mg，682.59 μmol，23.13 μL)、碳酸銫(313.91 mg，963.46 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(130 mg，913.95 μmol)於 1,4-二噁烷(6.00 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 42 h。將所得混合物冷卻並過濾。將濾餅用 THF (2*5 mL)及二氯甲烷(3*5 mL)依次洗滌。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(650 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 528.2；實測值 528.2；Rt = 2.706 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 210)之合成

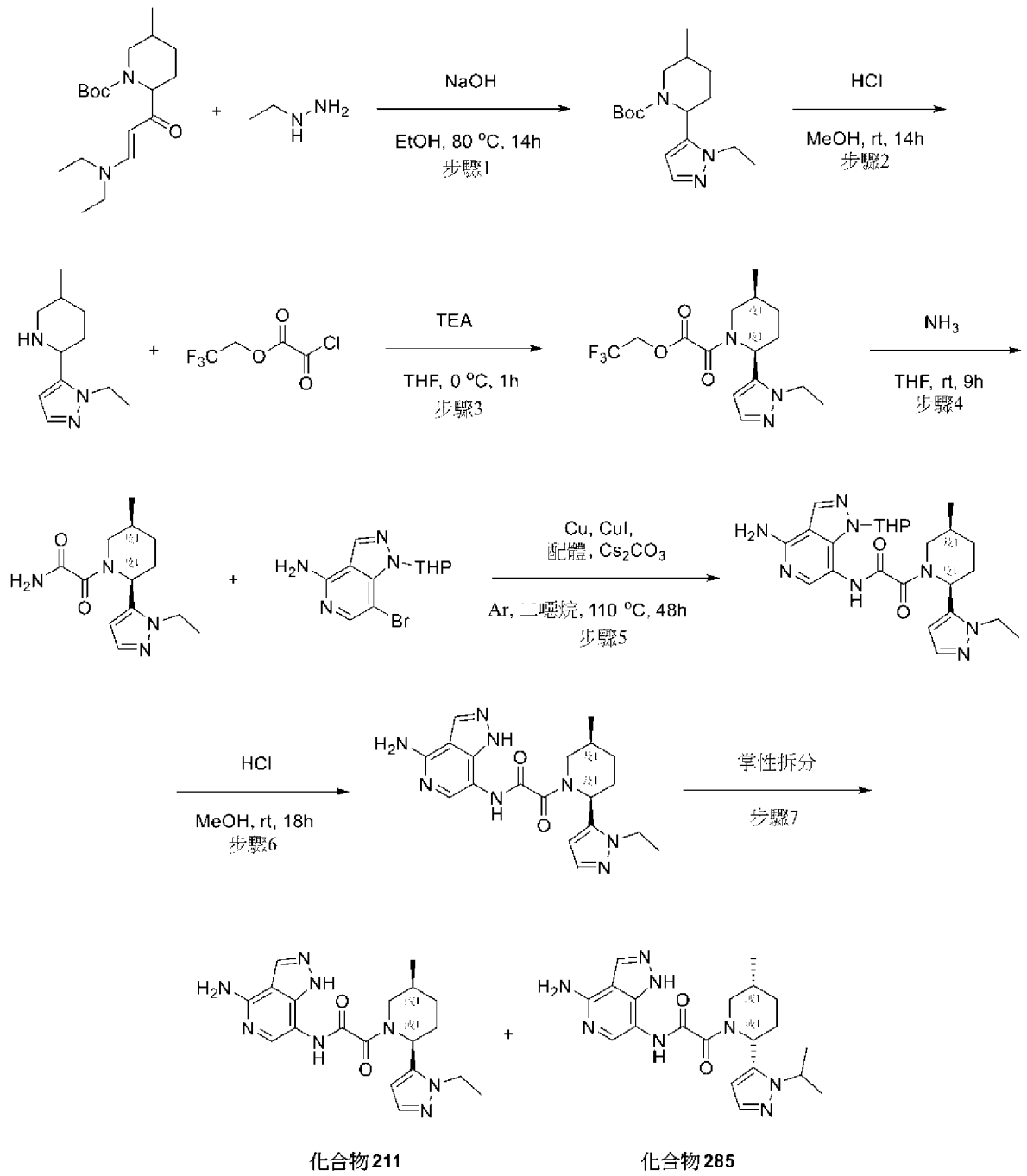
【1648】 在 25°C下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(4.20 g，16.01 mmol，4 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之來自前一步驟之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(650 mg，1.23 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 12 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：5-5-30 0-2-5 min H_2O/乙腈/0.2%FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到 49 mg 粗產物(藉

由 LCMS 得到 90%純度)，藉由反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：40-40-90% 0-1-6 min H_2O/MeOH；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 水))再純化該粗產物，得到呈黃色固體之化合物 210 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(3-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(17 mg，34.73 μmol，2.82%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.94 – 1.10 (m, 3H), 1.28 – 1.55 (m, 1H), 1.65 – 1.82 (m, 1H), 1.87 – 2.03 (m, 1H), 2.10 – 2.31 (m, 1H), 2.35 – 2.42 (m, 1H), 2.43 – 2.46 (m, 3H), 2.73 – 3.25 (m, 1H), 3.72 – 4.22 (m, 1H), 5.12 – 5.95 (m, 1H), 6.58 – 7.06 (m, 2H), 7.45 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.78 (m, 1H), 7.81 – 7.95 (m, 2H), 8.06 – 8.26 (m, 2H), 8.64 – 8.79 (m, 1H), 9.58 – 10.70 (m, 1H), 12.62 – 13.45 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 444.4；實測值 444.4；Rt = 1.551 min。

實例 188. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 211)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 285)



化合物 211　　化合物 285

2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成係在文件：化合物 272、化合物 250 中給出。

步驟 1：2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1649】　將乙基肼(2.30 g，17.26 mmol，2HCl)添加到經攪拌之 2-[(E)-3-(二乙基胺基)丙-2-烯醯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，10.79 mmol)及氫氧化鈉團粒 98% (690.33 mg，17.26 mmol，324.10 µL)於乙醇(40 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流冷凝器下在 80°C下攪拌 14 h，然後冷卻並在真空中蒸發。將

殘餘物與來自另一批次之殘餘物合併，用水(100 mL)稀釋並用 MTBE (2*100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用水(2*30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 294.2；Rt = 1.382 min。

步驟 2：2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1650】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(8.00 g，219.41 mmol，10 mL)添加到經攪拌之 2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，7.84 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中。將反應混合物在 25°C下攪拌 14 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用 MTBE (50 mL)稀釋，然後過濾，用 MTBE (50 mL)洗滌並在真空中乾燥，得到 2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(1.8 g，6.76 mmol，86.26%產率，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 194.2；實測值 194.2；Rt = 0.723 min。

步驟 3：2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1651】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(343.50 mg，1.80 mmol)逐滴添加到經攪拌之 rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(0.4 g，1.50 mmol，2HCl)及 TEA (532.16 mg，5.26 mmol，733.00 µL)於 THF (30 mL)中之溶液中，在 0°C下攪拌 1 h。反應混合物用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 348.0；實測值 348.0；Rt = 1.398 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1652】 在 20°C下將氨(696.26 mg，40.88 mmol)鼓泡透過反應混合物，在 20°C下攪拌 1 h 並在 25°C下攪拌 8 h。將反應混合物過濾，用 THF (2x5 mL)洗滌固體，在真空中濃縮濾液，得到純的 2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-

5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，567.49 μmol，27.76%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 265.2；實測值 265.2；Rt = 0.970 min。

步驟 5：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1653】 在 Ar 氣氛下將銅(1.80 mg，28.37 μmol)、碘化銅(I)(54.04 mg，283.74 μmol，9.62 μL)、碳酸銫(277.35 mg，851.23 μmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150.00 mg，567.49 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(185.49 mg，624.24 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(40.36 mg，283.74 μmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.27 g，561.84 μmol，99.01%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 481.2；實測值 481.2；Rt = 1.086 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1654】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.05 g，56.18 mmol，2.56 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(270.00 mg，561.84 μmol)於甲醇中之溶液中並在 20°C下攪拌 18 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物用 IPA (5 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；5-5-25% 0-1-6 min H_2O/ACN/0.1%FA,A，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43 mg，108.46 μmol，19.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 2.248 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 211)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 285)之合成

【1655】　對外消旋 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43.0 mg，108.46 μmol)進行 HPLC (管柱：CHIRALPAK IC (250x20 mm，5 mkm)-II；流動相：己烷(0.1% DEA):MeOH:IPA，70:15:15；流速：12 mL/min；注入體積：500mkl；Rt1(化合物 211)= 24.488 min，Rt2(化合物 285)= 30.437 min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(14.8 mg，34.42 %產率)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(15.8 mg，36.74%產率)。

化合物 285：

製備型：RT (管柱：CHIRALPAK IC (250x20 mm，5 mkm)-II；流動相：己烷(0.1% DEA):MeOH:IPA，70:15:15；流速：12 mL/min) = 34.353 min。

分析型：RT (管柱：Chiralpak IC (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 30.437 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.70 – 0.91 (m, 3H), 1.13 – 1.32 (m, 3H), 1.44 – 1.83 (m, 3H), 1.85 – 2.09 (m, 2H), 2.60 – 2.89 (m, 1H), 3.40 – 4.22 (m, 3H), 5.41 – 5.83 (m, 1H), 6.07 – 6.49 (m, 1H), 6.59 – 6.90 (m, 2H), 7.24 – 7.42 (m, 1H), 7.44 – 7.69 (m, 1H), 8.09 – 8.24 (m, 1H), 9.61 – 10.64 (m, 1H), 12.71 – 13.41 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 2.172 min。

化合物 **211**：

製備型：RT (管柱：CHIRALPAK IC (250x20 mm，5 mkm)-II；流動相：己烷(0.1% DEA):MeOH:IPA，70:15:15；流速：12 mL/min) = 26.851 min。

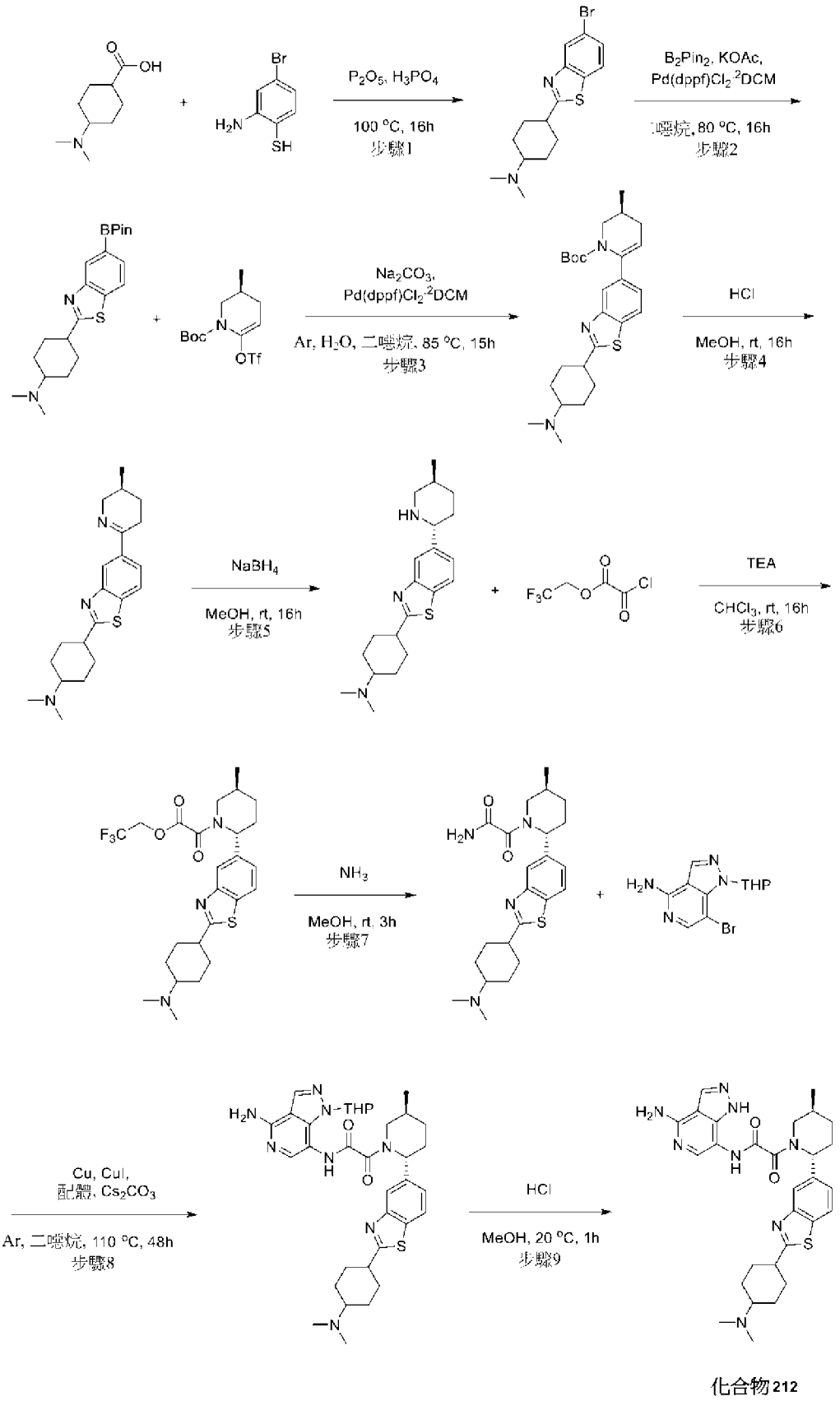
分析型：RT (管柱：Chiralpak IC (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 24.488 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.70 – 0.91 (m, 3H), 1.11 – 1.30 (m, 3H), 1.50 – 2.11 (m, 4H), 2.61 – 3.07 (m, 1H), 3.38 – 4.36 (m, 4H), 5.39 – 5.85 (m, 1H), 6.10 – 6.47 (m, 1H), 6.62 – 6.85 (m, 2H), 7.22 – 7.43 (m, 1H), 7.44 – 7.68 (m, 1H), 8.10 – 8.25 (m, 1H), 9.60 – 10.61 (m, 1H), 12.69 – 13.38 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 2.170 min。

實例 189.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺

(化合物 212)



化合物 212

步驟 1：4-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-N,N-二甲基-環己胺之合成

【1656】　在 100℃下向經攪拌之五氧化二磷(V)(27.82 g，195.99 mmol，12.10

mL)於磷酸(19.21 g，195.99 mmol，11.30 mL)中之溶液中添加 4-(二甲基胺基)環己烷羧酸(4 g，23.36 mmol)及 2-胺基-4-溴-苯硫醇(4 g，19.60 mmol)。使所得混合物在 100°C下攪拌 16h。完成後，將反應混合物用水(200 mL)淬滅並藉由 NaOH 中和至 pH = 8。將水相用 EtOAc (2*100 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。分離所需產物 4-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-N,N-二甲基-環己胺(5 g，14.74 mmol，75.19%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 339.0；實測值 339.0；Rt = 0.903 min。

步驟 2：N,N-二甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺之合成

【1657】 向經攪拌之 4-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-N,N-二甲基-環己胺(5 g，14.74 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.8 g，14.96 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g，362.88 μmol)。將所得懸浮液在 50°C下用氬氣除氣 0.5 h。添加乙酸鉀(3 g，30.57 mmol，1.91 mL)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後，蒸發反應混合物，將粗產物用水(200 mL)淬滅。將水相用 $CHCl_3$ (2*100 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。分離所需產物 N,N-二甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(5.5 g，14.24 mmol，96.60%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 387.0；實測值 387.0；Rt = 1.144 min。

步驟 3：rac-(3S)-6-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1658】 向經攪拌之 N,N-二甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(2 g，5.18 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，5.79 mmol)於水(10 mL)及二噁烷(20

mL)中之溶液中添加碳酸鈉(1.10 g，10.35 mmol，433.38 μL)。將所得懸浮液在50°C下用氬氣除氣 0.5 h。添加 Pd(dppf)Cl2 (0.2 g，241.92 μmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，將其溶解於 $CHCl_3$ 中，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發濾液。反應係成功的。分離所需產物 rac-(3S)-6-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，5.05 mmol，97.51%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 456.4；實測值 456.4；Rt = 0.874 min。

步驟 4：N,N-二甲基-4-[5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺之合成

【1659】 向經攪拌之 rac-(3S)-6-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，5.05 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加二噁烷/HCl (10 mL)。使所得混合物在 25°C下攪拌 16h。完成後，蒸發反應混合物，將粗產物用水(20 mL)淬滅並藉由 $NaHCO_3$ 中和至 pH = 8。將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。分離所需產物 N,N-二甲基-4-[5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(1.7 g，4.78 mmol，94.73%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 356.1；實測值 356.1；Rt = 0.727 min。

步驟 5：N,N-二甲基-4-[5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺之合成

【1660】 在 5°C下向經攪拌之 N,N-二甲基-4-[5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(1.7 g，4.78 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.3 g，7.93 mmol，279.33 μL)。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 16h。在完成後，蒸發反應混合物，用水(20 mL)淬滅。將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。反應係成功的。

分離所需產物 N,N-二甲基-4-[5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(1.5 g，4.20 mmol，87.74%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 358.2；Rt = 0.771 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1661】 在 5°C下向 N,N-二甲基-4-[5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]環己胺(0.5 g，1.40 mmol)及三乙胺(217.80 mg，2.15 mmol，0.3 mL)於 $CHCl_3$ (10 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.3 g，1.57 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫並在 25°C下攪拌 16 h。16 h 後，將反應混合物用水(20 mL)淬滅並用 $CHCl_3$ (2*10 mL)萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發。反應係成功的。分離所需產物 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.7 g，1.37 mmol，97.85%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 512.2；實測值 512.2；Rt = 0.892 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1662】 向經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.7 g，1.37 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 MeOH/NH_3 (5 mL)。將所得反應混合物在 25°C下攪拌 3h。在完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由反相 HPLC 層析((流動相，管柱)：系統 50-100% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um)純化所獲得之粗產物，得到產物 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，466.65 μmol，34.11%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 429.2；Rt = 2.432 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1663】 在 Ar 氣氛下將銅(1.48 mg，23.33 μmol)、碘化銅(I)(44.44 mg，233.32 μmol，7.91 μL)、碳酸銫(228.06 mg，699.97 μmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，466.65 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(145.60 mg，489.98 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(33.19 mg，233.32 μmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，465.24 μmol，99.70%產率)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 646.2；實測值 646.2；Rt = 1.007 min。

步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 212)之合成

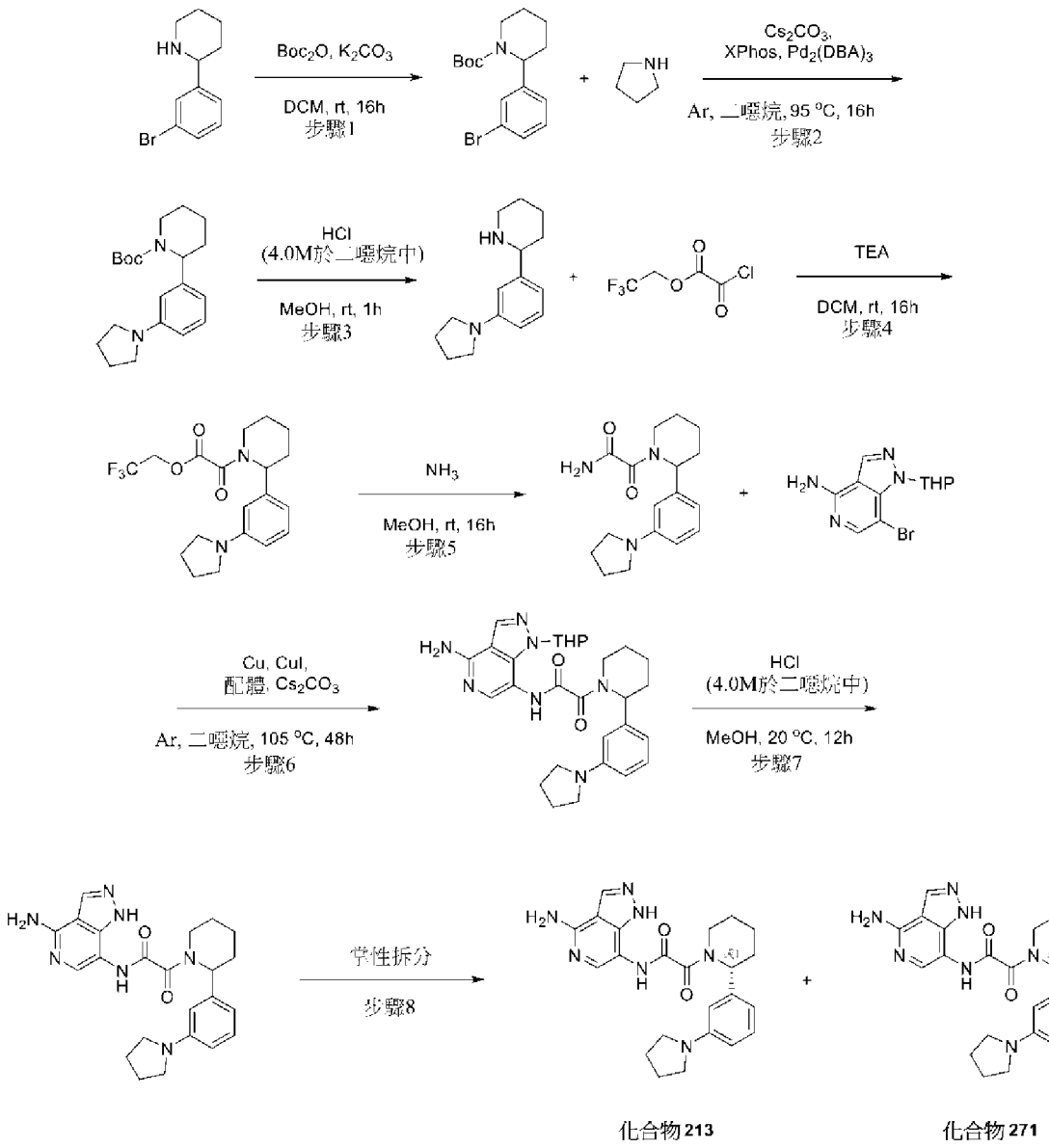
【1664】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(848.13 mg，23.26 mmol，1.06 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，465.24 μmol)於甲醇(2.09 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 1 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物用 IPA (5 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；5-5-40% 0-2-5 min

H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到粗產物(1 個流份)。藉由 HPLC (Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；0-25% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)純化所獲得之材料，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[4-(二甲基胺基)環己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(6 mg，10.05 μmol，2.16%產率，HCl)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.16 – 1.11 (m, 3H), 1.31 – 1.48 (m, 3H), 1.51 – 1.98 (m, 8H), 2.10 – 2.22 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.01 – 3.09 (m, 2H), 3.75 – 4.15 (m, 1H), 5.09 – 5.81 (m, 1H), 6.53 – 7.10 (m, 2H), 7.33 – 7.57 (m, 1H), 7.59 – 7.78 (m, 1H), 7.84 – 8.01 (m, 1H), 8.01 – 8.32 (m, 3H), 9.59 – 10.71 (m, 1H), 12.53 – 13.46 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 561.2；實測值 561.2；Rt = 2.102 min。

實例 190.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 213)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 271)



步驟 1：2-(3-溴苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1665】　在 rt 下將碳酸三級丁氧基羰基三級丁基酯(1.91 g，8.74 mmol，2.01 mL)逐滴添加到碳酸鉀(1.73 g，12.49 mmol，753.96 µL)及 2-(3-溴苯基)哌啶(2 g，8.33 mmol)於 DCM (47.24 mL)中之溶液中。在 rt 下攪拌隔夜後，將水添加到溶液中。將有機相分離，並經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色油狀物之 2-(3-溴苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.8 g，8.23 mmol，98.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 240.0；實測值 240.0；Rt = 1.733 min。

步驟 2：2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1666】　將 2-(3-溴苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.5 g，1.47 mmol)、吡咯啶

(130.64 mg，1.84 mmol，152.62 μL)及碳酸銫(957.57 mg，2.94 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複三次，並然後在氬氣下添加(9,9-二甲基-9H-呫噸-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (51.02 mg，88.17 μmol)及三(1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮)二鈀(40.37 mg，44.08 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 16 h。將反應混合物冷卻並透過 SiO_2 之層過濾。將濾液在真空中濃縮，得到 2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.42 g，1.27 mmol，86.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 331.2；Rt = 1.406 min。

步驟 3：2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶之合成

【1667】 在 rt 下在劇烈攪拌下將二噁烷/HCl (1.27 mmol，5 mL)添加到 2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.42 g，1.27 mmol)中。1 h 後，將反應混合物在真空中濃縮。添加水、DCM (20 ml)及 $NaHCO_3$。分離有機相，經水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶(0.28 g，1.22 mmol，95.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 231.2；實測值 231.2；Rt = 0.996 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1668】 將 2-(3-吡咯啶-1-基苯基)哌啶(0.28 g，1.22 mmol)溶解於 DCM (20 mL)中並添加 TEA (307.50 mg，3.04 mmol，423.56 μL)。將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(277.88 mg，1.46 mmol)。此後，將其在 rt 下攪拌隔夜。然後添加水(10 ml)，將有機層與鹽水一起攪拌並經 Na_2SO_4 乾燥，在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.45 g，1.17 mmol，96.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 385.1；實測值 385.1；Rt = 1.608 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1669】 將 2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.45 g，1.17 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (10 mL)中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將其在真空中蒸發並進行 CC (將 $CHCl_3$-MeCN 用作溶析液混合物)，得到 2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，663.61 μmol，56.69%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 302.2；實測值 302.2；Rt = 1.240 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1670】 將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(384.52 mg，1.29 mmol)、2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，995.41 μmol)、Cu (1.27 mg，19.91 μmol)、CuI (28.44 mg，149.31 μmol，5.06 μL)、碳酸銫(486.49 mg，1.49 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(21.24 mg，149.31 μmol)混合於二噁烷(6 mL)中，用 Ar 吹掃 15 分鐘並然後在密封管中在 105℃下加熱 48 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發二噁烷。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 5um 130A；50-100% 0-5 min H_2O/CH3OH/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min)純化粗產物 0.45g，得到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(65.70 mg，126.93 μmol，12.75%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 518.2；實測值 518.2；Rt = 1.610 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1671】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.20 g，87.77 mmol，4 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(65.70 mg，126.93 μmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h，然後蒸發藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH18

SMB100-BT 100*19 mm；30-80% 0--5 min $H_2O/CH_3OH/0.1\%NH_4OH$，流速：30 mL/min)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(27.10 mg，62.51 μmol，49.25%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 434.2；實測值 434.2；Rt = 2.379 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 213)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 271)之合成

【1672】 對N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(27.10 mg，62.51 μmol)進行掌性 HPLC 純化(管柱：Chiralpak IJ (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：MeOH-IPA，50-50 流速：10 mL/min)，得到兩個個別鏡像異構物化合物 213 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-(3-吡咯啶-1-基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.00962 g，22.19 μmol，35.50%產率)及化合物 271 N-(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)

化合物 213：

製備型: RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：IPA:MeOH，50:50；流速：12 mL/min) = 11.902 min。

分析型：RT (管柱：Chiralcel OD-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 15.592 min

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.43 – 1.83 (m, 4H), 1.88 – 1.95 (m, 4H), 2.41 – 2.44 (m, 1H), 2.60 – 2.77 (m, 1H), 3.07 – 3.27 (m, 5H), 3.60 – 4.38 (m, 1H), 5.17 – 5.77 (m, 1H), 6.16 – 6.49 (m, 2H), 6.53 – 6.60 (m, 1H), 6.60 – 6.92 (m, 2H), 7.03 – 7.29 (m,

1H), 7.39 – 7.80 (m, 1H), 8.06 – 8.36 (m, 1H), 9.47 – 10.57 (m, 1H), 12.51 – 13.41 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 434.2；實測值 434.2；Rt = 2.720 min。

化合物 271：

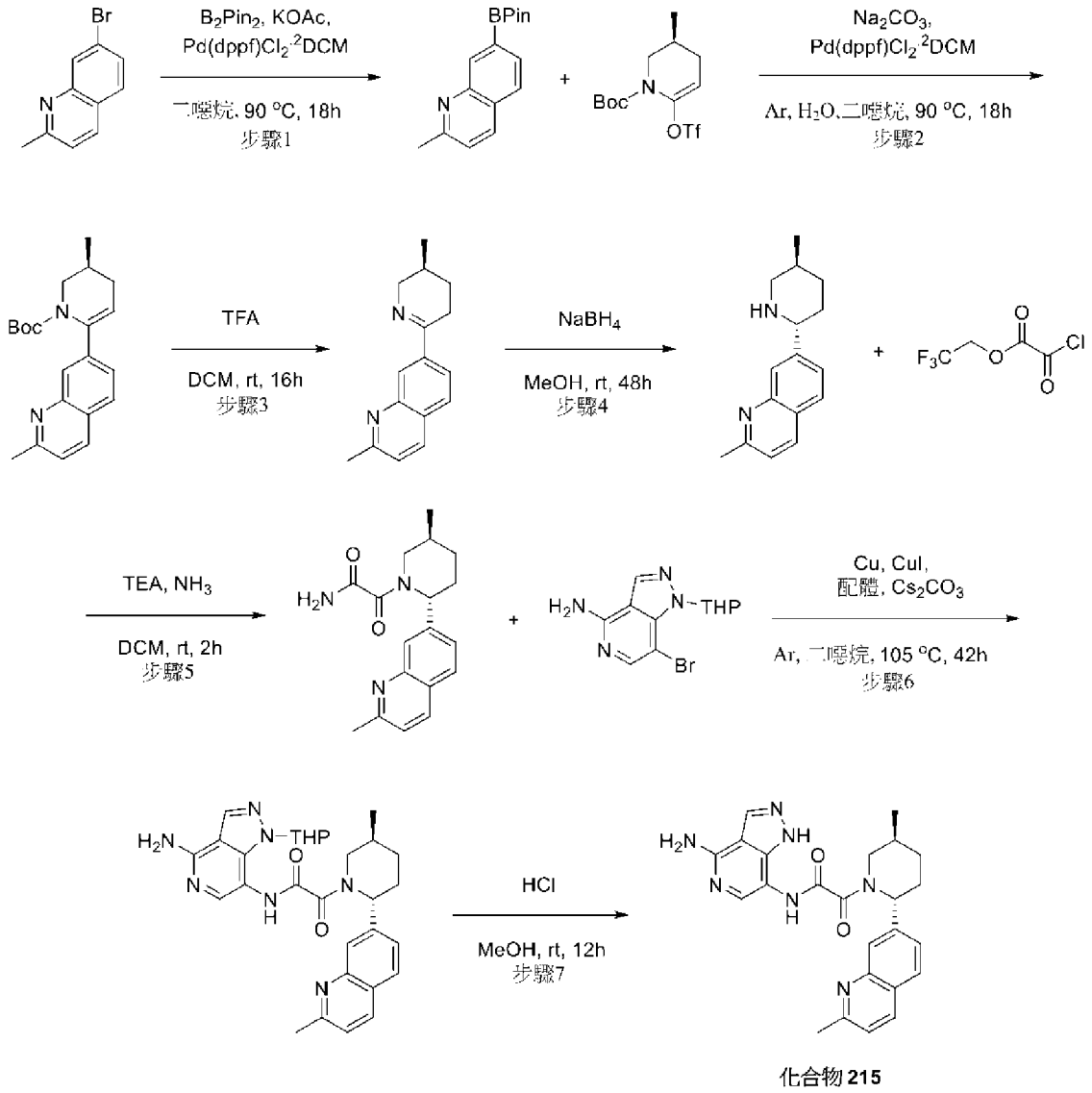
製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：IPA:MeOH，50:50；流速：12 mL/min) = 31.038 min。

分析型：RT (管柱：Chiralcel OD-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 12.302 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.24 – 1.82 (m, 4H), 1.83 – 2.02 (m, 4H), 2.40 – 2.44 (m, 1H), 2.61 – 2.74 (m, 1H), 3.03 – 3.28 (m, 5H), 3.63 – 4.39 (m, 1H), 5.19 – 5.73 (m, 1H), 6.15 – 6.46 (m, 2H), 6.49 – 6.61 (m, 1H), 6.62 – 7.08 (m, 2H), 7.11 – 7.37 (m, 1H), 7.49 – 7.80 (m, 1H), 8.10 – 8.22 (m, 1H), 9.49 – 10.53 (m, 1H), 12.54 – 13.41 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 434.2；實測值 434.2；Rt = 2.720 min。

實例 191.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 215)



化合物 215

步驟 1：2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉之合成

【1673】　將 7-溴-2-甲基-喹啉(3 g，13.51 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.77 g，14.86 mmol)及乙酸鉀(3.31 g，33.77 mmol，2.11 mL)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.10 g，1.35 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 18 h。等分試樣之 LCMS 顯示起始溴化物之完全轉化。反應混合物含有粗製物 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(3.64 g，粗製物) (產率基於 1HNMR 及 LCMS)，直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 270.2；實測值 270.2；Rt = 1.142 min。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1674】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.14 g，14.88 mmol)、碳酸鈉(4.30 g，40.57 mmol，1.70 mL)及水(20 mL)添加到來自前一步驟之粗製物 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(3.64 g，13.52 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 Pd(dppf)Cl2·DCM (552.22 mg，676.21 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 90℃下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並然後過濾。將濾餅另外用 1.4-二噁烷(2*25 mL)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到粗產物(藉由 LCMS 得到 28%純度) (15 g)，藉由矽膠管柱層析使用己烷/MTBE 梯度(0-100% MTBE)純化該粗產物，得到 55%純度之呈黃色膠狀物之產物 rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，4.43 mmol，32.77%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 339.2；Rt = 1.027 min。

步驟 3：2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉之合成

【1675】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-7-喹啉基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，4.43 mmol)與 TFA (0.6 mL)混合在室溫下攪拌隔夜。然後，在減壓下去除揮發物，得到 2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.06 g，3.36 mmol，75.74%產率)。

步驟 4：2-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成

【1676】 將硼氫化鈉(126.99 mg，3.36 mmol)添加到經攪拌之 2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(0.8 g，3.36 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中。將所獲得之混合物在室溫下攪拌 48 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物與水(20 mL)混合。將產物用 DCM (3·10 mL)萃取。將經合併之有機層經

Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下蒸發，獲得 2-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(0.52 g，806.77 mg，64.45%)。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1677】 在 25°C下向 2-甲基-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(0.52 g，2.16 mmol)及三乙胺(437.86 mg，4.33 mmol，603.12 μL)於 THF (15 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(618.26 mg，3.25 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。在 20 min 期間在 25°C下透過所得混合物鼓泡氨(36.85 mg，2.16 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，粗製物)。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1678】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(160 mg，513.85 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(229.03 mg，770.77 μmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(120 mg，630.09 μmol，21.35 μL)、碳酸銫(251.13 mg，770.77 μmol)及 Rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(120 mg，843.64 μmol)於 1,4-二噁烷(6.00 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 42 h。將所得混合物冷卻並過濾。將濾餅用 THF (2*5 mL)及二氯甲烷(3*5 mL)依次洗滌。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(530 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 528.2；實測值 528.2；Rt = 2.370 min。

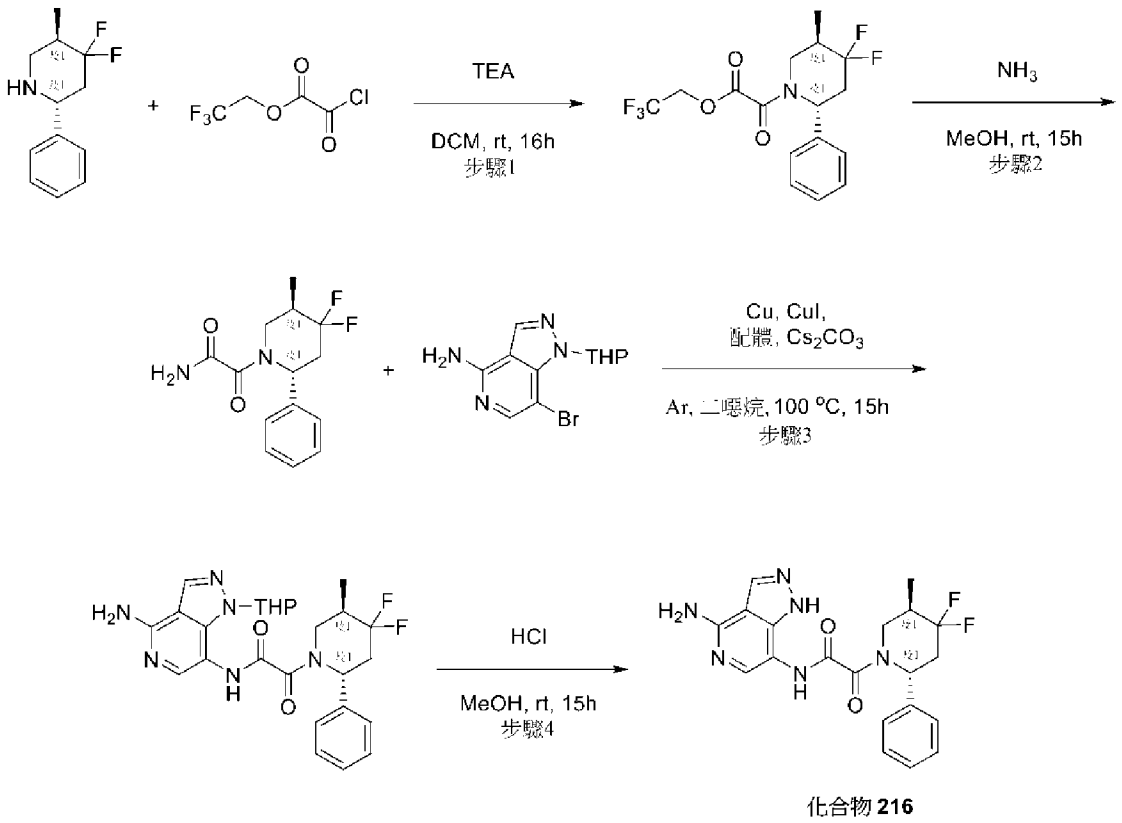
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 215)之合成

【1679】 在 25°C下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.42 g，13.06 mmol，4.28 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之來自前一步驟之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(530 mg，1.00 mmol)於甲醇(4.97 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 12 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：5-30% 0-5 min H_2O/乙腈/0.1% FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 水))，得到呈黃色固體之化合物 215 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-7-喹啉基)-1-哌啶基]乙醯胺(40 mg，81.71 μmol，8.13%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.82 – 1.12 (m, 3H), 1.31 – 1.45 (m, 1H), 1.49 – 1.79 (m, 2H), 1.81 – 2.08 (m, 2H), 2.09 – 2.25 (m, 1H), 2.61 – 2.70 (m, 3H), 3.81 – 4.15 (m, 1H), 5.16 – 5.89 (m, 1H), 6.57 – 7.00 (m, 2H), 7.35 – 7.44 (m, 1H), 7.47 – 7.59 (m, 1H), 7.60 – 7.77 (m, 1H), 7.82 – 8.08 (m, 2H), 8.14 – 8.25 (m, 2H), 9.60 – 10.73 (m, 1H), 12.39 – 13.52 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 444.2；實測值 444.2；Rt = 1.341 min。

實例 192. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 216)



化合物 **216**

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1680】　在室溫下向經攪拌之 rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-哌啶(530 mg，2.51 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中分別添加三乙胺(380.81 mg，3.76 mmol，524.53 μL)。將所得反應混合物冷卻至 0°C。然後逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(477.95 mg，2.51 mmol)。將反應物在 0°C下攪拌額外 30 分鐘，然後使其升溫至室溫並攪拌 15 h。完成後，將反應混合物用水(2x20 mL)洗滌。然後將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得呈棕色膠狀物之粗產物。產物不經純化即用於下一步驟中。反應係成功的。分離呈棕色膠狀物之所需產物 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(814 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 366.0；實測值 366.0；Rt = 1.302 min。

步驟 2：2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1681】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙酸2,2,2-三氟乙酯(814 g，2.23 mol)於甲醇/ NH_3 (7N) (5 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 15 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(453 mg，粗製物)。

步驟 3：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1682】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(150.00 mg，531.38 μmol)、4-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(173.69 mg，584.52 μmol)、銅(1.69 mg，26.57 μmol)、碘化銅(I)(50.60 mg，265.69 μmol，9.00 μL)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(56.69 mg，398.53 μmol)及碳酸銫(346.27 mg，1.06 mmol)混合於二噁烷(4.99 mL)中。將反應混合物用氬氣吹掃 5 min。將小瓶密封並在 100℃下加熱 15 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用 MeOH (10 mL)沖洗並在真空中濃縮濾液，獲得 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(315 mg，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 499.2；實測值 499.2；Rt = 0.899 min。

步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 216)之合成

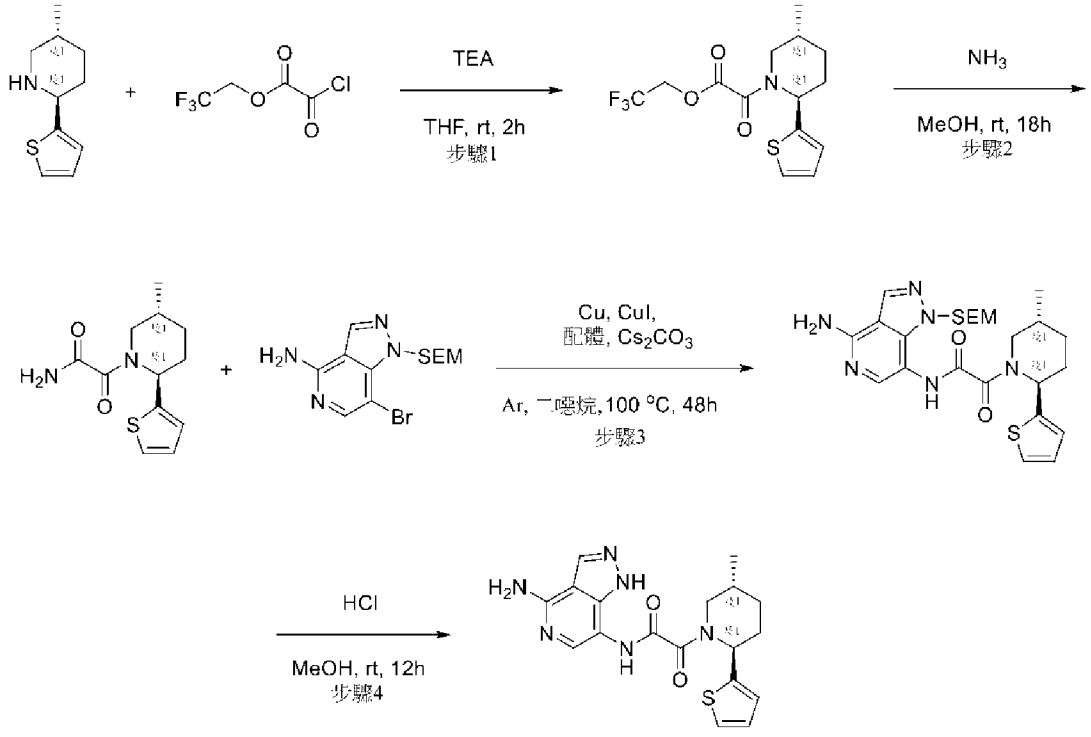
【1683】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(315 mg，631.87 μmol)溶解於甲醇(3 mL)及二噁烷/ HCl (3 mL)中。將所得溶液在 rt 下攪拌 15 h。蒸發溶劑。藉由 HPLC (0-2-7 min，停止時間 = 9min 23-30-55% H_2O/MEOH/0.1NH_4OH；流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM)純化所得粗產物，獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-

(2R,5R)-4,4-二氟-5-甲基-2-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(15.9 mg，38.37 μmol，6.07%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.15 (m, 3H), 2.12 – 2.30 (m, 1H), 2.83 – 3.04 (m, 2H), 3.47 – 3.78 (m, 2H), 3.97 – 4.44 (m, 1H), 5.32 – 6.32 (m, 1H), 6.60 – 7.02 (m, 2H), 7.05 – 7.57 (m, 5H), 7.60 – 8.18 (m, 1H), 9.46 – 10.91 (m, 1H), 12.39 – 13.51 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 415.2；Rt = 1.006 min。

實例 193. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 217)



化合物 **217**

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1684】 在 rt 下向 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)哌啶(0.5 g，2.76 mmol)及三乙胺(418.61 mg，4.14 mmol，576.60 μL)於 THF (30.19 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(577.93 mg，3.03 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將

所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.68 mmol，97.31%產率)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 336.4；實測值 336.4；Rt = 3.754 min。

步驟 2：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1685】 在 rt 下將氨(45.71 mg，2.68 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.68 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥並藉由 **CC** (Interchim；40 g SiO_2，氯仿/乙腈，其中乙腈 0~40%，流速 = 40 ml/min，Rv = 9,5-12CV)純化，得到呈淡黃色固體之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.51 g，2.02 mmol，75.31%產率)。

步驟 3：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1686】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，198.15 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(68.02 mg，198.15 μmol)、碘化銅(I)(18.87 mg，99.08 μmol，3.36 μL)、碳酸銫(129.12 mg，396.30 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(28.19 mg，198.15 μmol)混合於二噁烷(5.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下攪拌 48h 達 48 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮並藉由 **HPLC** (40-65% 2-7 min；30 mL/min 水-乙腈+NH_3 (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱 XBridge 19*100 mm (L))純化。獲得呈米黃色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(30.5 mg，59.26 μmol，29.90%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 515.2；實測值 515.2；Rt = 3.543 min。

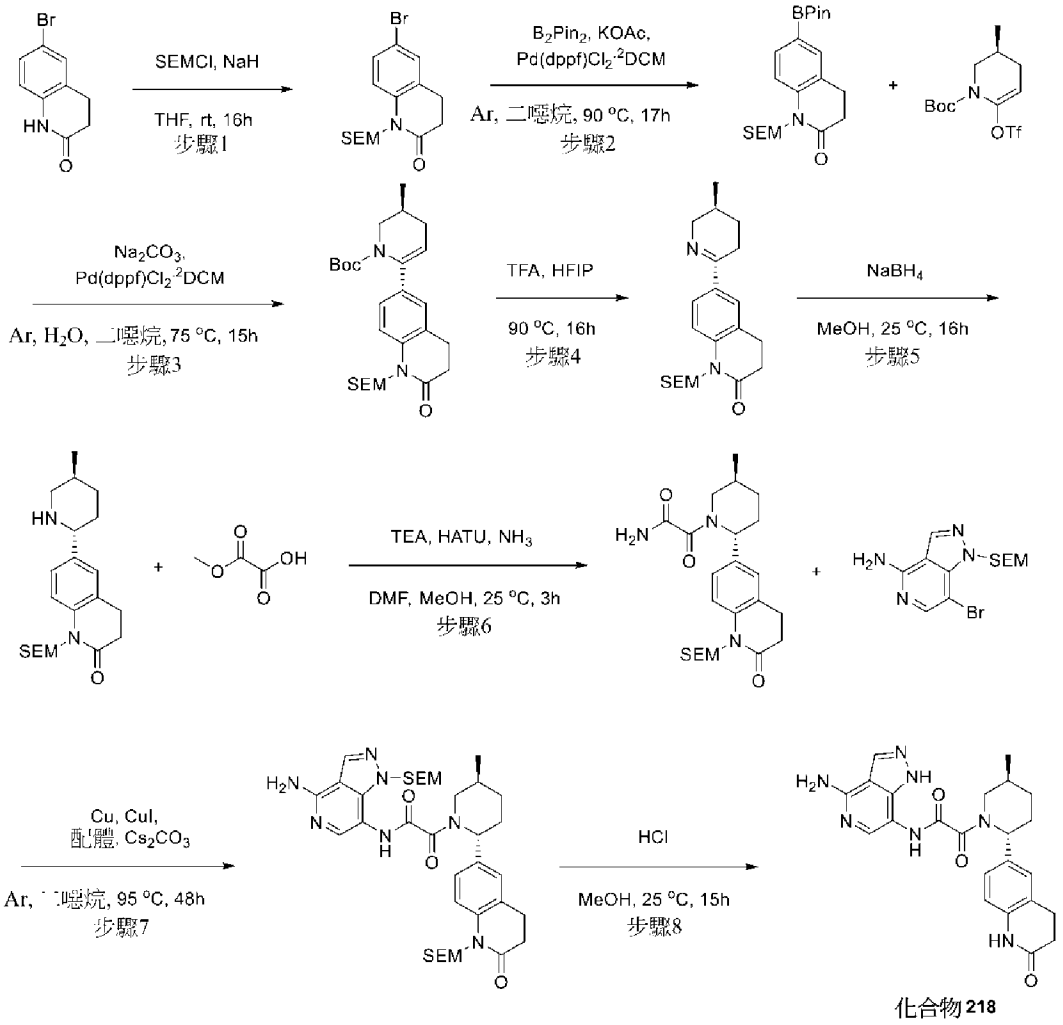
步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 217)之合成

【1687】 在 21℃下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(30.5 mg，59.26 μmol)於 MeOH (1.75 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(203.33 mg，5.58 mmol，254.17 μL)。將所得混合物攪拌 12 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (第 1 次運行：13-20-55% 0-2-7-7.1 min；50 mL/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min MeCN+NH_3)；管柱 Xbridge C18 5 uM 19*100 mm；第 2 次運行：3-10-45-100% 0-2-9-9.1 min；30 mL/min 水-MeCN + FA (裝載泵 4 mL/min；乙腈)；管柱 Sunfire C18 5 uM 19*100 mm)。獲得呈無色膠狀物之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-噻吩基)-1-哌啶基]乙醯胺(6.1 mg，14.17 μmol，23.91%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.87 – 1.06 (m, 3H), 1.39 – 1.60 (m, 1H), 1.79 – 2.28 (m, 4H), 2.90 – 3.06 (m, 1H), 3.69 – 4.17 (m, 1H), 5.18 – 5.92 (m, 1H), 6.61 – 6.86 (m, 2H), 6.87 – 7.07 (m, 2H), 7.20 – 7.50 (m, 1H), 7.51 – 7.72 (m, 1H), 8.14 – 8.22 (m, 1H), 9.51 – 10.61 (m, 1H), 12.54 – 13.47 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 385.2；實測值 385.2；Rt = 2.342 min。

實例 194. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-側氧基-3,4-二氫-1H-喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 218)



化合物 **218**

步驟 1：6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮之合成

【1688】　在攪拌下將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(1.12 g，48.66 mmol)分批添加到冷卻至 0°C之 6-溴-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(10 g，44.23 mmol)於 THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 1 h 並然後逐滴添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(8.85 g，53.08 mmol，9.39 mL)。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜，用水淬滅並濃縮。將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(15 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟 2：6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮之合成

【1689】　將 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(14.25 g，

39.99 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(10.86 g，42.78 mmol)、乙酸鉀(15.70 g，159.94 mmol，10.00 mL)及 Pd(dppf)Cl2 DCM (1.63 g，2.00 mmol)混合於 1,4-二噁烷(300 mL)中並將反應混合物在惰性氣氛下在 90°C下攪拌 17 h。完成後，將反應混合物透過 SiO_2 薄墊過濾。將濾液用 DCM 稀釋，用水洗滌並濃縮。藉由急速管柱層析純化殘餘物，得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(4 g，9.92 mmol，24.80%產率)。

層析資料：

Interchim；120 g SiO_2，HEX-MTBE 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 6.6

步驟 3：rac-(3S)-3-甲基-6-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1690】 將 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(4 g，4.36 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.26 g，6.54 mmol)、碳酸鈉(1.39 g，13.09 mmol，547.91 µL)及 Pd(dppf)Cl2 DCM (177.36 mg，217.18 µmol)在 1,4-二噁烷(15 mL)及水(45 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 75°C下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 rac-(3S)-3-甲基-6-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟 4：6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮之合成

【1691】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，4.23 mmol)溶解於 TFA

(740.00 mg，6.49 mmol，0.5 mL)及 HFIP (710.98 mg，4.23 mmol，20 mL)之混合物中。將溶液在 90℃下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(2.1 g，粗製物，TFA)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 373.2；實測值 373.2；Rt = 1.073 min。

步驟 5：6-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮之合成

【1692】　在 RT 下將硼氫化鈉(327.22 mg，8.65 mmol，304.68 μL)分批添加到 6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(2.1 g，4.32 mmol，TFA)於甲醇(20 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌隔夜並在減壓下濃縮，得到 6-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(2 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 375.2；實測值 375.2；Rt = 1.170 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1693】　在 25℃下將 HATU (1.83 g，4.81 mmol)分小批次添加到經攪拌之 6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-酮(1.5 g，4.00 mmol)、2-甲氧基-2-側氧基-乙酸(625.05 mg，6.01 mmol)及三乙胺(2.03 g，20.02 mmol，2.79 mL)於 DMF (4.46 mL)中之混合物中。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h。然後添加甲醇(13.43 mL)並在 20 min 期間在 25℃下將氨(68.19 mg，4.00 mmol)鼓泡透過反應混合物。過濾出所形成之沉澱，用 THF (50 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到粗產物，藉由反相 HPLC (系統 50-100% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um)純化該粗產物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-

側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，448.81 μmol，11.21%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}SEM]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 329.2；Rt = 1.421 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1694】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(200.00 mg，448.81 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(154.07 mg，448.81 μmol)、碘化銅(I)(85.48 mg，448.81 μmol，15.21 μL)、碳酸銫(219.35 mg，673.21 μmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(95.76 mg，673.21 μmol)及 Cu (2.85 mg，44.88 μmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 48 h。將反應混合物提交用於反相 HPLC (系統 60-100% 0-5 min H_2O/ACN/NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：XBridge C18 OBD 100x19 mm 5 um)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(130 mg，183.61 μmol，40.91%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 708.4；實測值 708.4；Rt = 1.352 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-側氧基-3,4-二氫-1H-喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 218)之合成

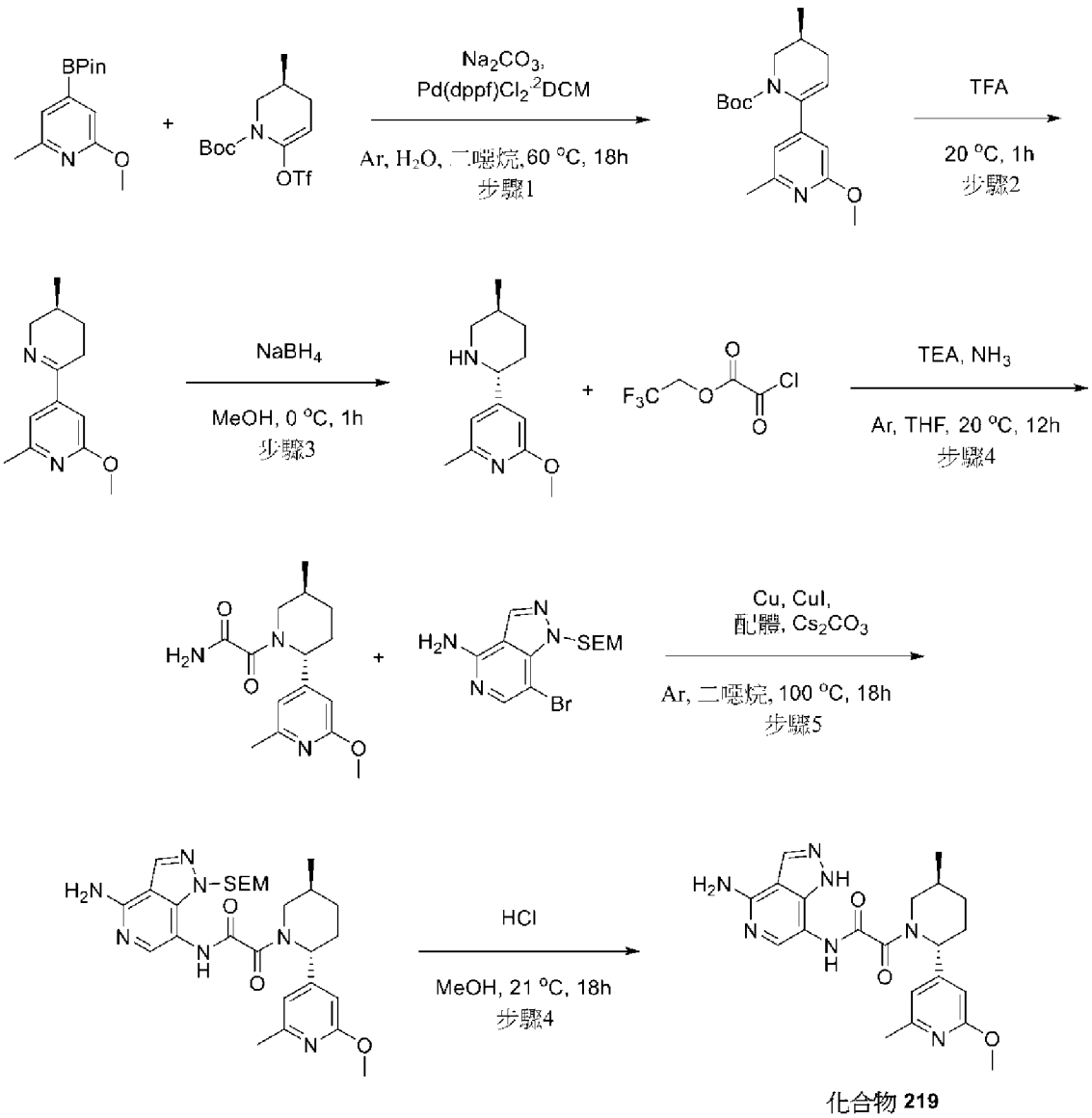
【1695】 向經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[2-側氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)-3,4-二氫喹啉-6-基]-1-哌啶基]乙醯胺(130 mg，183.61 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。

將所得混合物在 25℃下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (系統 0-0-55% 0-1-6 min H_2O/MeOH/0.1%FA，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：Kinetex PFP 100*21 2 mm 5 um)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-側氧基-3,4-二氫-1H-喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(14 mg，28.93 μmol，15.76%產率，HCl)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.91 – 1.07 (m, 3H), 1.18 – 1.40 (m, 1H), 1.46 – 2.25 (m, 4H), 2.40 – 2.44 (m, 2H), 2.63 – 2.90 (m, 3H), 3.70 – 4.08 (m, 1H), 4.87 – 5.59 (m, 1H), 6.55 – 6.89 (m, 3H), 6.94 – 7.23 (m, 2H), 7.50 – 7.77 (m, 1H), 8.15 – 9.62 (m, 1H), 9.86 – 10.52 (m, 2H), 12.62 – 13.35 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 448.2；實測值 448.2；Rt = 2.165 min。

實例 195. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 219)



化合物 **219**

步驟 1：(3S)-6-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1696】　將 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(6.3 g，25.29 mmol)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.73 g，25.29 mmol)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(1.03 g，1.26 mmol)及碳酸鈉(8.04 g，75.87 mmol，3.18 mL)於二噁烷(90 mL)及水(30 mL)中之混合物在 60℃下在氬氣氣氛下攪拌 18 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液。藉由矽膠急速層析用 0 至 100 百分比 DCM-EA 梯度溶析來純化殘餘物，得到產物(3S)-6-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三

級丁酯(8 g，25.12 mmol，99.35%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 319.2；實測值 319.2；Rt = 1.340 min。

步驟 2：2-甲氧基-6-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1697】 將 rac-(3S)-6-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，25.12 mmol)於 TFA (45.84 g，402.00 mmol，30.97 mL)中之溶液在 20℃下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將碎冰(50 g)添加到殘餘物中並將 pH 用碳酸鉀 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用 EA (2*75 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色固體之 2-甲氧基-6-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(5.2 g，23.82 mmol，94.81%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 219.2；實測值 219.2；Rt = 0.693 min。

步驟 3：2-甲氧基-6-甲基-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1698】 在 0℃下將硼氫化鈉(1.35 g，35.73 mmol，1.26 mL)一次性添加到經攪拌之 2-甲氧基-6-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(5.2 g，23.82 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*75 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色固體之 2-甲氧基-6-甲基-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3.78 g，17.16 mmol，72.03%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.1；實測值 221.1；Rt = 0.805 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1699】 在 0℃下在氬氣下向 2-甲氧基-6-甲基-4-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3.78 g，17.16 mmol)及 TEA (3.47 g，34.32 mmol，4.78 mL)於 THF (50 mL)中

之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(4.90 g，25.74 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。然後在 0℃下將氨(292.20 mg，17.16 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3 g，10.30 mmol，60.01%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 292.2；實測值 292.2；Rt = 0.791 min。

步驟 5：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1700】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(380 mg，1.11 mmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(322.50 mg，1.11 mmol)、Cu (7.46 mg，117.33 μmol)、CuI (63.24 mg，332.08 μmol，11.25 μL)、碳酸銫(540.99 mg，1.66 mmol，236.24 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(47.23 mg，332.08 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，用 Ar 吹掃 5 分鐘並然後在密封管中在 100℃下加熱 18 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發二噁烷。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5um 130A；50-50-95% 0-1-6 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(200 mg，361.19 μmol，32.63%產率)(順式/反式之混合物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 556.2；實測值 556.2；Rt = 1.290 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 219)之合成

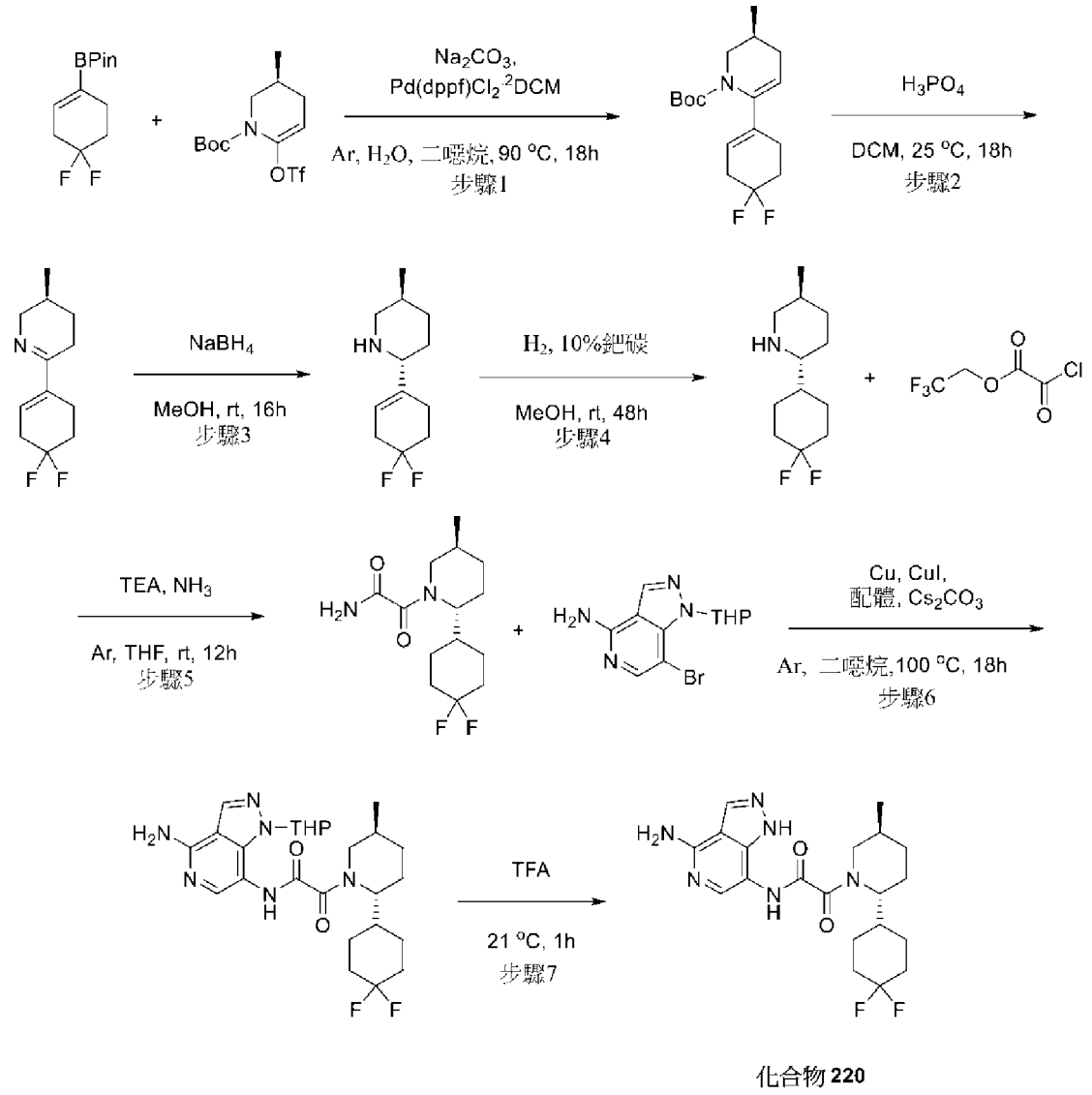
【1701】 在 21℃下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡

啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(160.71 mg，290.24 μmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.59 g，4.35 mmol，1.98 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20 mm，5 um；30-60% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到化合物 219 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(25.9 mg，61.16 μmol，21.07%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.84 – 1.06 (m, 3H), 1.20 – 1.41 (m, 1H), 1.52 – 1.68 (m, 1H), 1.69 – 2.22 (m, 3H), 2.31 – 2.41 (m, 3H), 2.72 – 3.26 (m, 1H), 3.73 – 4.19 (m, 4H), 4.84 – 5.96 (m, 1H), 6.23 – 6.92 (m, 4H), 7.44 – 7.76 (m, 1H), 8.07 – 8.28 (m, 1H), 9.52 – 10.61 (m, 1H), 12.54 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 424.2；實測值 424.2；Rt = 1.875 min。

實例 196. N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 220)



化合物 **220**

步驟 1：rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1702】 將 2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(4 g，16.39 mmol)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.66 g，16.39 mmol)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(669.14 mg，819.39 μmol)及碳酸鈉(5.21 g，49.16 mmol，2.06 mL)於二噁烷(182.83 mL)及水(60.94 mL)中之混合物在氬氣氣氛下在 90℃下攪拌 18 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用 MTBE (2*75 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發。藉由矽膠急速層析用 0 至 100 百分比己烷-MTBE 梯度溶析來純化殘餘物，得到產物 rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-

3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，6.38 mmol，38.94%產率)。

LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z：計算值 258.2；實測值 258.2；Rt = 1.522 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1703】 將磷酸 85%水溶液(3.75 g，38.29 mmol，2.21 mL)添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.20 g，3.83 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 18 h，然後傾析上二氯甲烷層。將碎冰(10g)及水(20 ml)添加到橙色殘餘物中，在傾析二氯甲烷層後靜置並將所得混合物用氫氧化鈉 10%水溶液小心鹼化至 pH 10。將淡黃色混濁溶液用二氯甲烷(2*50 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中小心蒸發(浴溫度 15-20°C)，留下呈淡黃色膠狀物之 rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.5 g，粗製物)，其由於產物之不穩定性質而立即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 214.2；實測值 214.2；Rt = 0.712 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1704】 在 0°C下將硼氫化鈉(133.04 mg，3.52 mmol，123.87 μL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(4,4-二氟環己烯-1-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(500.00 mg，2.34 mmol)於甲醇(20.02 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(10 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*30 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色油狀物之 rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-哌啶(0.5 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 0.825 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-哌啶之合成

【1705】 將 rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己烯-1-基)-5-甲基-哌啶(0.5 g，2.32

mmol)及 10%鈀碳(0.5 g，2.32 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在氫氣氣氛下在 25°C下攪拌 48 h。過濾出催化劑，在真空中蒸發濾液，得到呈黃色油狀物之 rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-哌啶(0.5 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 218.2；實測值 218.2；Rt = 0.709 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1706】 在 0°C下在氬氣下向 rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-哌啶(500.00 mg，2.30 mmol)及 TEA (465.67 mg，4.60 mmol，641.42 µL)於 THF (10.21 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(657.53 mg，3.45 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。然後在 0°C下將氨(292.20 mg，17.16 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 289.2；Rt = 0.981 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1707】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250.00 mg，867.05 µmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(386.47 mg，1.30 mmol)、Cu (5.84 mg，91.91 µmol)、CuI (49.54 mg，260.12 µmol，8.81 µL)、碳酸銫(423.76 mg，1.30 mmol，185.05 µL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(37.00 mg，260.12 µmol)混合於二噁烷(8.26 mL)中，用 Ar 吹掃 2 分鐘並然後在密封管中在 100°C下加熱 18 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發濾液，得到呈棕色固體之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，粗製物)，其直

接用於下一步驟中。

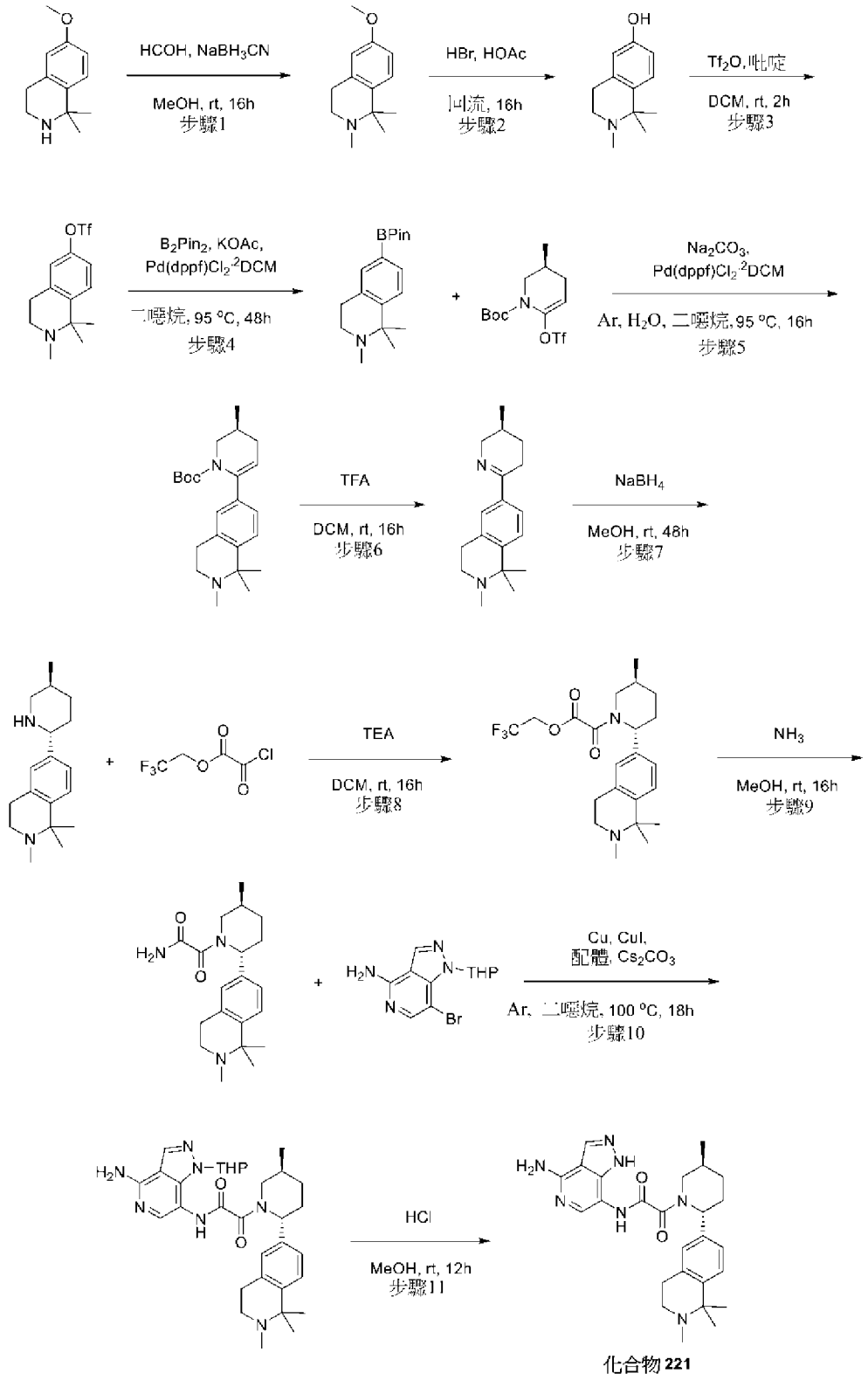
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 505.2；Rt = 1.001 min。

步驟 7：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 220)之合成

【1708】 在 21℃下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(700.00 mg，1.39 mmol)中添加 TFA (3.16 g，27.75 mmol，2.12 mL)。將所得混合物攪拌 1 h。將所得混合物蒸發至乾燥。將殘餘物用 NH_4OH (2 mL 10%水溶液)稀釋並藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 OBD 100x30 mm 5 um；25-25-55% 0-1-5 min H_2O/ACN/NH_4OH 流速：60 mL/min)純化，得到化合物 220 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4,4-二氟環己基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(50.0 mg，8.57%)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 421.2；實測值 421.2；Rt = 2.200 min。

實例 197. N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 221)



化合物 **221**

步驟 1：6-甲氧基-1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉之合成

【1709】 將 6-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-2H-異喹啉(3.17 g，13.92 mmol，HCl)溶解於 40 ml 水中，將 K_2CO_3 添加到鹼性 pH 中並將所得混合物用 DCM (3*20 mL)萃取，將經合併之有機層乾燥並蒸發，獲得呈鹼性形式之 6-甲氧基-1,1-二甲

基-3,4-二氫-2H-異喹啉(3.17 g，13.92 mmol，HCl)。在 25℃下將經 10-15%甲醇穩定之甲醛 37%水溶液(ACS，36.5-38.0%)(1.46 g，48.72 mmol，1.35 mL)及乙酸(1.67 g，27.84 mmol，1.59 mL)添加到經攪拌之鹼性形式之 6-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氫-2H-異喹啉(3.17 g，13.92 mmol，HCl)於 MeOH (58.17 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 0.5 h，然後在 25℃下一次性添加氰基硼氫化鈉(1.75 g，27.84 mmol)(發泡!)。將反應混合物在 25℃下攪拌 15 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(40 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 6-甲氧基-1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉(2 g，9.74 mmol，69.99%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 206.2；實測值 206.2；Rt = 0.579 min。

步驟 2：1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-醇之合成

【1710】　向氫溴酸 48% (25.33 g，313.06 mmol，17 mL)及乙酸(2.62 g，43.67 mmol，2.5 mL)之混合物中添加 6-甲氧基-1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉(1.7 g，8.28 mmol)並將所得混合物在回流下加熱隔夜。在完成後，將反應混合物在真空中蒸發，添加 20ml 水，將所得混合物用 K_2CO_3 鹼化至鹼性 pH 並用 DCM (3*20ml)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-醇(1.2 g，6.27 mmol，75.76%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 192.2；實測值 192.2；Rt = 0.598 min。

步驟 3：(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基) 三氟甲烷磺酸酯之合成

【1711】　向 1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-醇(1.4 g，7.32 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物中一次性添加吡啶(1.16 g，14.64 mmol，1.18 mL)並然後將所得混合物冷卻至 0℃且逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(2.48 g，8.78 mmol，1.48 mL)，將混合物加熱至室溫達 2 h。在此時間後，將所得混合物用鹽水(3*15 mL)洗滌，將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹

啉-6-基) 三氟甲烷磺酸酯(2.3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 325.2；Rt = 0.755 min。

步驟 4：1,1,2-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉之合成

【1712】 將(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基) 三氟甲烷磺酸酯(2.3 g，7.11 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.81 g，7.11 mmol)及乙酸鉀(1.40 g，14.23 mmol，889.34 µL)於二噁烷(50 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (290.46 mg，355.67 µmol)並將反應混合物在氬氣下在 95℃下攪拌 48 h。完成後，將混合物冷卻至 r.t.並倒入到 60 mL 水中，將所得混合物用 DCM (3*20 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到 1,1,2-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉(2.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 302.2；實測值 302.2；Rt = 0.876 min。

步驟 5：rac-(3S)-3-甲基-6-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1713】 將 1,1,2-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉(2.3 g，7.64 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.69 g，10.69 mmol)一起混合於二噁烷(39.80 mL)中並向其中添加碳酸鈉(1.62 g，15.27 mmol，639.23 µL) (於水中之溶液(19.90 mL))。將所得混合物抽真空並用氬氣回填，將該操作重複三次。在氬氣流下將環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(311.77 mg，381.77 µmol)添加到反應混合物中並將該反應混合物在 95℃下攪拌 16 h。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下蒸發溶劑。向所得混合物中添加 40 mL 水並在攪拌 10 min 後將混合物用 DCM (3*20 mL)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到 rac-

(3S)-3-甲基-6-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.7 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 371.2；實測值 371.2；Rt = 1.230 min。

步驟 6：1,1,2-三甲基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫異喹啉之合成

【1714】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.7 g，9.99 mmol)溶解於 DCM (80 mL)中，在攪拌 10 min 後，分批添加 TFA (11.39 g，99.86 mmol，7.69 mL)並將所得混合物在 25℃下攪拌 16 h。在完成後，在減壓下蒸發溶劑並將殘餘物用溫水(40 mL)稀釋且自黑色樹脂傾析該溶液。將 K_2CO_3 添加到鹼之水溶液中，用 DCM (3*20 mL)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到 1,1,2-三甲基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫異喹啉(1.25 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 271.2；實測值 271.2；Rt = 0.500 min。

步驟 7：1,1,2-三甲基-6-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫異喹啉之合成

【1715】 將 1,1,2-三甲基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫異喹啉(1.2 g，4.44 mmol)溶解於 MeOH (50 mL)中。在 10min 後，一次性添加硼氫化鈉(251.83 mg，6.66 mmol，234.48 μL)並將所得混合物在 25℃下攪拌 48 h。在反應完成後，將溶劑蒸發至乾燥，添加 40 mL 水，並將所得混合物用 DCM (3*20 mL)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發，獲得 1,1,2-三甲基-6-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫異喹啉(0.9 g，3.30 mmol，74.45%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 273.2；實測值 273.2；Rt = 0.588 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1716】 將 1,1,2-三甲基-6-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫異喹啉(0.9 g，3.30 mmol)及 TEA (668.59 mg，6.61 mmol，920.92 μL)一起混合於 DCM (30 mL)中並將所得溶液在冰浴中冷卻至 5℃。將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(944.04 mg，4.96 mmol)逐滴添加到先前溶液中並使所得混合物升溫至 rt 且攪拌 16 h。在反應完成後，將混合物用鹽水(2*20 mL)洗滌，將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到粗製物 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 427.0；實測值 427.0；Rt = 1.041 min。

步驟 9：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1717】 將 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.4 g，3.28 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (30 mL)中並將所得混合物在 25℃下攪拌 16 h。在完成後，將反應混合物蒸發至乾燥，獲得 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(1 g，粗製物)。

步驟 10：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1718】 向 7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(389.32 mg，1.31 mmol)、2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，873.46 μmol)、銅(11.10 mg，174.69 μmol)、碘化銅(I)(166.35 mg，873.46 μmol，29.60 μL)、碳酸銫(569.18 mg，1.75 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(186.36 mg，1.31 mmol)之混合物中添加二噁烷(5.00 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100℃下加熱 18 h 並冷卻。透過 SiO_2 薄層過濾沉澱並用 DCM (30 mL)洗滌。蒸發溶劑，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌

喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 560.4；實測值 560.4；Rt = 0.691 min。

步驟 11：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 221)之合成

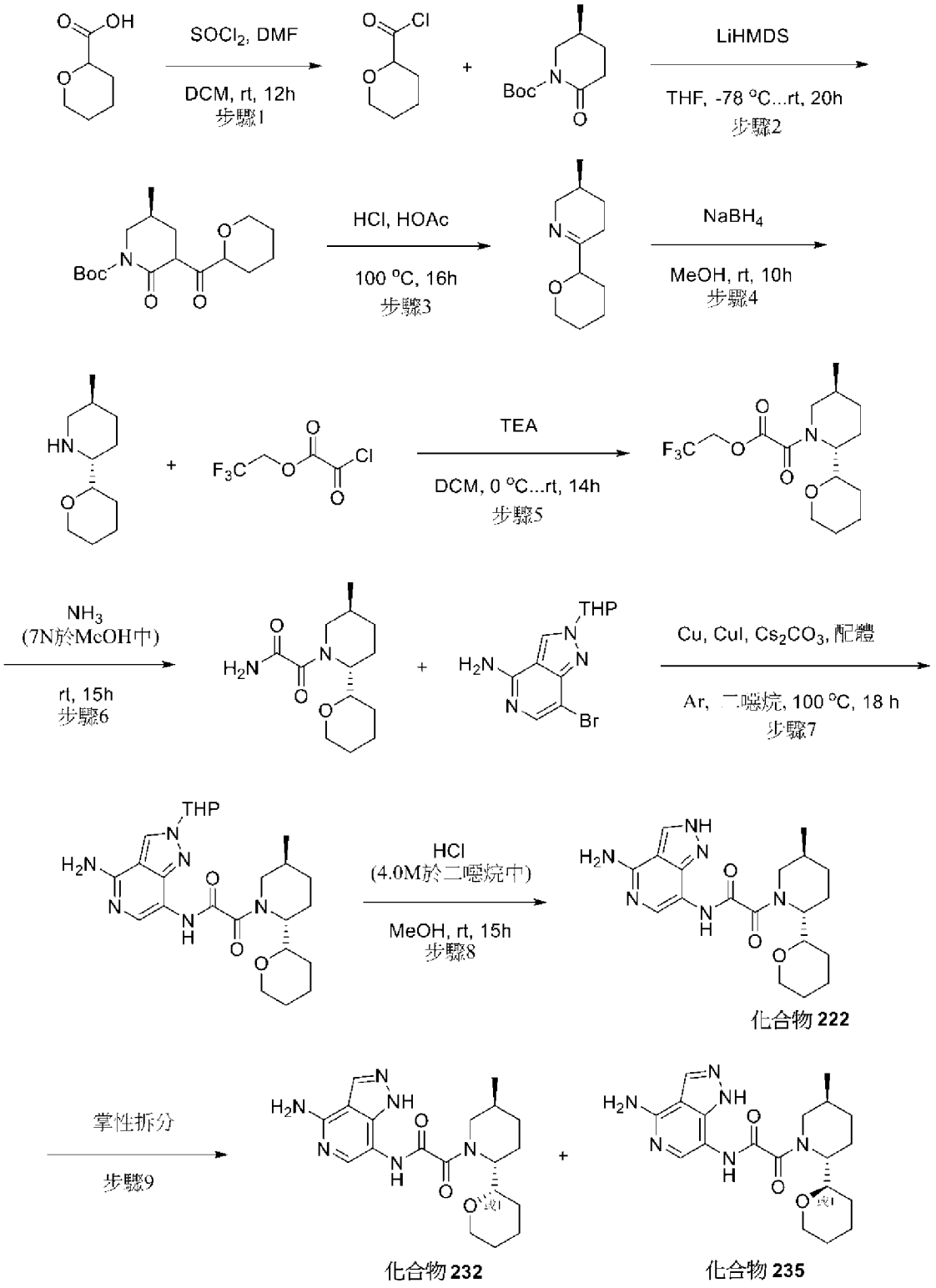
【1719】　向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，893.33 μmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4M 於 1,4-二噁烷中之溶液 99% (4 g，109.71 mmol，5.00 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h 並在真空中蒸發。藉由 HPLC ((流動相，管柱)：系統 0-0-20% 0-1.5-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化殘餘物，獲得 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1,1,2-三甲基-3,4-二氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(90 mg，172.54 μmol，19.31%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.73 – 1.07 (m, 3H), 1.19 – 1.34 (m, 1H), 1.36 – 1.46 (m, 6H), 1.61 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 2.01 (m, 1H), 2.08 – 2.28 (m, 1H), 2.71 – 2.83 (m, 1H), 2.84 – 2.94 (m, 2H), 2.94 – 3.08 (m, 3H), 3.45 – 3.54 (m, 2H), 3.69 – 4.06 (m, 2H), 4.87 – 5.71 (m, 1H), 6.66 – 6.77 (m, 1H), 6.98 – 7.09 (m, 1H), 7.09 – 7.20 (m, 1H), 7.30 – 7.42 (m, 1H), 7.52 – 7.82 (m, 1H), 8.10 – 8.23 (m, 2H), 8.26 – 10.63 (m, 1H), 12.77 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 477.2；實測值 477.2；Rt = 0.727 min。

實例 198.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2R)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 232)及 N-(4-胺基-1H-吡唑

并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2S)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 235)



步驟 1：四氫-2H-哌喃-2-羰基氯之合成

【1720】　將亞硫醯氯(3.84 g，32.27 mmol，2.34 mL)逐滴添加到四氫哌喃-2-羧

酸(3.5 g，26.89 mmol)及 DMF (98.28 mg，1.34 mmol，104.11 μL)於 DCM 中之混合物中。將所得溶液在 25℃下攪拌 12 h。將溶劑蒸發至乾燥，獲得四氫哌喃-2-羰基氯(3.9 g，粗製物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.60 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.25 (m, 1H)。

步驟 2：(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-(四氫哌喃-2-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1721】 在-78℃下，在 Ar 流下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰(4.71 g，28.13 mmol)逐滴添加到(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，23.44 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中。將所得混合物在-78℃下攪拌 1 h。然後在-78℃下將四氫哌喃-2-羰基氯(3.48 g，23.44 mmol)於 THF 中之溶液添加到先前混合物中。30 min 後，使溶液升溫至 rt 並攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHSO_4$ (2 g；10%溶液)淬滅並用 DCM (3*50ml)萃取。將有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發 DCM，得到(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-(四氫哌喃-2-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(9.18 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 226.2；實測值 226.2；Rt = 1.446 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-四氫哌喃-2-基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1722】 將(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-(四氫哌喃-2-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(9.18 g，28.21 mmol)於 HCl (濃) (30 mL)及冰醋酸(30 mL)中之溶液在 100℃下加熱 16 h

【1723】 將反應混合物升溫至 rt 並經飽和 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH=10 並然後用 DCM (3x20ml)萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得(3S)-3-甲基-6-四氫哌喃-2-基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.87 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 182.2；實測值 182.2；Rt = 0.525 min。

步驟 4：(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-哌啶之合成

【1724】 在 25°C下將硼氫化鈉(598.94 mg，15.83 mmol，557.67 μL)一次性添加到經攪拌之(3S)-3-甲基-6-四氫哌嗪-2-基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.87 g，15.83 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 10 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(150 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*150 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發。將所得粗產物用水(100 ml)稀釋並用 $NaHSO_4$ 酸化至 pH=3，將所得混合物用 DCM (2x100ml)洗滌。將水溶液用碳酸鉀鹼化至 pH=9 並用 DCM(2x100)萃取。將有機相分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-哌啶(1.76 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 184.2；實測值 184.2；Rt = 0.829 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1725】 在室溫下向經攪拌之 2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-哌啶(1.76 g，9.60 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中分別添加三乙胺(1.46 g，14.40 mmol，2.01 mL)。將所得反應混合物冷卻至 0°C。然後逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.83 g，9.60 mmol)。將反應物在 0°C下攪拌額外 30 分鐘，然後使其升溫至室溫並攪拌 12 h。完成後，將反應混合物用水(2x20 ml)洗滌。然後將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得呈棕色膠狀物之粗產物。產物不經純化即用於下一步驟中。反應係成功的。分離呈棕色膠狀物之所需產物 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(3.15 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 338.2；實測值 338.4；Rt = 1.387 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1726】 將 2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌嗪-2-基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(3.15 g，9.34 mmol)於甲醇/ NH3 (7N) (15 mL)中之溶液在 25°C下攪拌

15 h。蒸發溶劑，獲得粗製物 1.8 2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(0.8 g，3.15 mmol，33.69%產率)，藉由 HPLC (0-2-9 min 18-25-40% meoh/h2o+nh4oh 30 ml/min (裝載泵 4 ml meoh)，目標質量 255l 管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)純化 1g 材料，獲得 2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(198.4 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 255.2；實測值 255.2；Rt = 1.125 min。

步驟 7：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1727】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(198.4 mg，780.11 μmol)、4-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(231.81 mg，780.11 μmol)、銅(2.48 mg，39.01 μmol)、碘化銅(I)(74.29 mg，390.05 μmol，13.22 μL)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(83.22 mg，585.08 μmol)及碳酸銫(508.35 mg，1.56 mmol)混合於二噁烷(5 mL)中。將反應混合物用氬氣吹掃 5 min。將小瓶密封並在 25°C下加熱 15 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用 MeOH (10 ml)沖洗並在真空中濃縮濾液，獲得 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(456 mg，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 471.2；實測值 471.2；Rt = 1.204 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 222)之合成

【1728】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(456 mg，969.05 μmol)溶解於二噁烷/ HCl (2 mL)及甲醇(2 mL)中。將所得溶液在 rt 下攪拌 15 h。蒸發溶劑。藉由 HPLC (3-10-55% 0-2-10 min H2O/ACN/0.1NH4OH，流速 30 ml/min ((裝載泵 4

mL ACN) 目標質量 387 管柱：XBridge BEH C18 100*19mm，5 μM)純化所得粗產物並然後藉由 HPLC (0-70% 0-2-10 min H2O/MEOH/0.1FA，流速 30 ml/min ((裝載泵 4 ml MEOH) 目標質量 387 管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19mm，5 μM)再純化，獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[-(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺(41.2 mg，106.61 μmol，11.00%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 387.4；Rt = 0.922 min。

步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2R)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 232)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2S)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 235)之合成

【1729】 對 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-四氫哌喃-2-基-1-哌啶基]乙醯胺進行掌性分離(管柱：Chiralpak IC (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1%DEA)-IPA-MeOH，70-15-15. 流速：12 mL/min；管柱溫度：24℃；波長：205 nm。保留時間(異構物 A) = 19.812 min；保留時間(異構物 B) = 29.487 min)，獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2R)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(18.45 mg，47.74 μmol) (保留時間(化合物 232) = 19.812 min)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[rel-(2S)-四氫哌喃-2-基]-1-哌啶基]乙醯胺(7.37 mg，19.07 μmol) (保留時間(化合物 235) = 29.487 min)

製備型：

管柱：Chiralpak IC (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1%DEA)-IPA-MeOH，70-15-15. 流速：12 mL/min；管柱溫度：24'C；波長：205 nm。

保留時間(化合物 232) = 19.812 min；

保留時間(化合物 235) = 29.487 min

分析型：

管柱：Chiralpak IC (250x4.6 mm，5 mkm)-2；流動相：已烷(0.1% EDA):MeOH:IPA，50:25:25；流速：0.6 ml/min

保留時間(化合物 232) = 9.763 min；

保留時間(化合物 235) = 12.571 min

化合物 232：

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.81 – 0.99 (m, 3H), 1.09 – 1.66 (m, 7H), 1.67 – 2.02 (m, 4H), 2.68 – 3.21 (m, 1H), 3.36 – 4.35 (m, 5H), 6.59 – 6.81 (m, 2H), 7.37 – 7.78 (m, 1H), 8.09 – 8.25 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.54 – 13.42 (m, 1H)。

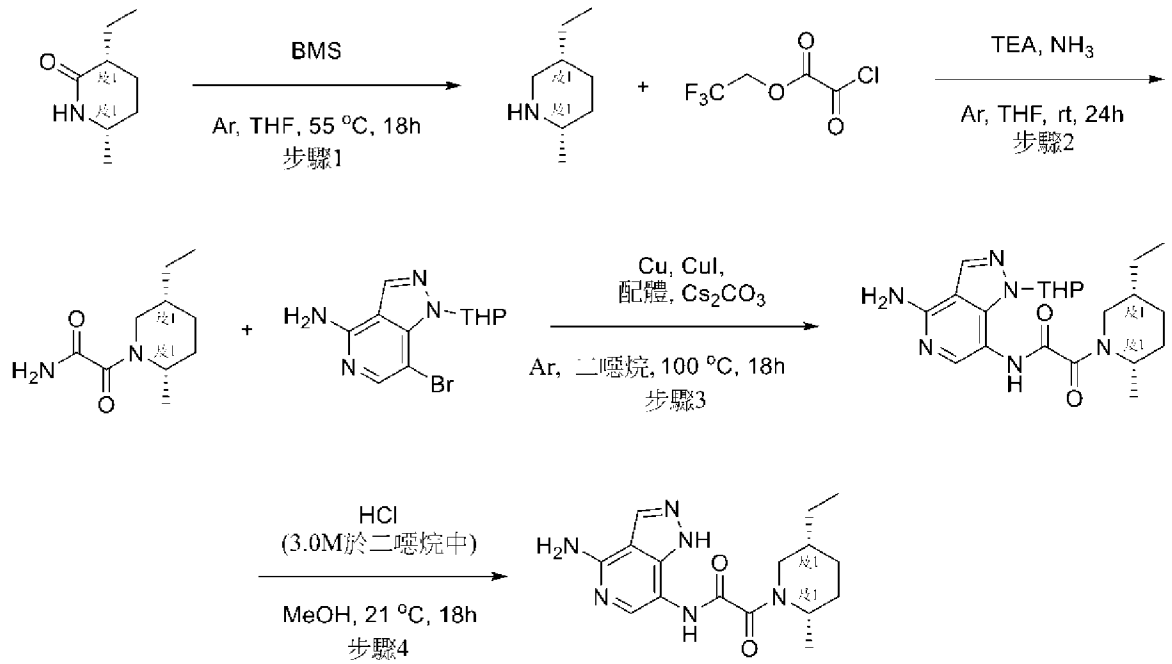
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 387.2；Rt = 2.371 min。

化合物 235：

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.91 – 0.98 (m, 3H), 1.17 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.69 (m, 5H), 1.70 – 2.04 (m, 4H), 2.87 – 3.13 (m, 1H), 3.44 – 4.04 (m, 4H), 4.07 – 4.41 (m, 1H), 6.56 – 6.78 (m, 2H), 7.39 – 7.84 (m, 1H), 8.08 – 8.23 (m, 1H), 9.23 – 10.40 (m, 1H), 12.44 – 13.31 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 387.2；Rt = 2.394 min。

實例 199.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 223)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 269)



化合物 **223**

步驟 1：rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-哌啶之合成

【1730】　在 0°C下向 rac-(3R,6S)-3-乙基-6-甲基-哌啶-2-酮(0.5 g，3.54 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中緩慢添加於 THF (5 mL)中之硼烷-二甲硫醚(1.34 g，17.70 mmol，1.68 mL)。將反應混合物在氬氣下在 55°C下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻至室溫並緩慢倒入到甲醇中。在回流下攪拌 30 min 後，在減壓下去除溶劑。將殘餘物用鹽酸(20%水溶液)淬滅並在真空中濃縮，得到 rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-哌啶(0.5 g，粗製物，HCl)。

步驟 2：2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1731】　在 0°C下在氬氣下向 rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-哌啶(500.00 mg，3.05 mmol，HCl)及 TEA (618.19 mg，6.11 mmol，851.50 µL)於 THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(872.88 mg，4.58 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。然後在 0°C下將氨(292.20 mg，17.16 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，

2.02 mmol，66.05%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 199.2；實測值 199.2；Rt = 0.947 min。

步驟 3：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1732】 將 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，2.02 mmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(899.27 mg，3.03 mmol)、Cu (13.59 mg，213.86 μmol)、CuI (115.27 mg，605.26 μmol，20.51 μL)、碳酸銫(986.03 mg，3.03 mmol，430.58 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(86.09 mg，605.26 μmol)混合於二噁烷(8 mL)中，用 Ar 吹掃 2 分鐘並然後在密封管中在 100°C下加熱 18 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發濾液，得到呈棕色固體之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 415.2；Rt = 0.997 min。

步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 223)之合成

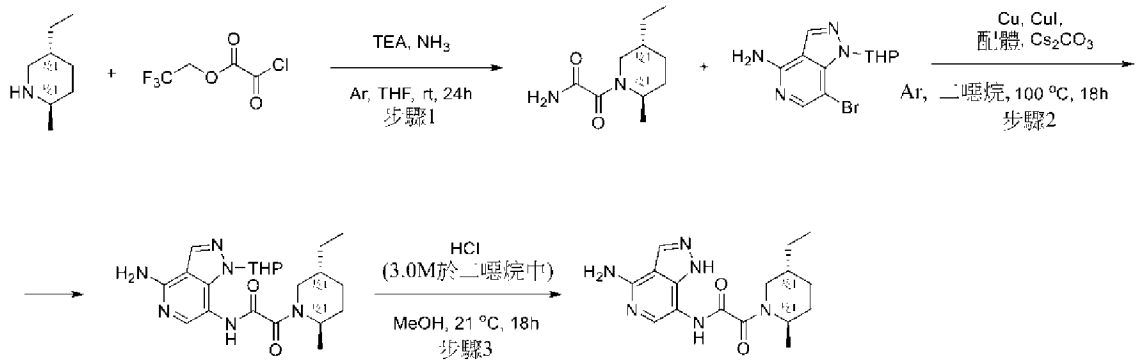
【1733】 在 21°C下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.00 g，579.01 μmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氯化氫 3.0M 於二噁烷中之溶液(4.22 g，11.58 mmol，4.02 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；5-30% 0-5 min H_2O/ACN/0.1% FA，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到化合物 223 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(68 mg，180.65 μmol，31.20%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.73 – 0.91 (m, 3H), 1.13 – 1.45 (m, 8H), 1.53 – 1.71 (m,

3H), 3.68 – 3.84 (m, 1H), 4.21 – 4.29 (m, 1H), 6.68 – 6.82 (m, 2H), 7.64 – 7.79 (m, 1H), 8.16 – 8.26 (m, 1H), 10.03 – 10.69 (m, 1H), 12.09 – 13.47 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 331.2；Rt = 1.977 min。

N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 269)之合成



化合物269

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1734】 在 0°C下在氬氣下向 rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-哌啶(0.5 g，3.93 mmol)及 TEA (795.35 mg，7.86 mmol，1.10 mL)於 THF (53.68 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.12 g，5.89 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。然後在 0°C下將氨(292.20 mg，17.16 mmol)鼓泡透過達 10 min。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h。過濾掉反應混合物並在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，2.52 mmol，64.17%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 199.2；實測值 199.2；Rt = 0.801 min。

步驟 2：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1735】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，756.58 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(337.23 mg，1.13 mmol)、Cu (5.10 mg，80.20 μmol)、CuI (43.23 mg，226.97 μmol，7.69 μL)、碳酸

銫(369.76 mg，1.13 mmol，161.47 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(32.28 mg，226.97 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，用 Ar 吹掃 2 分鐘並然後在密封管中在 100℃下加熱 18 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發濾液，得到呈棕色固體之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 415.2；Rt = 0.799 min。

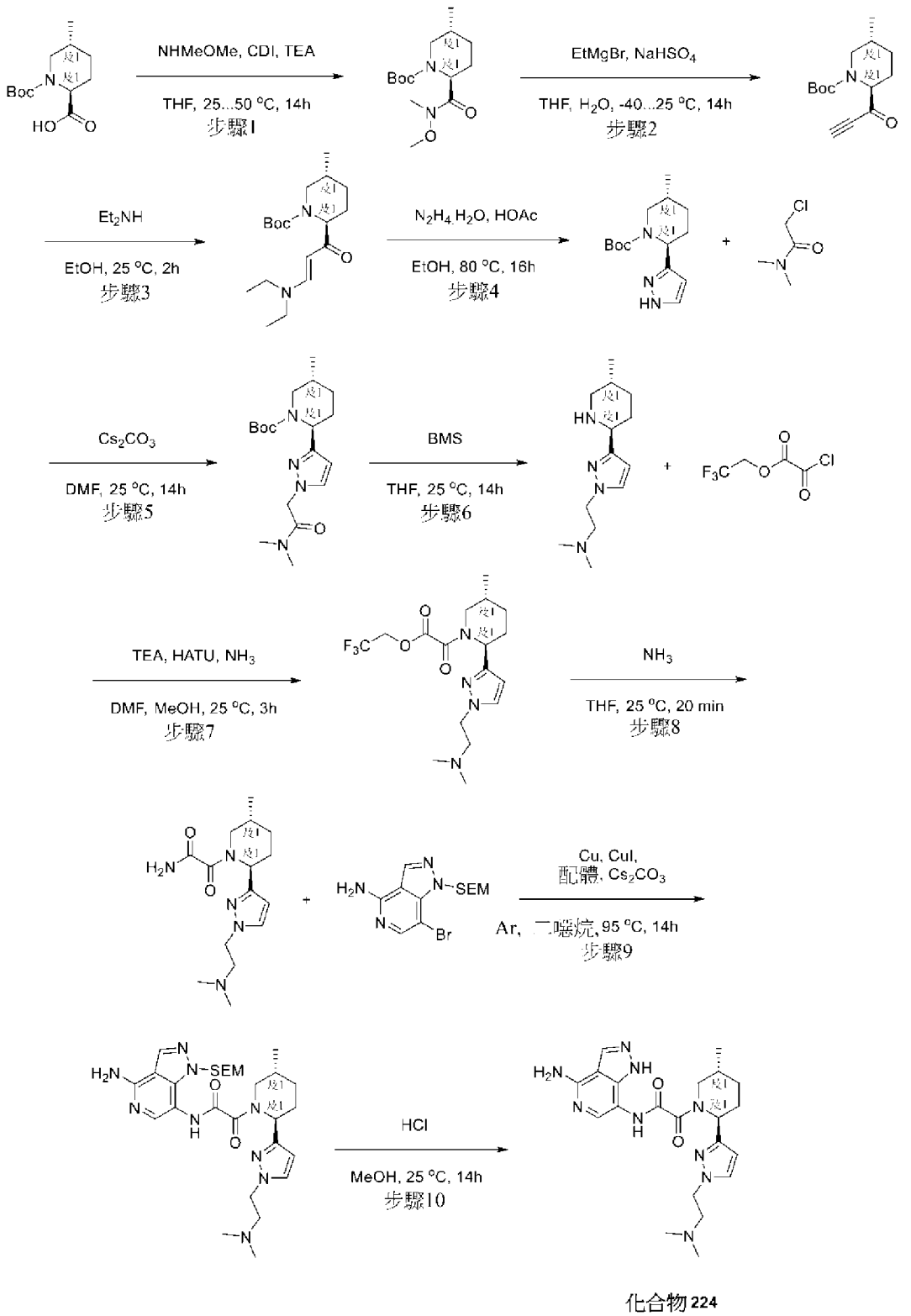
步驟 3：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 269)之合成

【1736】 在 21℃下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(500.00 mg，723.76 μmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氯化氫 3.0M 於二噁烷中之溶液(5.28 g，14.48 mmol，5.03 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge OBD C18 100x30 mm；30-80% 0-1-5 min H_2O/MeOH/NH_4OH 流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到化合物 269 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-乙基-2-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，151.34 μmol，20.91%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.22 – 0.97 (m, 4H), 1.05 – 1.28 (m, 4H), 1.32 – 1.93 (m, 5H), 2.93 – 3.41 (m, 1H), 3.64 – 4.69 (m, 2H), 6.48 – 6.84 (m, 2H), 7.30 – 7.77 (m, 1H), 8.05 – 8.25 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 331.2；Rt = 2.125 min。

實例 200. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 224)



化合物 224

步驟 1：rac-(2R,5S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1737】　在 25℃下將羰基二咪唑(1.60 g，9.86 mmol)一次性添加到經攪拌之 rac-(2R,5S)-1-三級丁氧基羰基-5-甲基-哌啶-2-羧酸(2.00 g，8.22 mmol)於 THF

(22.71 mL)中之溶液中。將所得混合物在 45°C下攪拌，直到二氧化碳逸出完成，然後添加三乙胺(1.66 g，16.44 mmol，2.29 mL)及 N-甲氧基甲胺(1.44 g，14.80 mmol，HCl)。將反應混合物在 50°C下攪拌 14 h，然後冷卻並在真空中蒸發。將殘餘物用 5%硫酸氫鈉水溶液(70 ml)稀釋並用二氯甲烷(2*100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.3 g，8.03 mmol，97.70%產率)。

步驟 2：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-丙-2-炔醯基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1738】 在-40°C下將 rac-(2R,5S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.30 g，8.03 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液逐滴添加到經攪拌之乙炔基溴化鎂(5.19 g，40.16 mmol，80 mL) (0.5M 於 THF 溶液中)之溶液中。使所得混合物升溫至 25°C並在此溫度下攪拌 14 h，然後倒入到硫酸氫鈉(9.64 g，80.32 mmol)於水(100 mL)中之溶液中。將所得混合物攪拌 2 h，然後轉移至分液漏斗中。將上有機層分離，將水層另外用 MTBE (2*50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水(2*100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-丙-2-炔醯基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，7.96 mmol，99.08%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 152.2；實測值 152.2；Rt = 1.385 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[rac-(E)-3-(二乙基胺基)丙-2-烯醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1739】 將 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-丙-2-炔醯基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.00 g，7.96 mmol)用 N-乙基乙胺(582.02 mg，7.96 mmol，824.39 µL)於乙醇(50.00 mL)中之溶液稀釋。將所得溶液在 25°C下攪拌 1.5 h，並然後在真空中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[rac-(E)-3-(二乙基胺基)丙-2-烯醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.5

g，7.71 mmol，96.82%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 325.2；Rt = 1.392 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1740】 將肼;水合物(740.59 mg，14.79 mmol，721.12 μL)添加到經攪拌之 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[rac-(E)-3-(二乙基胺基)丙-2-烯醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.40 g，7.40 mmol)及乙酸(888.41 mg，14.79 mmol，846.91 μL)於乙醇(100 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流冷凝器下在 80°C下攪拌 16 h，然後冷卻並在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用 MTBE (2*100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.9 g，7.16 mmol，96.80%產率)。

LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z：計算值 166.2；實測值 166.2；Rt = 1.257 min。

步驟 5：rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1741】 向經攪拌之 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(800.00 mg，3.01 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.47 g，4.52 mmol)，隨後添加 2-氯-N,N-二甲基-乙醯胺(439.81 mg，3.62 mmol，372.09 μL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中。將產物用 MTBE (3*50 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 MTBE，得到粗產物，藉由反相 HPLC (系統 40-90% 0-5 min H_2O/MeOH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化該粗產物，得到 rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.68 g，1.94 mmol，64.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 351.2；實測值 351.2；Rt = 1.311 min。

步驟 6：N,N-二甲基-2-[3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡唑-1-基]乙胺之合成

【1742】 在氬氣下將硼烷二甲硫醚絡合物(86.71 mg，1.14 mmol，108.25 µL)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(400.00 mg，1.14 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。然後，藉由逐滴添加甲醇(10 mL)來淬滅反應物。當 H_2 逸出停止時，在減壓下去除揮發物。將殘餘物用 6M HCl (20 ml)稀釋。將所得混合物在 80°C下攪拌 4h。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物用 THF (50 mL)稀釋。過濾所形成之沉澱，在真空中乾燥，得到 N,N-二甲基-2-[3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡唑-1-基]乙胺(0.4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 237.4；實測值 237.4；Rt = 0.165 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1743】 在 25°C下向 N,N-二甲基-2-[3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡唑-1-基]乙胺(400.00 mg，1.16 mmol，3HCl)及三乙胺(585.36 mg，5.78 mmol，806.28 µL)於 THF (15 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(661.21 mg，3.47 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 391.2；實測值 391.2；Rt = 0.741 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1744】 在 20 min 期間在 25°C下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(450.00 mg，1.15 mmol)於 THF (25 mL)中之溶液鼓泡氨(196.30 mg，11.53 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.26 g，845.83

μmol，73.38%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 308.2；Rt = 0.736 min。

步驟 9：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1745】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(260.00 mg，845.83 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(290.37 mg，845.83 μmol)、碘化銅(I)(161.09 mg，845.83 μmol，28.66 μL)、碳酸銫(413.38 mg，1.27 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(180.47 mg，1.27 mmol)及 Cu (5.38 mg，84.58 μmol)於二噁烷(4.01 mL)中之混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 14 h。將反應混合物提交用於反相 HPLC (系統 40-40-90% 0-1-6 min H_2O/MeOH0.1%NH_4OH，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(71 mg，124.61 μmol，14.73%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 570.4；實測值 570.4；Rt = 2.561 min。

步驟 10：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 224)之合成

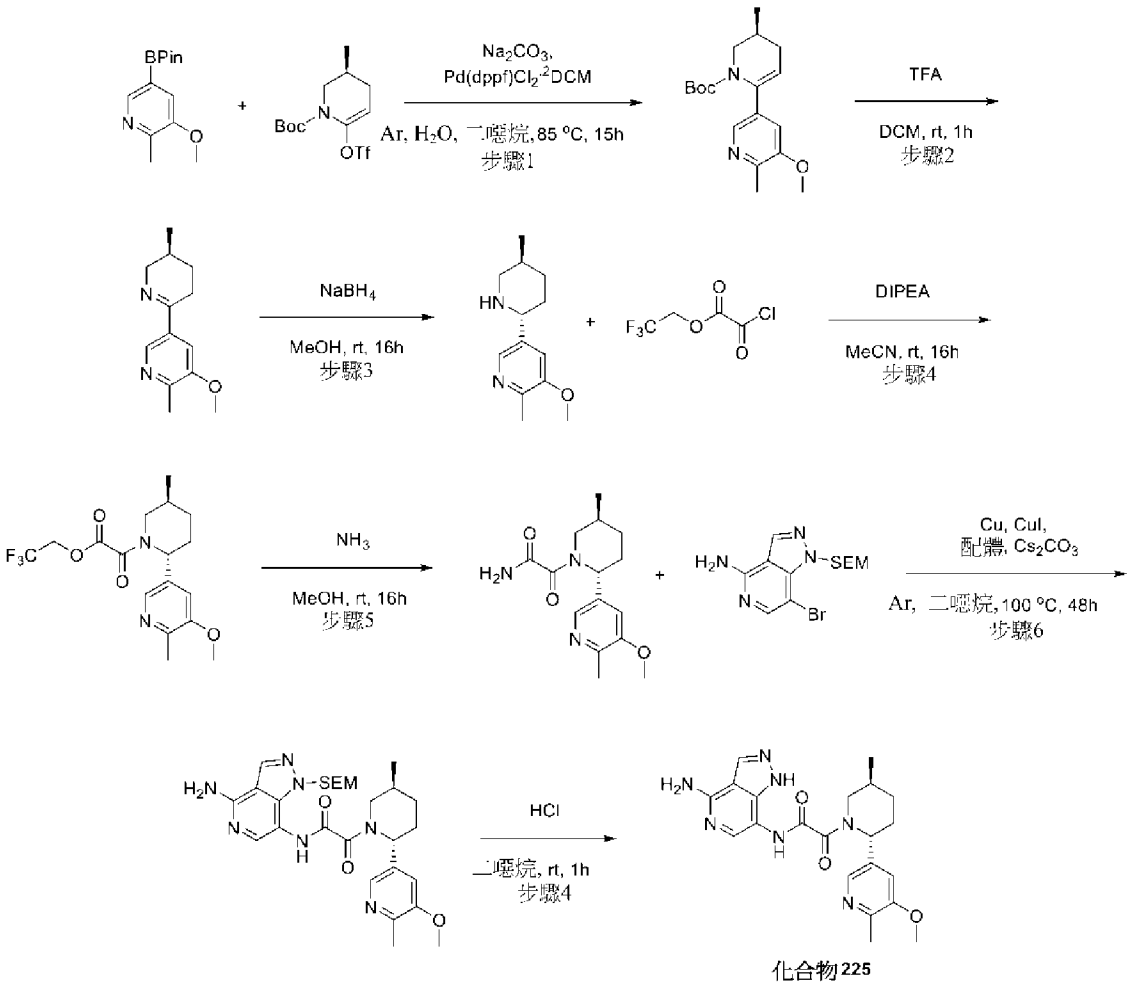
【1746】 向經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(71 mg，124.61 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 14 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (0-0-30% 0-1-6 min

H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]吡唑-3-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺 (26 mg，59.16 μmol，47.47%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.84 – 1.04 (m, 3H), 1.20 – 1.42 (m, 1H), 1.58 – 2.00 (m, 3H), 2.06 – 2.14 (m, 7H), 2.56 (t, 1H), 2.60 – 2.65 (m, 1H), 2.84 – 3.21 (m, 1H), 3.65 – 4.05 (m, 1H), 4.06 – 4.18 (m, 2H), 4.90 – 5.67 (m, 1H), 5.99 – 6.23 (m, 1H), 6.59 – 6.82 (m, 2H), 7.44 – 7.74 (m, 2H), 8.09 – 8.22 (m, 1H), 9.51 – 10.54 (m, 1H), 12.59 – 13.41 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 440.4；實測值 440.4；Rt = 1.642 min。

實例 201. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 225)



化合物225

步驟 1：rac-(3S)-6-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1747】 將 3-甲氧基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(4.4 g，17.66 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(10.37 g，30.03 mmol)、碳酸鈉(5.62 g，52.99 mmol，2.22 mL)及 Pd(dppf)Cl2 DCM (721.20 mg，883.13 μmol)在 1,4-二噁烷(40 mL)及水(15 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 rac-(3S)-6-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 319.2；實測值 319.2；Rt = 1.096 min。

步驟 2：3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1748】 將 rac-(3S)-6-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，15.70 mmol)溶解於 TFA (7.40 g，64.90 mmol，5 mL)及 DCM (6 mL)之混合物中並在 RT 下攪拌 0.5 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(3.5 g，粗製物，TFA)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 219.2；實測值 219.2；Rt = 0.743 min。

步驟 3：3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1749】 將 3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(3.5 g，10.56 mmol，TFA)溶解於甲醇(30 mL)中，隨後分批添加硼氫化鈉(1.20 g，31.69 mmol，1.12 mL)。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜並在減壓下濃縮。將殘餘物用 $NaHCO_3$ 溶液處理並用 MTBE 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3.8 g，17.25 mmol，163.27%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.0；實測值 221.0；Rt = 0.636 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1750】 將 3-甲氧基-2-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(3.8 g，17.25 mmol)及 DIPEA (6.69 g，51.75 mmol，9.01 mL)溶解於乙腈(60 mL)中，隨後在 0C 下逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(3.61 g，18.97 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜並在減壓下濃縮。將殘餘物分配於 DCM 與水之間。將有機層分離並濃縮。將殘餘物提交至急速管柱層析，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.9 g，5.08 mmol，29.43%產率)。

層析資料：Companion combiflash，80 g SiO_2，MTBE - MeOH 0~100%，流速 = 60 mL/min，cv = 10

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 375.2；實測值 375.2；Rt = 0.878 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1751】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.9 g，5.08 mmol)溶解於飽和氨/甲醇溶液中並在 RT 下攪拌隔夜。在完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.2 g，4.12 mmol，81.15%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 292.2；實測值 292.；Rt = 0.775 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1752】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，1.37 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(565.59 mg，1.65 mmol)、銅(0.015 g，236.03 μmol)、碘化銅(I)(0.15 g，787.61 μmol，26.69 μL)、(1S,2S)-N,N'-雙-甲基-1,2-環己烷-二胺(195.29 mg，1.37 mmol，216.51 μL)混合於二噁烷(10 mL)中。將反應混合物在 Ar 氣氛下在 100°C 下攪拌 48 h。完成後，將混合物在減壓下濃縮，用 DMSO 處理並過濾。將濾液提交至 HPLC，得到呈 2 個流份之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，270.89 μmol，19.73%產率)。

HPLC：n2-10 min 30-60%水-ACN+FA

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 554.4；實測值 554.4；Rt = 1.117 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 225)之合成

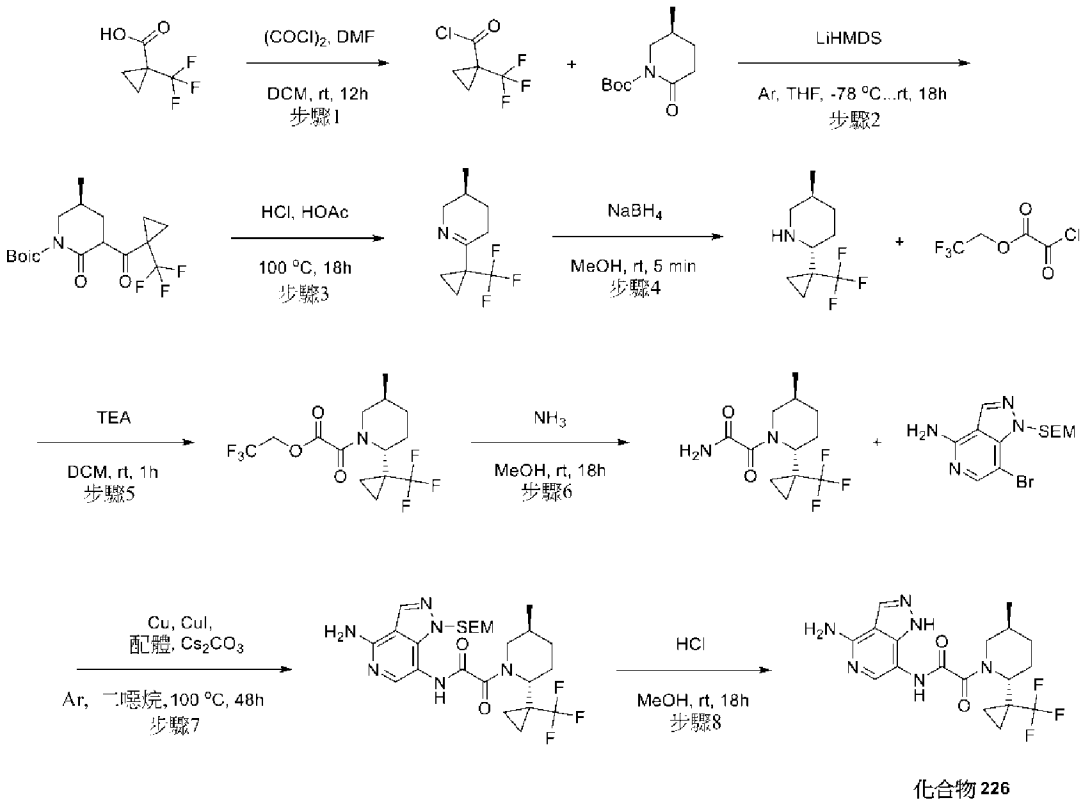
【1753】　將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，270.89 μmol)溶解於 HCl/二噁烷溶液中並在 RT 下攪拌 0.5 h。完成後，將反應混合物濃縮並藉由 HPLC 純化殘餘物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.05 g，118.07 μmol，43.59%產率)。

HPLC：2-10 min 20-60%水- 甲醇 + FA；流速：30 mL/min ((裝載泵 4 mL 甲醇) 管柱：SunFire 100*19，5 μM

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.70 – 1.14 (m, 3H), 1.26 – 1.44 (m, 1H), 1.55 – 1.77 (m, 1H), 1.79 – 2.35 (m, 6H), 2.79 – 3.06 (m, 1H), 3.72 – 4.10 (m, 4H), 4.99 – 5.72 (m, 1H), 6.60 – 7.29 (m, 3H), 7.43 – 8.02 (m, 2H), 8.15 – 8.29 (m, 1H), 9.56 – 10.58 (m, 1H), 12.50 – 13.34 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 425.2；實測值 425.2；Rt = 1.786 min。

實例 202.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 226)



化合物 226

步驟 1：1-(三氟甲基)環丙烷羰基氯之合成

【1754】 將 1-(三氟甲基)環丙烷羧酸(5 g，32.45 mmol)溶解於 DCM (103.05 mL)中並添加 DMF (23.72 mg，324.49 μmol，25.13 μL)。然後在 0°C下逐滴添加草醯氯(4.53 g，35.69 mmol，3.11 mL)。使混合物在 25°C下攪拌 12 h。將反應物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌並收集有機層，經 Na_2SO_4 洗滌並蒸發，獲得呈無色液體之 1-(三氟甲基)環丙烷羰基氯(4.73 g，27.42 mmol，84.49%產率)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.60 (m, 2H), 1.81 (m, H)。

步驟 2：rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1755】 在-78°C下，在 Ar 流下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰(2.82 g，16.88 mmol，16.88 mL)逐滴添加到 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，14.07 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中。將所得混合物在-78°C下攪拌 1 h。然後在-78°C下將 1-(三氟甲基)環丙烷羰基氯(2.91 g，16.88 mmol)於 THF 中之溶液添加到先前混合物中。30 min 後，使溶液升溫至 rt 並攪拌隔夜。將反應混合物用

$NaHSO_4$ (10%溶液)淬滅並用 DCM (3*50 mL)萃取。將有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發 DCM，得到呈米黃色固體之 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.6 g，13.17 mmol，93.61%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 294.2；Rt = 2.586 min。

步驟 3：rac-(3S)-3-甲基-6-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1756】 將 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙烷羰基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.6 g，13.17 mmol)於 AcOH (5 mL)及 6N HCl (5 mL)中之溶液在 100°C 下加熱 48 h。將反應混合物升溫至 rt 並經 15% NaOH 鹼化至 pH 10 且然後用 DCM (3x50 mL)萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得呈棕色油狀物之 rac-(3S)-3-甲基-6-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,3,4,5-四氫吡啶(3.6 g，粗製物)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.22 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.73 (m, 1H)。

步驟 4：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]哌啶之合成

【1757】 向冰冷的 rac-(3S)-3-甲基-6-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,3,4,5-四氫吡啶(3.6 g，12.28 mmol)於 MeOH (14.60 mL)中之溶液中一次性添加硼氫化鈉(464.57 mg，12.28 mmol，432.56 μL)並將所得混合物攪拌 5 min。將反應混合物蒸發，分配於 DCM/水之混合物中。將水用 DCM (50 ml)萃取。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到殘餘物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀物之 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]哌啶(2.2 g，粗製物)。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1758】 在 rt 下向 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]哌啶(0.6 g，2.90 mmol)及 TEA (351.57 mg，3.47 mmol，484.25 μL)於 DCM (25.32 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(551.56 mg，2.90 mmol)。在 rt 下攪拌 1h

後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈淺黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，2.77 mmol，95.60%產率)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 362.2；實測值 362.2；Rt = 3.701 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1759】 在 rt 下將氨(47.14 mg，2.77 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，2.77 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到殘餘物，藉由 **CC** (iNTERCHIM；40g SiO_2，$CHCl_3$/ACN，其中 ACN 0~20%，流速 = 40mL/min，Rv = 7,5-10 CV)純化該殘餘物，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.38 g，1.37 mmol，49.34%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 279.2；實測值 279.2；Rt = 0.978 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1760】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(0,15 g，539.04 μmol)、m7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(185.05 mg，539.04 μmol)、碘化銅(I)(51.33 mg，269.52 μmol，9.13 μL)、碳酸銫(351.26 mg，1.08 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環已烷-1,2-二胺(76.67 mg，539.04 μmol)混合於二噁烷(5.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C 下攪拌 72h 達 48 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。將殘餘物與另一批次合併並藉由 HPLC (45-65% 2-6 min；流速 30 mL/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min MeCN)；管柱 xbridge C18 19*100 mm (L))純化。獲得呈棕色固體之 N-

[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(172.8 mg，319.61 μmol，59.29%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 541.2；實測值 541.2；Rt = 3.567 min。

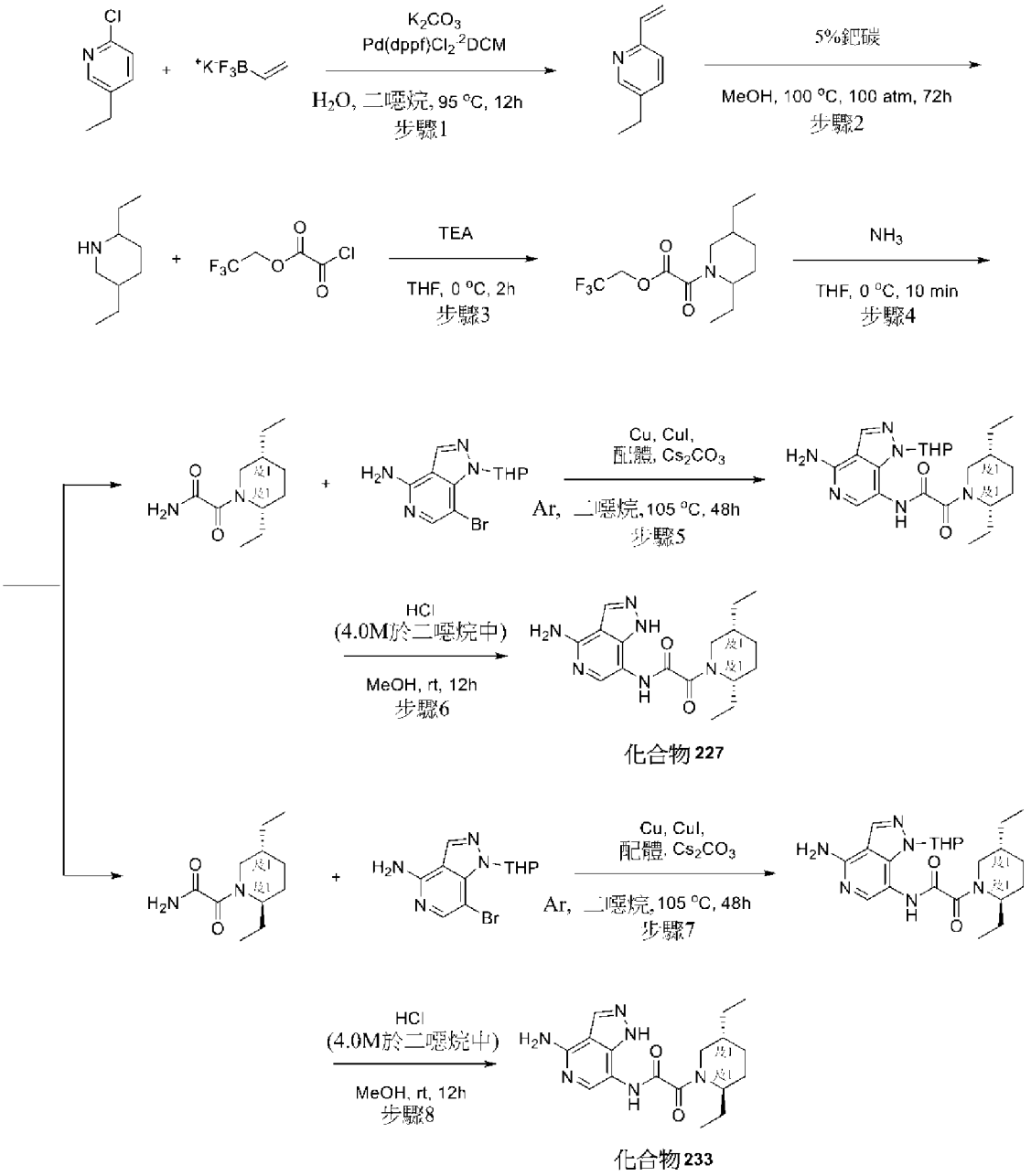
步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 226)之合成

【1761】 在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(172.8 mg，230.12 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.60 g，43.88 mmol，2 mL)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (20-40% 2-7 min；流速 30 mL/min 水-ACN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱 XBRIDGE C18 19*100 mm (L))。獲得呈米黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[1-(三氟甲基)環丙基]-1-哌啶基]乙醯胺(64 mg，155.95 μmol，67.77%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.83 – 0.98 (m, 7H), 1.05 – 1.18 (m, 1H), 1.59 – 1.79 (m, 1H), 1.83 – 2.05 (m, 3H), 3.33 – 3.41 (m, 1H), 3.68 – 4.18 (m, 1H), 4.38 – 4.92 (m, 1H), 6.59 – 6.83 (m, 2H), 7.43 – 7.81 (m, 1H), 8.05 – 8.20 (m, 1H), 9.42 – 10.60 (m, 1H), 12.45 – 13.46 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.2；Rt = 1.150 min。

實例 203. N-(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 233)及 N-(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 227)



步驟 1：5-乙基-2-乙烯基-吡啶之合成

【1762】　向 2-氯-5-乙基-吡啶(4 g，28.25 mmol)、乙烯基三氟硼氫化鉀(4.92 g，36.72 mmol)及碳酸鉀(19.52 g，141.25 mmol，8.52 mL)於二噁烷(150 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ (1.15 g，1.41 mmol)。將所得混合物在 95°C下攪拌 12 h，冷卻，分離有機層，在真空中蒸發溶劑，將殘餘物溶解於 MTBE 中，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到粗產物(3.5 g)。將此等物質與另一批次合併並溶解於已烷中。過濾一些雜質並蒸發溶劑，得到 5-乙基-2-乙烯基-吡啶(3.3 g，24.78 mmol，87.71%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 134.0；實測值 134.0；Rt = 0.467 min。

步驟 2：2,5-二乙基哌啶之合成

【1763】 將 5-乙基-2-乙烯基-吡啶(3.3 g，24.78 mmol)、鈀碳 5% (3.06 g，24.78 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合物在 100℃下在 100 atm 氫氣壓力下攪拌 72 h。將反應混合物冷卻，過濾出催化劑並在真空中去除溶劑，得到 2,5-二乙基哌啶(2.8 g，19.82 mmol，80.01%產率) (非鏡像異構物之混合物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 142.2；實測值 142.2；Rt = 0.433 min。

步驟 3：2-(2,5-二乙基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1764】 在 0℃下向 2,5-二乙基哌啶(2.8 g，19.82 mmol)及三乙胺(4.01 g，39.65 mmol，5.53 mL)於 THF (70 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(7.55 g，39.65 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 296.2；實測值 296.2；Rt = 1.086 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺及 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1765】 在 10 min 期間在 0℃下透過 2-(2,5-二乙基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(5.5 g，18.63 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 ml)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到粗產物(6 g)，其藉由梯度層析(MTBE - $CHCl_3$)純化該粗產物，獲得 2.5 g 非鏡像異構物之混合物。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 10-10-45% 0-1-5 min H_2O/ACN，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)分離該混合物(1 g)，得到固體 2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(703 mg，3.31 mmol，35.56%產率)及油狀物 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(284 mg，1.34 mmol，14.37%產率)。

2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺：

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 213.2；實測值 213.2；Rt = 2.321 min。

2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺：

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 231.2；實測值 213.2；Rt = 2.404 min。

步驟 5：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1766】 向 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，471.06 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-胺(223.96 mg，753.69 μmol)、銅(5.99 mg，94.21 μmol)、碘化銅(I)(89.71 mg，471.06 μmol，15.96 μL)、碳酸銫(306.96 mg，942.12 μmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(100.51 mg，706.59 μmol)之混合物中添加二噁烷。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充，在 100℃下加熱 18 h 並冷卻。過濾無機沉澱並用 DCM (20 mL)洗滌，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，466.72 μmol，99.08%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 429.2；Rt = 0.873 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 227)之合成

【1767】 向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，466.72 μmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2 g，54.85 mmol，2.50 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 6 h 並在真空中蒸發。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 5-55% 0-5 min H_2O/ACN/0.1% FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min H_2O)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化殘餘物，獲得 N-(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯

胺(43 mg，110.13 μmol，23.60%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.77 – 0.94 (m, 6H), 0.99 – 1.42 (m, 5H), 1.49 – 1.79 (m, 5H), 3.75 – 4.01 (m, 1H), 4.25 – 4.47 (m, 1H), 6.57 – 6.87 (m, 2H), 7.35 – 7.78 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.33 – 10.52 (m, 1H), 12.12 – 13.49 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 345.2；Rt = 2.199 min。

步驟 7：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1768】 向 2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，942.12 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-胺(447.92 mg，1.51 mmol)、銅(11.97 mg，188.42 μmol)、碘化銅(I)(179.43 mg，942.12 μmol，31.93 μL)、碳酸銫(613.92 mg，1.88 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(201.01 mg，1.41 mmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充，在 100°C下加熱 18 h 並冷卻。過濾無機沉澱並用 DCM (20 mL)洗滌，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，933.43 μmol，99.08%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 429.2；Rt = 0.858 min。

步驟 8：N-(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 233)之合成

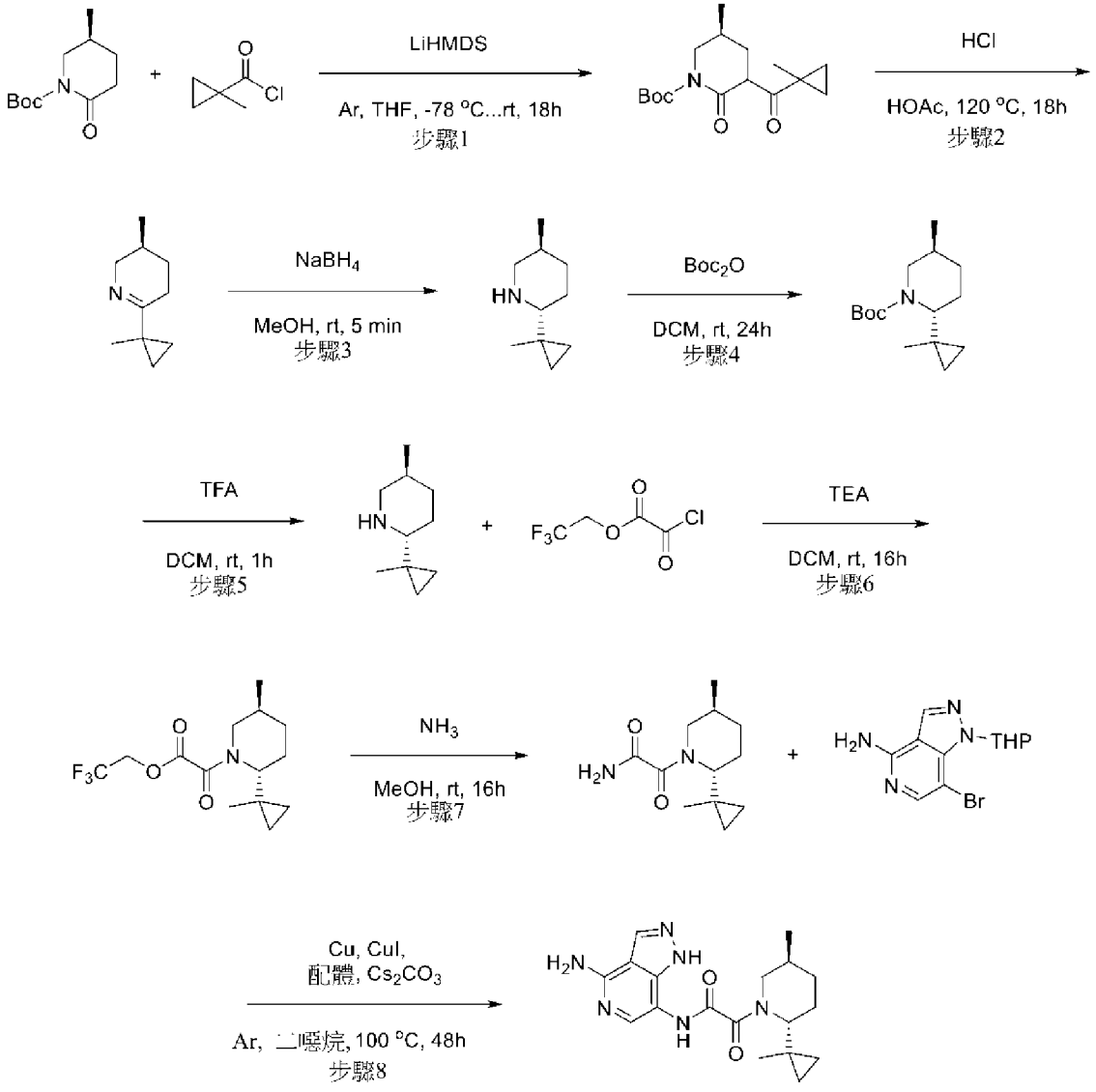
【1769】 向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，933.43 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3 g，82.28 mmol，3.75 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h 並在真空中蒸發。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 5-5-35 0-1-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化殘餘物，獲得 N-

(4-胺基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2,5-二乙基-1-哌啶基]乙醯胺(109 mg，279.18 μmol，29.91%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.44 – 0.93 (m, 6H), 1.20 – 1.93 (m, 9H), 2.86 – 3.34 (m, 1H), 3.68 – 4.45 (m, 2H), 6.49 – 6.96 (m, 2H), 7.34 – 7.79 (m, 1H), 8.04 – 8.33 (m, 2H), 9.36 – 10.44 (m, 1H), 12.43 – 13.51 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 345.2；Rt = 2.113 min。

實例 204. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 228)



化合物 228

步驟 1：rac-(5S)-5-甲基-3-(1-甲基環丙烷羰基)-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1770】 將 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，16.41 mmol)溶解於 THF (40 mL)中並在氬氣氣氛下將所得溶液冷卻至-78℃。在-78℃下逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(16.48 g，19.69 mmol，18.31 mL，20%純度)並將所得混合物在-78℃下攪拌 1 h。逐滴添加 1-甲基環丙烷羰基氯(2.33 g，19.69 mmol)於 THF (7 mL)中之溶液並將所得混合物在-78℃下攪拌 30 min。使反應混合物升溫至室溫。逐滴添加 $NaHSO_4$ 水溶液(7g 於 70 mL 水中)並將所得混合物攪拌 15 min。將先前混合物用 EtOAc (2*100 mL)萃取並將經合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 rac-(5S)-5-甲基-3-(1-甲基環丙烷羰基)-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.33 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z：計算值 240.2；實測值 240.2；Rt = 1.415 min。

步驟 2：rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基環丙基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1771】 將 rac-(5S)-5-甲基-3-(1-甲基環丙烷羰基)-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.33 g，18.04 mmol)溶解於 AcOH (15 mL)中並向其中添加 6N HCl (15 mL)。將所得混合物在 120℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻並用 K_2CO_3 鹼化。將所得混合物用水(50 mL)稀釋並用 DCM (2*50 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基環丙基)-2,3,4,5-四氫吡啶(2.05 g，13.55 mmol，75.11%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 152.0；實測值 152.0；Rt = 0.444 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶之合成

【1772】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基環丙基)-2,3,4,5-四氫吡啶(2.05 g，13.55 mmol)溶解於 MeOH (200 mL)中並將所得溶液冷卻至 0℃。一次性添加硼氫化鈉

(512.78 mg，13.55 mmol，477.45 μL)並將所得混合物攪拌 5 min。將反應混合物在真空中濃縮並將水(50 mL)添加到殘餘物中。將所得混合物用 DCM (2*50 mL)萃取並將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶(1.82 g，11.87 mmol，87.61%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 154.2；實測值 154.2；Rt = 0.379 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1773】 將 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶(1.82 g，11.87 mmol)溶解於 DCM (50 mL)中並逐滴添加二碳酸二三級丁酯(5.18 g，23.75 mmol，5.45 mL)。將所得混合物攪拌過週末。將反應混合物在真空中濃縮並藉由 FCC (4:1 己烷-THF 至 3:2 己烷-THF)純化殘餘物，獲得 N-[rac-(2S)-5-羥基-2-甲基-5-(1-甲基環丙基)戊基]胺甲酸三級丁酯(1.74 g，6.42 mmol，54.05%產率) (副產物)及粗產物，藉由 FCC (5:1 己烷-MTBE 至 2:1 己烷 MTBE)再純化該粗產物，獲得 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(337 mg，1.33 mmol，11.20%產率)及 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(402 mg，1.59 mmol，13.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z：計算值 198.0；實測值 198.0；Rt = 1.633 min。

步驟 5：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶之合成

【1774】 將 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(337 mg，1.33 mmol)溶解於 DCM (2 mL)中並添加 TFA (2 mL)。將所得溶液攪拌 1 h。將反應混合物小心倒入到 K_2CO_3 水溶液(於 15 ml 水中之 5g)中並將所得混合物用 DCM (2*20 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶(140 mg，913.46 μmol，68.68%產率)。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1775】 將 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)哌啶(140 mg，913.46 μmol)及三乙胺(101.68 mg，1.00 mmol，140.24 μL)溶解於 DCM (5 mL)中並將所得溶液在冰/甲醇浴中冷卻至-5℃。逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(182.72 mg，959.13 μmol)並使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。添加水(5 mL)並將有機層分離。將水層用 DCM (2*10 mL)萃取並將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(200 mg，650.81 μmol，71.25%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 308.2；Rt = 1.541 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1776】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(200 mg，650.81 μmol)溶解於 MeOH (5 mL)中並向其中添加 NH3/MeOH (7 mL)。將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物與來自另一批次之殘餘物合併並藉由 HPLC (0-2-9 min，28-35-55% H_2O/MeOH/0.1NH_4OH，流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 100*19 mm，5 μM)純化，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺(36.7 mg，163.62 μmol，25.14%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 225.2；實測值 225.2；Rt = 0.937 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 228)之合成

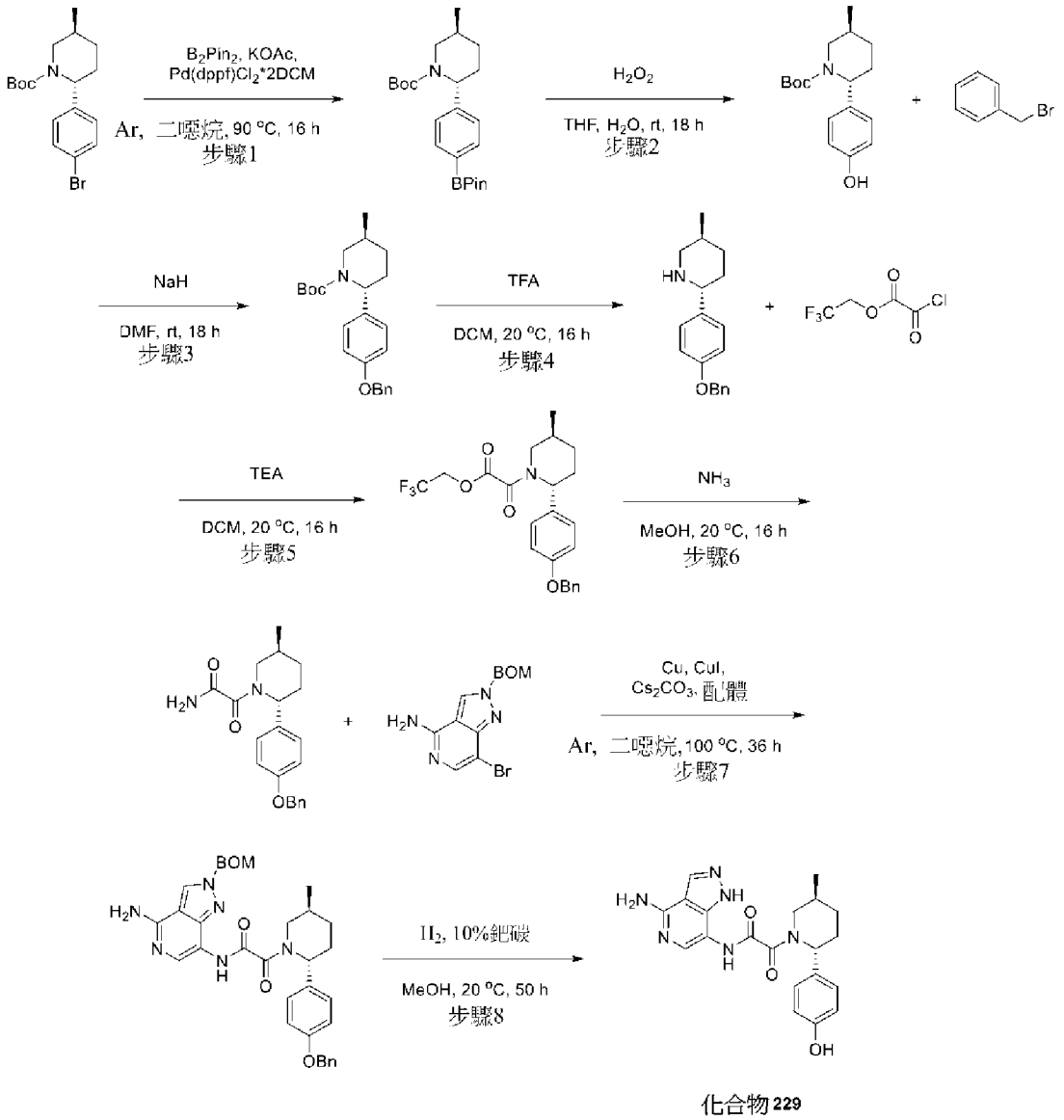
【1777】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺(36.7 mg，163.62 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(53.48

mg，179.98 μmol)、銅(519.91 μg，8.18 μmol)、碘化銅(I)(15.58 mg，81.81 μmol，2.77 μL)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(17.46 mg，122.72 μmol)及碳酸銫(106.62 mg，327.24 μmol)混合於二噁烷(1.5 mL)中。將所得混合物用氬氣吹掃 5 min。將反應混合物在 100°C下加熱 48 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用 MeOH (5 mL)沖洗並在真空中濃縮濾液。將甲酸(2 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物攪拌隔夜。將所得混合物提交至 HPLC 並純化(0-90%，0-2-10 min，H_2O/MeOH/0.1FA，流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeCN)；管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)，獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(1-甲基環丙基)-1-哌啶基]乙醯胺(10.4 mg，25.84 μmol，15.79%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.13 – 0.75 (m, 5H), 0.79 – 1.08 (m, 8H), 1.42 – 1.71 (m, 2H), 1.84 – 2.02 (m, 2H), 3.92 – 4.03 (m, 1H), 6.62 – 6.72 (m, 2H), 7.43 – 8.17 (m, 2H), 9.37 – 10.46 (m, 1H), 12.49 – 13.36 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 357.2；Rt = 0.996 min。

實例 205. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 229)



化合物 229

步驟 1：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1778】　在氬氣下向 rac-(2R,5S)-2-(4-溴苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1 g，2.82 mmol)、乙酸鉀(637.13 mg，6.49 mmol，405.81 µL)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(788.45 mg，3.10 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)_2Cl_2$ DCM (138.30 mg，169.36 µmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 16 h。然後將反應混合物濃縮，溶解於 10 mL 乙酸乙酯中並用水洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發。藉由 FCC (Interchim 80 g SiO_2，MTBE – MeOH 0 ~ 100%，流速 = 70 mL/min，cv = 1.3)純化殘餘物，得

到rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯。

步驟 2：rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1779】 向rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g，2.74 mmol)於 H_2O (10 mL)及 THF (10 mL)之混合物中之溶液中添加過氧化氫 35% (699.10 mg，20.56 mmol，629.82 µL)並攪拌隔夜。將反應混合物用水(40 mL)及 MTBE (40 mL)稀釋，並用硫代硫酸鈉處理，然後將有機相用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.85 g，2.92 mmol，106.43%產率)。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1780】 將 rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.85 g，2.92 mmol)溶解於 DMF (10 mL)中並一次性添加氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(128.35 mg，3.21 mmol，60%純度)。將所得混合物攪拌 15 min 並添加溴甲基苯(548.82 mg，3.21 mmol，381.65 µL)。將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物用 NH_4Cl 水溶液(10 mL)稀釋並將所得混合物用 EtOAc (2*15 mL)萃取。將經合併之有機層用水(3*10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯。

步驟 4：rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶之合成

【1781】 將三氟乙酸(2.98 g，26.14 mmol，2 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.96 g，2.52 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將所得溶液在 20°C下攪拌 16 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(20 mL)稀釋，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得

到 rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶(690 mg，2.45 mmol，97.45%產率)，其直接用於下一步驟中。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1782】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(511.62 mg，2.69 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-哌啶(687 mg，2.44 mmol)及三乙胺(296.46 mg，2.93 mmol，408.35 μL)於 DCM 中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20℃且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1783】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，1.42 mmol)於甲醇/ NH_3 (5N) (5 mL)中之溶液在 20℃下攪拌 16 h。蒸發溶劑並然後提交至反相 HPLC (28 – 35 – 50% H_2O-MeCN，0 – 2 – 10 min，流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeCN)；管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(270 mg，766.12 μmol，53.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 353.2；實測值 353.2；Rt = 1.382 min。

步驟 7：N-[4-胺基-2-(苄氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1784】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(106 mg，300.77 μmol)、2-(苄氧基甲基)-7-溴-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(100.21 mg，300.77 μmol)、碘化銅(I)(11.46 mg，60.15 μmol，2.04 μL)、碳酸銫

(196.00 mg，601.54 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(51.34 mg，360.93 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液且然後提交至反相 HPLC (0 – 2 – 9 min 43 – 50 – 70% H_2O-MeCN，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL MeCN)，管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm 5 μM)，得到 N-[4-胺基-2-(苄氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(48 mg，79.38 μmol，26.39%產率)。

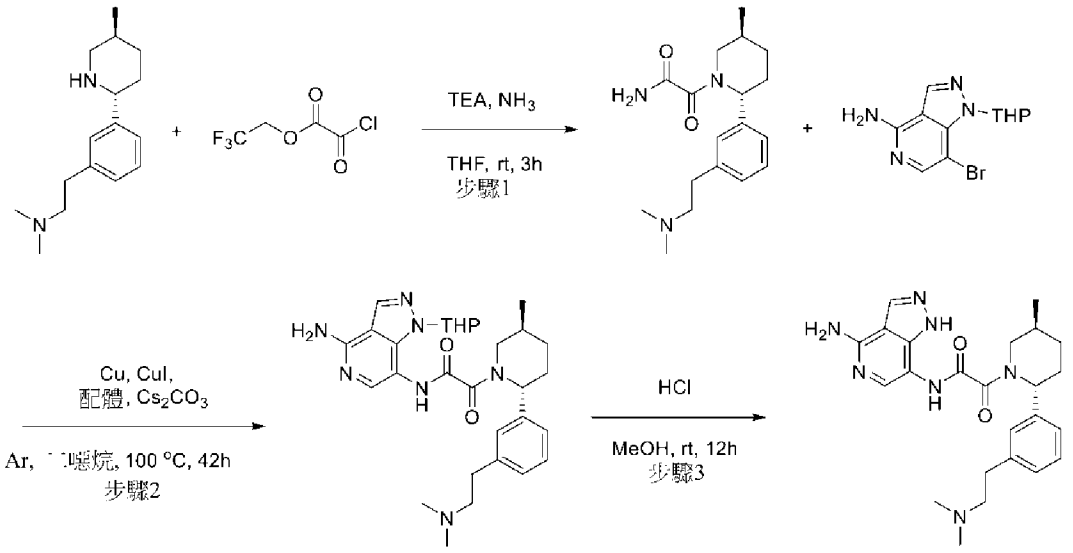
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 605.2；實測值 605.4；Rt = 1.298 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 229)之合成

【1785】 在 20°C下對 N-[4-胺基-2-(苄氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-苄氧基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(33 mg，54.57 μmol)及無水 487 型 10%鈀碳(5.81 mg，54.57 μmol)於 MeOH (3 mL)中之混合物進行加氫(1 atm)達 50 h。然後過濾混合物並蒸發至乾燥。將粗材料與另一批次合併並提交至 HPLC (15 mM NH_4HCO_3-ACN 15-40% ACN 0.5 – 6 min，流速 5 mL/min. Chromatorex Phenyl 7.8*75 mm，5 mkm)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(4-羥基苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(8.6 mg，21.80 μmol，39.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 395.2；實測值 395.2；Rt = 1.754 min。

實例 206. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 230)



化合物 230

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1786】 在 25°C下向 N,N-二甲基-2-[3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺(1.05 g，4.26 mmol)及三乙胺(862.45 mg，8.52 mmol，1.19 mL)於 THF (20 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.22 g，6.39 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。在 20 min 期間在 25°C下透過所得混合物鼓泡氨(72.58 mg，4.26 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 ml)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到 1.8 g 粗產物。將 0.9 g 粗製物提交用於反相 HPLC (系統 30-80% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um)，得到呈 2 個流份之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，1.26 mmol，29.57%產率)：

第 1 次：173 mg (90 % LCMS)

第 2 次：236 mg (95 % LCMS)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 318.2；實測值 318.2；Rt = 1.730 min。

步驟 2：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-

(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1787】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(236 mg，743.48 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(330 mg，1.11 mmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(120 mg，630.09 μmol，21.35 μL)、碳酸銫(363.36 mg，1.12 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(120 mg，843.64 μmol)於 1,4-二噁烷(6.00 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 42 h。將所得混合物冷卻，用 DMSO (1 mL)稀釋並提交至反相 HPLC (管柱：XBridge OBD C18 100x30 mm；流動相：50-100% 0-1-5 min H_2O/MeOH/NH_4OH；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)，得到呈淡棕色膠狀物之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(70 mg，131.17 μmol，17.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 534.2；實測值 534.2；Rt = 2.270 min。

步驟 3：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 230)之合成

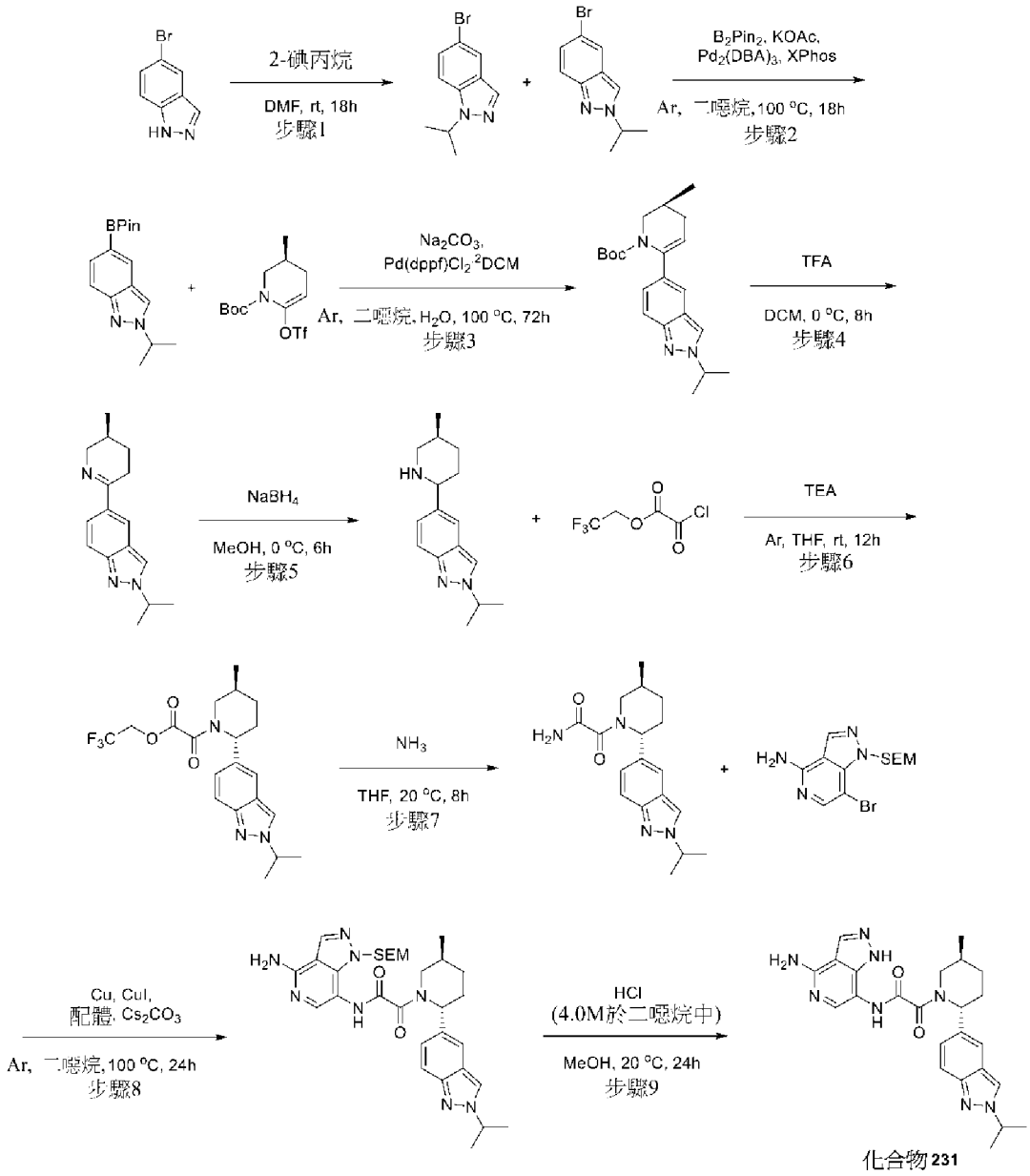
【1788】 在 25°C下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.05 g，4.00 mmol，1 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(70 mg，131.17 μmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 12 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：5-5-45% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.1% FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min H_2O))，得到呈淡黃色固體之化合物 230 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(14.9 mg，30.07 μmol，

22.92%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.16 – 1.08 (m, 3H), 1.18 – 1.44 (m, 1H), 1.46 – 2.08 (m, 3H), 2.09 – 2.30 (m, 7H), 2.51 – 2.58 (m, 2H), 2.67 – 2.76 (m, 2H), 3.21 – 3.26 (m, 1H), 3.70 – 4.10 (m, 1H), 5.25 – 5.71 (m, 1H), 6.56 – 7.69 (m, 6H), 7.71 – 8.39 (m, 3H), 9.49 – 10.66 (m, 1H), 12.26 – 13.61 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 450.2；實測值 450.2；Rt = 1.562 min。

實例 207. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 231)rac-



步驟 1：5-溴-1-異丙基-吲唑及 5-溴-2-異丙基-吲唑之合成

【1789】 向 5-溴-1H-吲唑(20 g，101.51 mmol)於 DMF (150 mL)中之溶液中添加無水碳酸鉀 99% (42.09 g，304.52 mmol，18.38 mL)。將所得懸浮液在 25℃下攪拌 1 h，然後逐滴添加 2-碘丙烷(22.43 g，131.96 mmol，13.19 mL)並將所得反應混合物在 25℃下攪拌 16 h。16 h 後，將反應混合物用乙酸乙酯(200 ml)淬滅並用鹽水(3*150 mL)萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發。藉由管柱層析(Interchim；330g SiO2，石油醚/乙酸乙酯，其中乙酸乙酯 5~20%，流速 = 130 mL/min，Rv = 4.5-6 CV)純化粗產物，得到 5-溴-1-異丙基-吲唑(8.0 g，32.96%產率)及 5-溴-2-異丙基-吲唑(5.0 g，20.60%產率)。

5-溴-1-異丙基-吲唑：

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.56 (d, 6H), 4.80 (sept, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

5-溴-2-異丙基-吲唑：

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.64 (d, 1H), 4.77 (sept, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

步驟 2：2-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1790】 將乙酸鉀(4.27 g，43.49 mmol，2.72 mL)添加到 5-溴-2-異丙基-吲唑(5.2 g，21.75 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(7.18 g，28.27 mmol)於二噁烷(198.64 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後在氬氣流下添加 Pd2(dba)3 (199.14 mg，217.47 μmol)及 XPhos (207.34 mg，434.94 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100℃下攪拌 18 h，然後冷卻並在*真空*中蒸發，倒入水(120ml)中並用 DCM (2x50 ml)萃取且在真空中乾燥，留下 9 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用己烷/MTBE 梯度(10-100% MTBE)純化 9 g 粗產物，得到產物 2-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二噁硼烷-2-基)吲唑(6 g，20.97 mmol，96.41%產率)。

步驟 3：rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1791】 將碳酸鈉(1.11 g，10.48 mmol，438.82 μL)添加到 2-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(3 g，10.48 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.62 g，10.48 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(2 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (10.48 mmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100°C下攪拌 72 h。然後，將其在減壓下濃縮並將殘餘物用煮沸之 MTBE (60 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到 rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 356.2；Rt = 4.30 min。

步驟 4：2-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1792】 將三氟乙酸(20 g，175.41 mmol，13.51 mL)添加到 rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4 g，11.25 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 8 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於 20% K_2CO_3 水溶液(30 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.8 g，3.13 mmol，27.84%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 256.2；實測值 256.2；Rt = 0.636 min。

步驟 5：2-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1793】 在 0°C下將硼氫化鈉(237.03 mg，6.27 mmol，220.70 μL)一次性添加到經攪拌之 2-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.8 g，3.13 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 6 h，並然後在真

空中蒸發。將殘餘物用水(20 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 2-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.7 g，2.72 mmol，86.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 258.2；實測值 258.4；Rt = 1.958 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1794】 在 0℃下在氬氣下向 2-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.7 g，2.72 mmol)及 TEA (412.82 mg，4.08 mmol，568.63 µL)於 THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(621.76 mg，3.26 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h，然後在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.68 g，1.65 mmol，60.77%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 412.0；實測值 412.0；Rt = 3.40 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1795】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.68 g，1.65 mmol)溶解於 THF (15 mL)中並吹入銨(29.82 mg，1.65 mmol)。將所得溶液在 20℃下攪拌 8 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 ml*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發且藉由 RP-HPLC(管柱：Chromatex C18 5 um 130A；40-45% 0-5 min H_2O/CH_3CN 流速：30 mL/min)純化，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.0261 g，79.47 µmol，4.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 329.2；Rt = 2.858 min。

步驟 8：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧

基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1796】 在 Ar 氣氛下將銅(2.23 mg，35.02 μmol)、碘化銅(I)(66.69 mg，350.17 μmol，11.87 μL)、碳酸銫(456.38 mg，1.40 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.23 g，700.35 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(252.45 mg，735.37 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(49.81 mg，350.17 μmol)於 1,4-二噁烷(7.00 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液並將粗產物提交至 HPLC (管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um；50-75% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.11 g，186.19 μmol，26.59%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 592.2；實測值 592.4；Rt = 2.539 min。

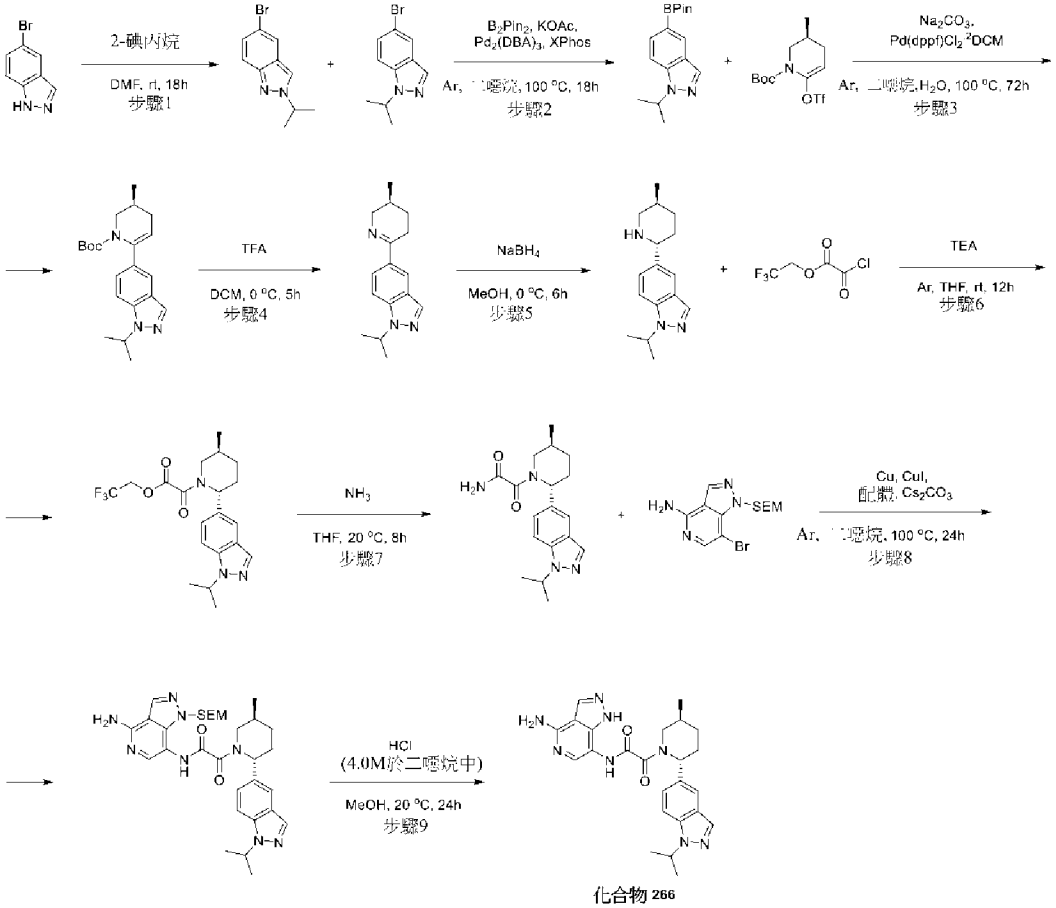
步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 231)之合成

【1797】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(678.85 mg，18.62 mmol，848.57 μL)添加到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.11 g，186.19 μmol)於甲醇(7.09 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 24 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物用 IPA (5 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；5-5-30% 0-1-6 min H2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(42 mg，82.91 μmol，44.53%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 – 1.06 (m, 3H), 1.22 – 1.41 (m, 1H), 1.51 – 1.55 (m, 6H), 1.74 – 1.93 (m, 2H), 2.02 – 2.15 (m, 1H), 2.22 – 2.33 (m, 1H), 2.67 – 2.97 (m, 1H), 3.75 – 4.11 (m, 1H), 4.74 – 4.88 (m, 1H), 5.32 – 5.77 (m, 1H), 6.71 – 7.00 (m, 2H), 7.15 – 7.29 (m, 1H), 7.55 – 7.64 (m, 2H), 7.65 – 7.80 (m, 1H), 8.19 – 8.27 (m, 1H), 8.30 – 8.40 (m, 1H), 9.50 – 10.67 (m, 1H), 12.61 – 13.38 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 461.2；實測值 461.4；Rt = 2.652 min。

實例 208. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 266)之合成



步驟 1 與對於化合物 231 之步驟相同

步驟 2：1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1798】 將乙酸鉀(5.75 g，58.55 mmol，3.66 mL)添加到 5-溴-1-異丙基-吲唑(7 g，29.28 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-

二噁硼烷(9.66 g，38.06 mmol)於二噁烷(148.17 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後在氬氣流下添加 Pd2(dba)3 (268.08 mg，292.75 μmol)及 XPhos (279.12 mg，585.50 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100°C下攪拌 18 h，然後冷卻並在真空中蒸發，倒入水(120ml)中並用 DCM (2x50 mL)萃取且在真空中乾燥，留下 9 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用己烷/MTBE 梯度(10-100% MTBE)純化 9 g 粗產物，得到產物 1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(6 g，20.97 mmol，71.62%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (m, 12H), 1.59 (m, 6H), 4.85 (sept, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.26 (m, 1H)。

步驟 3：rac-(3S)-6-(1-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1799】 將碳酸鈉(740.73 mg，6.99 mmol，292.55 μL)添加到 1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(2 g，6.99 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.83 g，13.98 mmol)於二噁烷(40 mL)及水(4 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (570.72 mg，698.87 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100°C下攪拌 72 h。然後，將其在減壓下濃縮並將殘餘物用煮沸之 MTBE (60 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(3S)-6-(1-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 356.4；Rt = 4.294 min。

步驟 4：1-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1800】 將三氟乙酸(20 g，175.41 mmol，13.51 mL)添加到 rac-(3S)-6-(1-異丙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，8.44 mmol)於二氯甲

烷(20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 5 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於 20% K_2CO_3 水溶液(30 ml)與乙酸乙酯(50 ml)之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 1-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(1.3 g，5.09 mmol，60.32%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 256.4；實測值 256.4；Rt = 2.259 min。

步驟 5：1-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1801】 在 0°C下將硼氫化鈉(385.18 mg，10.18 mmol，358.64 μL)一次性添加到經攪拌之 1-異丙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(1.3 g，5.09 mmol)於甲醇(9.82 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 6 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(20 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 1-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.6 g，2.33 mmol，45.79%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 258.4；實測值 258.4；Rt = 1.968 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1802】 在 0°C下在氬氣下向 1-異丙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.6 g，2.33 mmol)及 TEA (353.85 mg，3.50 mmol，487.39 μL)於 THF (20.08 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(532.94 mg，2.80 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h，在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.68 g，1.65 mmol，70.90%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 412.2；Rt = 3.963 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1803】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.68 g，1.65 mmol)溶解於 THF (20 mL)中並吹入銨(596.34 mg，35.02 mmol)。將所得溶液在 20°C下攪拌 8 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 ml*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發並藉由 RP-HPLC (管柱：Chromatex C18 5um 130A；35-35-90% 0-5 min H_2O/CH_3OH 流速：30 mL/min)純化，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.160 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 329.2；Rt = 3.021 min。

步驟 8：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1804】 在 Ar 氣氛下將銅(30.96 mg，487.20 μmol)、碘化銅(I)(92.79 mg，487.20 μmol，16.51 μL)、碳酸銫(158.74 mg，487.20 μmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.16 g，487.20 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(167.25 mg，487.20 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(69.30 mg，487.20 μmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.28 g，473.94 μmol，97.28%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 591.2；實測值 591.4；Rt = 1.065 min。

步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 266)之合成

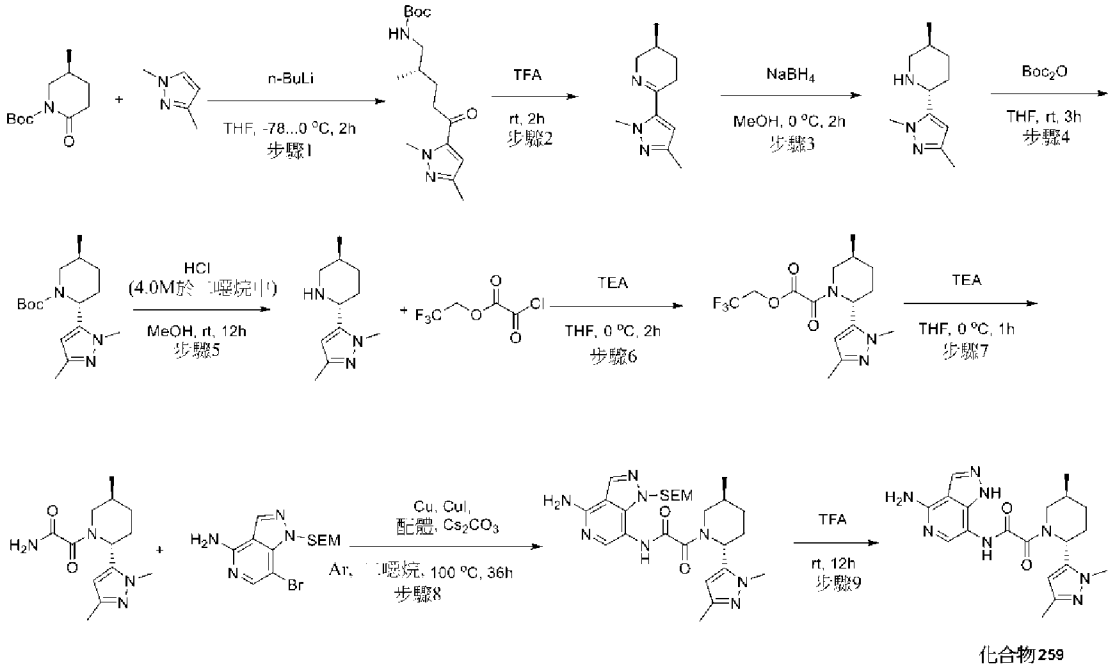
【1805】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.73 g，47.39 mmol，2.16 mL)添加到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-

2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.28 g，473.94 μmol)於甲醇(5.78 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 24 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物與 IPA (5 mL)混合，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5um；10-25% 0-5min H2O/ACN/0.1%FA，流速：30ml/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(1-異丙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(26 mg，51.33 μmol，10.83%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.94 – 1.09 (m, 3H), 1.26 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.49 (m, 6H), 1.55 – 2.33 (m, 4H), 2.65 – 3.08 (m, 1H), 3.71 – 4.09 (m, 1H), 4.81 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 5.75 (m, 1H), 6.24 – 7.02 (m, 2H), 7.07 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.76 (m, 2H), 7.90 – 8.17 (m, 2H), 8.16 – 8.29 (m, 1H), 9.57 – 10.63 (m, 1H), 12.06 – 13.77 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 461.4；實測值 461.4；Rt = 2.370 min。

實例 209. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 259)之合成



化合物 259

步驟 1：N-[rac-(2S)-5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯之合成

【1806】 在-78°C下將正丁基鋰(5.75 g，20.63 mmol，8.45 mL，23%純度) (2.5 M 於己烷中)逐滴添加到經攪拌之 1,3-二甲基吡唑(1.80 g，18.76 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中。將所得重懸浮液在-78°C下攪拌 1 h，然後在-78°C下逐滴添加 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(4 g，18.76 mmol)並使反應混合物升溫至 0°C且攪拌 1 h。將所得懸浮液用水(50 mL)及 MTBE (100 mL)稀釋，轉移至分液漏斗，並分離上有機層。將水層另外用 MTBE (50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到呈黃色油狀物之 N-[rac-(2S)-5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(5.7 g，18.42 mmol，98.23%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 310.2；實測值 310.2；Rt = 1.028 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1807】 將 N-[rac-(2S)-5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(5.7 g，18.42 mmol)於三氟乙酸(29.60 g，259.60 mmol，20 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 2 h，並然後在*真空*中蒸發。將碎冰(20 g)添加到殘餘物中並將 pH 用氫氧化鈉 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用二氯甲烷(2*30 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到呈黃色油狀物之 rac-(3S)-6-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.4 g，12.55 mmol，68.11%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 193.2；實測值 193.2；Rt = 0.413 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1808】 在 0°C下將硼氫化鈉(474.71 mg，12.55 mmol，442.00 μL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.4 g，

12.55 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，並然後在*真空*中蒸發。將殘餘物用水(20 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在*真空*中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(2 g，10.35 mmol，82.46%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 194.2；實測值 194.2；Rt = 0.553 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[(3-甲基吡唑-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯及 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1809】 將 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(2 g，10.35 mmol)及二碳酸二三級丁酯(2.26 g，10.35 mmol，2.37 mL)於 THF (29.99 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 3 h。藉由梯度層析(己烷- MTBE)純化殘餘物，獲得約 2 g 混合物，藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 55-90% 0-5 min H2O/MeOH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇) 目標質量 293.41；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)再純化該混合物，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.68 g，2.32 mmol，44.80%產率)及 rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[(3-甲基吡唑-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.94 g，3.20 mmol，61.93%產率)。

rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯：

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 294.2；Rt = 1.314 min。

rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[(3-甲基吡唑-1-基)甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯：

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 294.2；Rt = 1.397 min。

步驟 5：rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1810】 將 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.68 g，2.32 mmol)於甲醇(10 mL)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(5 g，137.13 mmol，6.25 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 12 h。蒸發溶劑，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,5-

二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(0.6 g，2.25 mmol，97.25%產率，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 194.2；實測值 194.2；Rt = 0.658 min。

步驟 6 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1811】 在 0°C下向 rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(0.6 g，2.25 mmol，2HCl)及三乙胺(1.14 g，11.27 mmol，1.57 mL)於 THF (30 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.29 g，6.76 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 348.2；實測值 348.2；Rt = 1.170 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1812】 在 10 min 期間在 0°C下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.75 g，2.16 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在*真空*中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，1.89 mmol，87.60%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 265.2；實測值 265.2；Rt = 0.800 min。

步驟 8：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1813】 向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，1.13 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(467.56 mg，1.36 mmol)、銅(14.43 mg，227.00 μmol)、碘化銅(I)(216.16 mg，1.13 mmol，38.46 μL)、碳酸銫(739.60 mg，2.27 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(242.16 mg，1.70 mmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)。將

所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100℃下加熱 36 h 並冷卻。過濾無機沉澱並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 60-60-85% 0-1-6 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；XBridge BEH C18 5um 130A)純化溶液，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(176 mg，334.15 μmol，29.44%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 527.2；實測值 527.2；Rt = 1.197 min。

步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 259)之合成

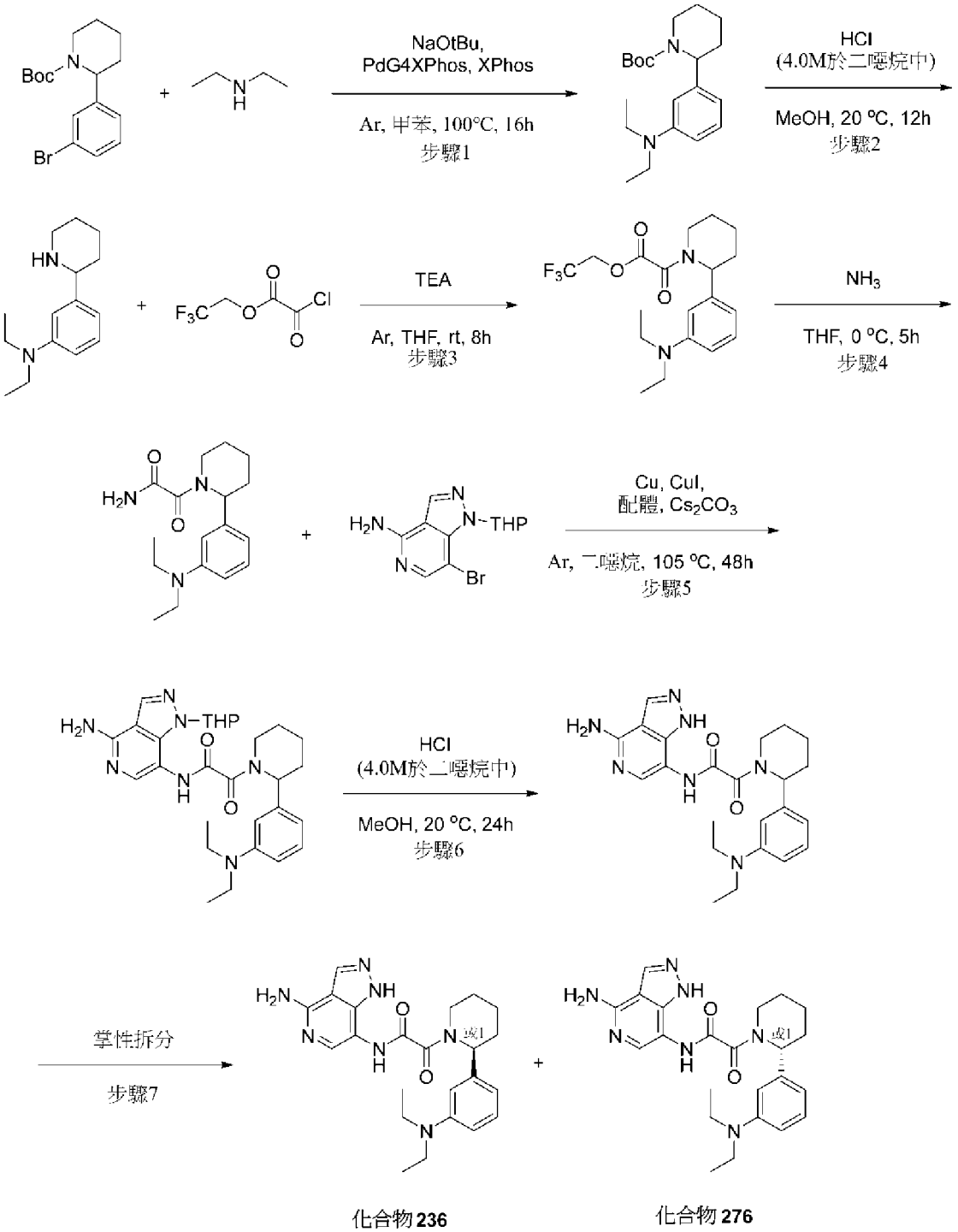
【1814】　將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(176 mg，334.15 μmol)於三氟乙酸(3 g，26.31 mmol，2.03 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 12 h。在真空中蒸發溶劑並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 15-65% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um)純化殘餘物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(43 mg，108.46 μmol，32.46%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.84 – 1.05 (m, 3H), 1.24 – 1.44 (m, 1H), 1.56 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 2.03 (m, 1H), 2.04 – 2.14 (m, 4H), 2.96 – 3.23 (m, 1H), 3.54 – 3.65 (m, 1H), 3.66 – 3.71 (m, 2H), 3.72 – 4.09 (m, 1H), 5.52 – 5.75 (m, 1H), 6.09 – 6.29 (m, 1H), 6.52 – 6.99 (m, 2H), 7.32 – 7.75 (m, 1H), 8.06 – 8.25 (m, 1H), 9.50 – 10.50 (m, 1H), 12.46 – 13.40 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 2.127 min。

實例 210.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-(二

乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 236)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 276)



化合物 **236** 化合物 **276**

步驟 1：2-[3-(二乙基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1815】 將 2-(3-溴苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.5 g，1.47 mmol)、N-乙基乙胺(322.42 mg，4.41 mmol，456.68 μL)、XPhos (35.03 mg，73.47 μmol)、PdG4XPhos

(63.22 mg，73.47 μmol)及三級丁醇鈉(1.41 g，2.94 mmol，2 mL，20%純度)混合於甲苯(15 mL)中，用 Ar 吹掃 15 分鐘並然後在密封管中在 100℃下加熱 16 h。在真空中蒸發最終混合物並倒入到水(20 ml)中且用 DCM (2x20 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 2-[3-(二乙基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.35 g，1.05 mmol，71.64%產率)。

步驟 2：N,N-二乙基-3-(2-哌啶基)苯胺之合成

【1816】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(12.45 g，341.50 mmol，15.56 mL)添加到 2-[3-(二乙基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.95 g，5.87 mmol)於 MeOH (24.44 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20℃下攪拌 12 h，然後蒸發並添加到 MTBE (15 mL)中，過濾出所得沉澱，用 MTBE (30 mL)洗滌並乾燥，得到 N,N-二乙基-3-(2-哌啶基)苯胺(1.25 g，4.09 mmol，69.81%產率，2HCl)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (t, 6H), 1.88 (m, 9H), 3.49 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 9.28 (m, 1H), 9.61 (m, 1H)。

步驟 3：2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1817】 在 0℃下在氬氣下向 N,N-二乙基-3-(2-哌啶基)苯胺(1.25 g，4.11 mmol，2HCl)及 TEA (1.66 g，16.43 mmol，2.29 mL)於 THF (29.61 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(782.56 mg，4.11 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 8 h，然後在真空中蒸發，得到 2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.59 g，4.11 mmol，100.00%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 387.2；Rt = 2.972 min。

步驟 4：2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1818】 將 2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.6 g，4.14 mmol)溶解於 THF (40 mL)中並吹入銨(1.49 g，82.81 mmol)。將所

得溶液在 0°C下攪拌 5 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 ml*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發，留下 1.3 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用己烷/MTBE 梯度(10-100% MTBE)純化 1.3 g 粗產物，得到 2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.65 g，2.14 mmol，51.74%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 304.2；實測值 304.2；Rt = 0.588 min。

步驟 5：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1819】 將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(381.97 mg，1.29 mmol)、2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.3 g，988.80 μmol)、Cu (3.14 mg，49.44 μmol)、CuI (175.65 mg，922.31 μmol，31.26 μL)、碳酸銫(483.26 mg，1.48 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(175.65 mg，1.23 mmol)混合於二噁烷(6.00 mL)中，用 Ar 吹掃 15 分鐘並然後在密封管中在 105°C下加熱 48 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發二噁烷。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 5 um 130 A；35-35-70% 0-1.3-5 min $H_2O/CH_3CN/0.1\%NH_4OH$，流速：30 mL/min)純化粗產物 0.6 g，得到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.0831 g，159.92 μmol，16.17%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 520.2；實測值 520.4；Rt = 1.925 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1820】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.40 g，65.83 mmol，3 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.0831 g，159.92 μmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20°C下攪拌 24 h，然後蒸發，藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge

BEH18 SMB100-BT 100*19 mm；50-85% 0-5 min $H_2O/CH_3OH/0.1\%NH_4OH$，流速：30 mL/min)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.0508 g，116.64 μmol，72.94%產率)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.2；實測值 436.2；Rt = 1.418 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 236)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 276)之合成

【1821】 對N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.0508 g，116.64 μmol)進行掌性 HPLC 純化(管柱：Chiralpak IJ (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：己烷-MeOH-IPA-DEA，70-15-15-0.1 流速：12 mL/min)，得到兩個個別鏡像異構物化合物 236 – N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-(二乙基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.01712 g，39.31 μmol，33.70%產率)及化合物 276 – N-(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)。

化合物 236：

製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，70:15:15:0.05；流速：12 mL/min) = 17.180 min。

分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA): IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 16.905 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.08 (m, 6H), 1.15 – 1.49 (m, 2H), 1.47 – 1.69 (m, 3H), 1.73 – 1.95 (m, 1H), 2.38 – 2.47 (m, 2H), 2.68 – 3.10 (m, 1H), 3.15 – 3.28 (m, 2H), 3.59 – 4.38 (m, 1H), 5.16 – 5.71 (m, 1H), 6.32 – 6.62 (m, 3H), 6.62 – 6.91 (m,

2H), 7.06 – 7.18 (m, 1H), 7.49 – 7.79 (m, 1H), 8.07 – 8.30 (m, 1H), 9.53 – 10.57 (m, 1H), 12.58 – 13.43 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.2；實測值 436.2；Rt = 1.375 min。

化合物 **276**：

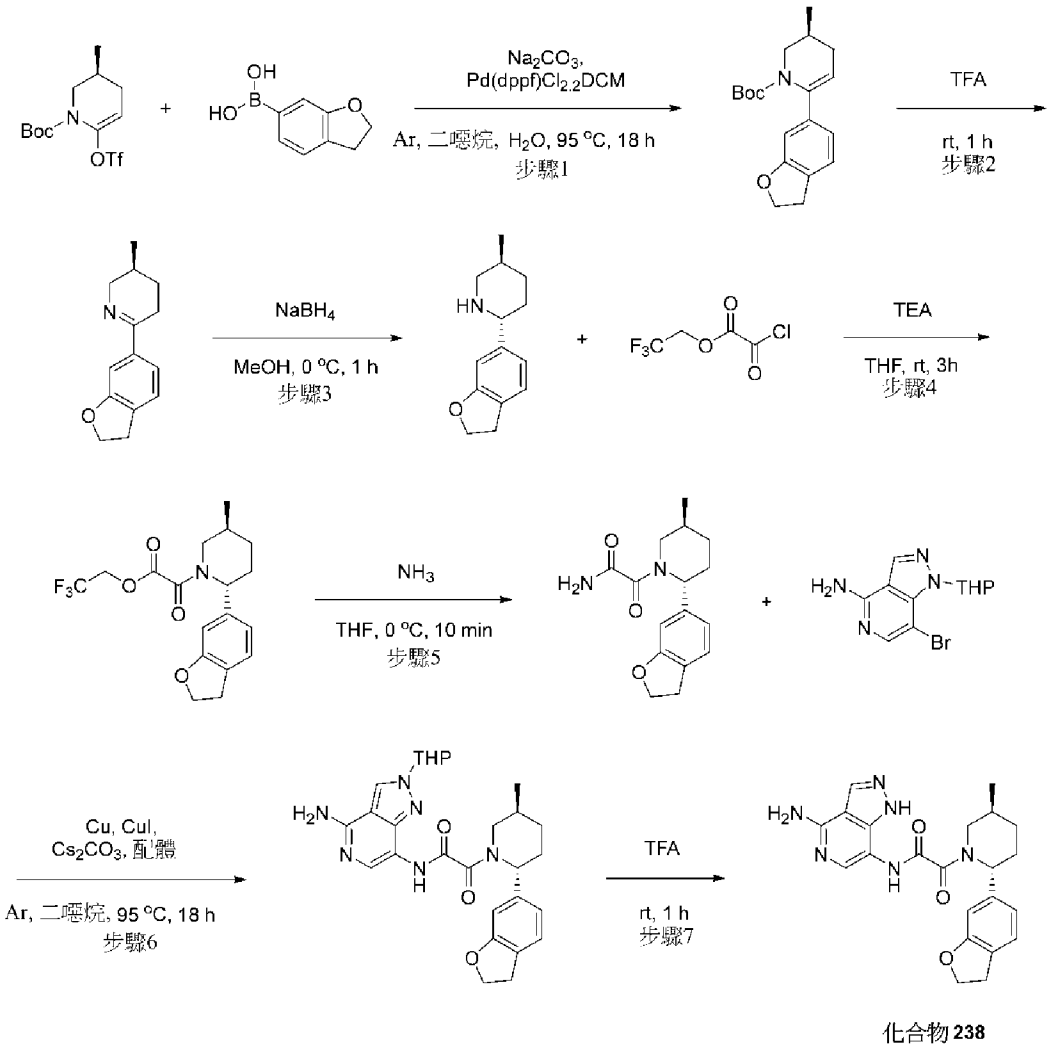
製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷:IPA: MeOH:DEA，70:15:15:0.05；流速：12 mL/min) = 25.583 min。

分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA): IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 29.567 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 – 1.07 (m, 6H), 1.13 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.70 (m, 3H), 1.75 – 1.97 (m, 1H), 2.36 – 2.46 (m, 2H), 2.69 – 3.11 (m, 1H), 3.17 – 3.28 (m, 2H), 3.59 – 4.34 (m, 1H), 5.17 – 5.70 (m, 1H), 6.35 – 6.58 (m, 3H), 6.62 – 6.89 (m, 2H), 7.08 – 7.18 (m, 1H), 7.46 – 7.79 (m, 1H), 8.09 – 8.20 (m, 1H), 9.57 – 10.73 (m, 1H), 12.51 – 13.52 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.2；實測值 436.2；Rt = 1.375 min。

實例 211. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 238)



化合物 238

步驟 1：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1822】　在氬氣氣氛下向 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.05 g，14.64 mmol)、2,3-二氫苯并呋喃-6-基硼酸(2 g，12.20 mmol)、碳酸鈉(3.88 g，36.59 mmol，1.53 mL)於二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (597.66 mg，731.86 μmol)。將所得混合物在 95°C 下攪拌 18 h 並冷卻。將有機層分離，蒸發，將殘餘物溶解於 MTBE (500 ml)中，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在*真空*中蒸發，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，粗製物)。

【1823】　粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.0；Rt = 1.362 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1824】 將 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，11.10 mmol)溶於三氟乙酸(20 g，175.40 mmol，13.42 mL)中。將反應混合物在 25°C下攪拌 1 h，蒸發並用水(100 mL)稀釋。將水溶液用 MTBE (2*50 mL)洗滌，將溶液之 pH 用 NaOH 調節至 8-9 並用 DCM (3*50 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.9 g，4.18 mmol，37.67%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 0.760 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1825】 在 0°C下將 $NaBH_4$ (158.15 mg，4.18 mmol，147.26 µL)分批添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.9 g，4.18 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用鹽水(5 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-哌啶(0.8 g，3.68 mmol，88.06%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 218.0；實測值 218.0；Rt = 0.696 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1826】 在 0°C下向 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-哌啶(0.8 g，3.68 mmol)及 TEA (1.86 g，18.41 mmol，2.57 mL)於 THF (40 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.75 g，9.20 mmol)。將所得混合物攪拌 3 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 372.0；實測值 372.0；Rt = 1.283 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1827】 在 10 min 期間在 0°C下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.3 g，3.50 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在*真空*中蒸發溶劑，得到粗產物(1.5 g)，藉由梯度層析($CHCl_3$ - ACN)純化該粗產物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.4 g，1.39 mmol，39.63%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 289.2；Rt = 0.948 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1828】 向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，520.22 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(200.96 mg，676.28 μmol)、銅(6.61 mg，104.04 μmol)、碘化銅(I)(59.45 mg，312.13 μmol，10.58 μL)、碳酸銫(203.40 mg，624.26 μmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(44.40 mg，312.13 μmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 95°C下加熱 18 h 並冷卻。過濾出無機沉澱並用 DCM (50 mL)洗滌，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(300 mg，粗製物)。

【1829】 該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 505.4；Rt = 1.008 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 238)之合成

【1830】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.29 g，574.74 μmol)溶解於三氟乙酸(8 g，70.16 mmol，5.37 mL)中，在 25°C下攪拌 1 h 並在*真空*中蒸發，得到粗產物(0.5 g)，藉由 HPLC 純化該粗產物：

1. 裝置(流動相，管柱)：系統 20 – 20 – 65% 0 – 1 – 5 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um

2.裝置(流動相，管柱)：系統 30 – 30 – 65% 0 – 1 – 5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um

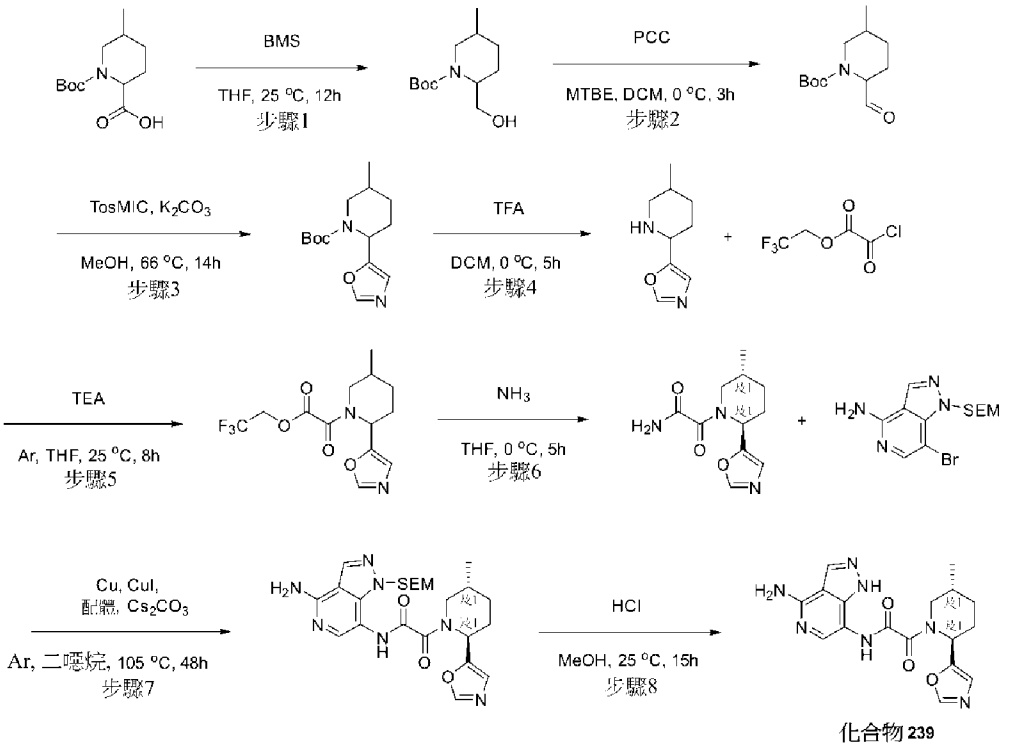
3. 裝置(流動相，管柱)：系統 5 – 5 – 45% 0 – 1 – 5 min H_2O/ACN/0.2%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um

獲得 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(27 mg，57.88 μmol，10.07%產率，HCO_2H)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.10 – 1.06 (m, 3H), 1.18 – 2.33 (m, 5H), 2.73 – 3.28 (m, 3H), 3.68 – 4.26 (m, 1H), 4.40 – 4.60 (m, 2H), 4.87 – 5.70 (m, 1H), 6.39 – 6.95 (m, 4H), 7.11 – 7.26 (m, 1H), 7.47 – 7.77 (m, 1H), 8.14 – 8.26 (m, 1H), 9.52 – 10.63 (m, 1H), 12.42 – 13.51 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 421.2；實測值 421.2；Rt = 2.539 min。

實例 212. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 239)



步驟 1：rac-(2S,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1831】　在 0°C下向經攪拌之 rac-(2S,5R)-1-三級丁氧基羰基-5-甲基-哌啶-2-羧酸(3 g，12.33 mmol)於 THF (101.75 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷二甲硫醚絡合物(1.41 g，18.50 mmol，1.75 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h，並逐滴添加甲醇(20 ml)。將所得混合物蒸發，溶於水(50 mL)中並用 DCM (3*50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 rac-(2S,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.8 g，12.21 mmol，99.02%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 174.2；實測值 174.2；Rt = 1.003 min。

步驟 2：2-甲醯基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1832】　向正經攪拌之 2-(羥基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.3 g，1.31 mmol)於 MTBE (100 mL)中之溶液中分批添加 PCC (564.00 mg，2.62 mmol)並將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h。將反應混合物倒入 MTBE (100 mL)中並透過矽膠墊過濾且在真空中濃縮，得到 2-甲醯基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.15 g，

659.92 μmol，50.44%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.16 (m, 3H), 1.46 (m, 9H), 1.60 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 9.48 (s, 1H)。

步驟 3：5-甲基-2-噁唑-5-基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1833】 在 r.t.下在氬氣下向 2-甲醯基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.3 g，5.72 mmol)及碳酸鉀 - 顆粒 (1.58 g，11.44 mmol，690.34 μL)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 TosMIC (1.34 g，6.86 mmol)。然後將反應混合物在 66°C下攪拌 14 h。將所得混合物蒸發，溶於水(60 mL)中並用 MTBE (40 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 5-甲基-2-噁唑-5-基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.5 g，1.88 mmol，32.82%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 267.4；實測值 267.4；Rt = 3.722 min。

步驟 4：5-(5-甲基-2-哌啶基)噁唑之合成

【1834】 將三氟乙酸(256.86 mg，2.25 mmol，173.56 μL)添加到 5-甲基-2-噁唑-5-基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.6 g，2.25 mmol)於二氯甲烷中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 5 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於 20% K_2CO_3 水溶液(30 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 5-(5-甲基-2-哌啶基)噁唑(0.15 g，902.42 μmol，40.06%產率)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 168.2；實測值 168.2；Rt = 0.788 min。

步驟 5：2-(5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1835】 在 0°C下在氬氣下向 5-(5-甲基-2-哌啶基)噁唑(0.15 g，902.42 μmol)及 TEA (136.97 mg，1.35 mmol，188.67 μL)於 THF (14.81 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(206.30 mg，1.08 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 8 h，然後在真空中蒸發，得到 2-(5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.17 g，530.81 μmol，58.82%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 321.2；實測值 321.2；Rt = 3.252 min。

步驟 6：2-(5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1836】 將 2-(5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.6 g，1.87 mmol)溶解於 THF (30 mL)中並吹入銨(675.94 mg，39.69 mmol)。將所得溶液在 0℃下攪拌 5 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 mL*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發，得到 2-(5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.34 g，1.43 mmol，76.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 238.2；實測值 238.2；Rt = 1.985 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1837】 將 2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(280 mg，1.18 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(445.66 mg，1.30 mmol)、銅(4.46 mg，70.12 μmol)、碘化銅(I)(120 mg，630.09 μmol，21.35 μL)、碳酸銫(600 mg，1.84 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(120 mg，843.64 μmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻，用 DMSO (1 mL)稀釋並提交至反相 HPLC (管柱：XBridge C18 OBD 100x19 mm 5 um；流動相：45-80% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)，得到呈淡棕色膠狀物之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(90 mg，180.13 μmol，15.26%產率)，其用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 500.2；實測值 500.2；Rt = 3.225 min。

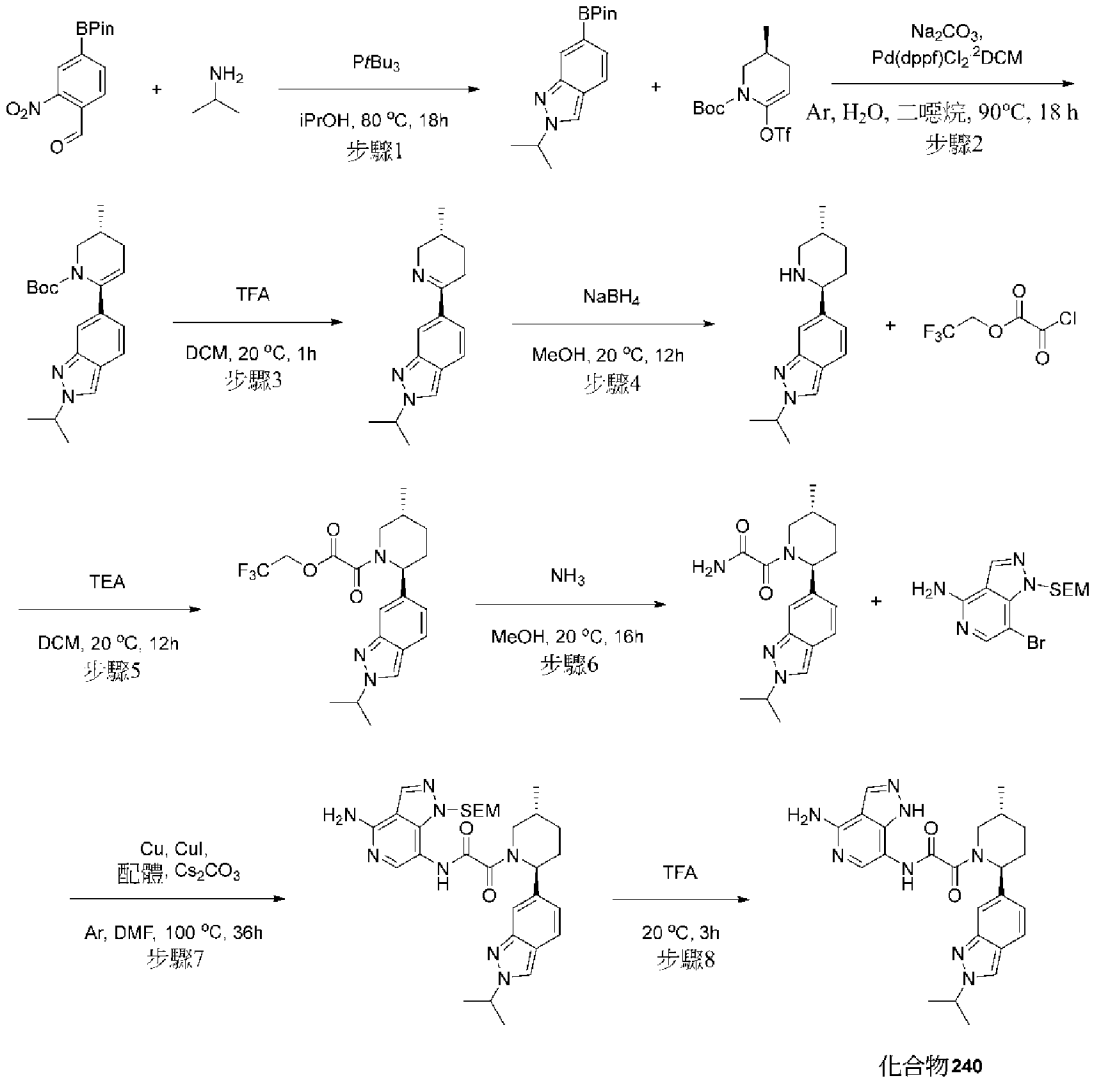
步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 239)之合成

【1838】 在 25℃下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.15 g，12.01 mmol，3.00 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(90 mg，180.13 μmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 15 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：0-0-30% 0-1-6 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到呈淡黃色固體之化合物 239 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-噁唑-5-基-1-哌啶基]乙醯胺(40 mg，96.29 μmol，53.46%產率，HCOOH)。藉由掌性 HPLC 分離順式/反式-異構物之嘗試係不成功的。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.65 – 1.01 (m, 3H), 1.20 – 1.38 (m, 1H), 1.55 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 2.04 (m, 1H), 2.14 – 2.26 (m, 1H), 2.60 – 2.95 (m, 1H), 3.54 – 3.89 (m, 1H), 3.91 – 4.61 (m, 1H), 4.94 – 5.82 (m, 1H), 6.76 – 7.14 (m, 2H), 7.15 – 7.23 (m, 1H), 7.36 – 7.77 (m, 1H), 8.14 – 8.30 (m, 1H), 8.31 – 8.39 (m, 1H), 9.57 – 10.67 (m, 1H), 12.61 – 13.63 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 370.2；實測值 370.2；Rt = 1.622 min。

實例 213. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 240)



化合物240

步驟 1：2-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1839】 將 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛(5 g，18.05 mmol)及丙-2-胺(2.13 g，36.09 mmol，3.09 mL)溶解於 i-PrOH (50 mL)中並將所得溶液在密封管中在 80°C下加熱 2 h。將反應混合物冷卻至 RT 並添加三-正丁基膦 95% (10.95 g，54.14 mmol，13.36 mL)，然後將所得混合物在密封管中在 80°C下加熱隔夜。將反應混合物在真空上濃縮。藉由 FCC (於己烷中之 MTBE 16%至 50%)純化粗產物。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1.3 g，4.54 mmol，25.17%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 287.2；實測值 287.2；Rt = 1.380 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁

酯之合成

【1840】 在氬氣下將 2-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1.3 g，4.54 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.73 g，5.00 mmol)、碳酸鈉(962.94 mg，9.09 mmol，380.31 μL)及 Pd(dppf)Cl2 • DCM (185.49 mg，227.13 μmol)混合於二噁烷(10 mL) + 水(3 mL)中，並然後在小瓶中在 90°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾出固體，將濾液用 EA 稀釋，將有機層分離並將水層用額外 EA 萃取，將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空上濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.51 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 354.2；實測值 354.2；Rt = 1.297 min。

步驟 3：2-異丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1841】 將 rac-(3S)-6-(2-異丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.51 g，7.06 mmol)溶解於 DCM (10 mL)及 TFA (10 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空上濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於水中並用 MTBE 萃取(3 次)，此後將水層用 NaOH 鹼化並用 DCM 萃取(3 次)，將經合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。該反應係成功的。獲得呈棕色固體之 2-異丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.35 g，1.37 mmol，19.41%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 256.2；實測值 256.2；Rt = 0.752 min。

步驟 4：2-異丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1842】 向正經攪拌之 2-異丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.35 g，1.37 mmol)於 MeOH (8 mL)中之懸浮液中分批添加硼氫化鈉(103.71 mg，2.74 mmol，96.56 μL)。將所得混合物在 20°C下攪拌 12 h。在減壓下去除溶

劑並將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-異丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.3 g，1.17 mmol，85.04%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 258.2；實測值 258.4；Rt = 0.641 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1843】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(244.26 mg，1.28 mmol，232.63 μL)逐滴添加到 2-異丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.3 g，1.17 mmol)及 TEA (135.64 mg，1.34 mmol，186.83 μL)於 DCM (10.77 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 12 h。將反應混合物用 Na_2CO_3、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.34 g，826.41 μmol，70.90%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 412.2；Rt = 1.216 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1844】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.34 g，826.41 μmol)溶解於 MeOH(NH_3) (10 mL)中，並在 20°C下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.18 g，548.10 μmol，66.32%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 329.1；實測值 329.1；Rt = 1.172 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1845】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.18 g，548.10 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(225.79 mg，657.72 μmol)、碘化銅(I)(20.88 mg，109.62 μmol，3.71 μL)、碳酸銫(357.16 mg，1.10 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(93.55 mg，657.72 μmol)混合於 DMF (5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 30-60%水– MeCN + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min MeCN+FA；管柱 SunFire 19*100 mm)。反應係成功的。獲得呈棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.021 g，35.55 μmol，6.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 591.2；實測值 591.2；Rt = 1.396 min。

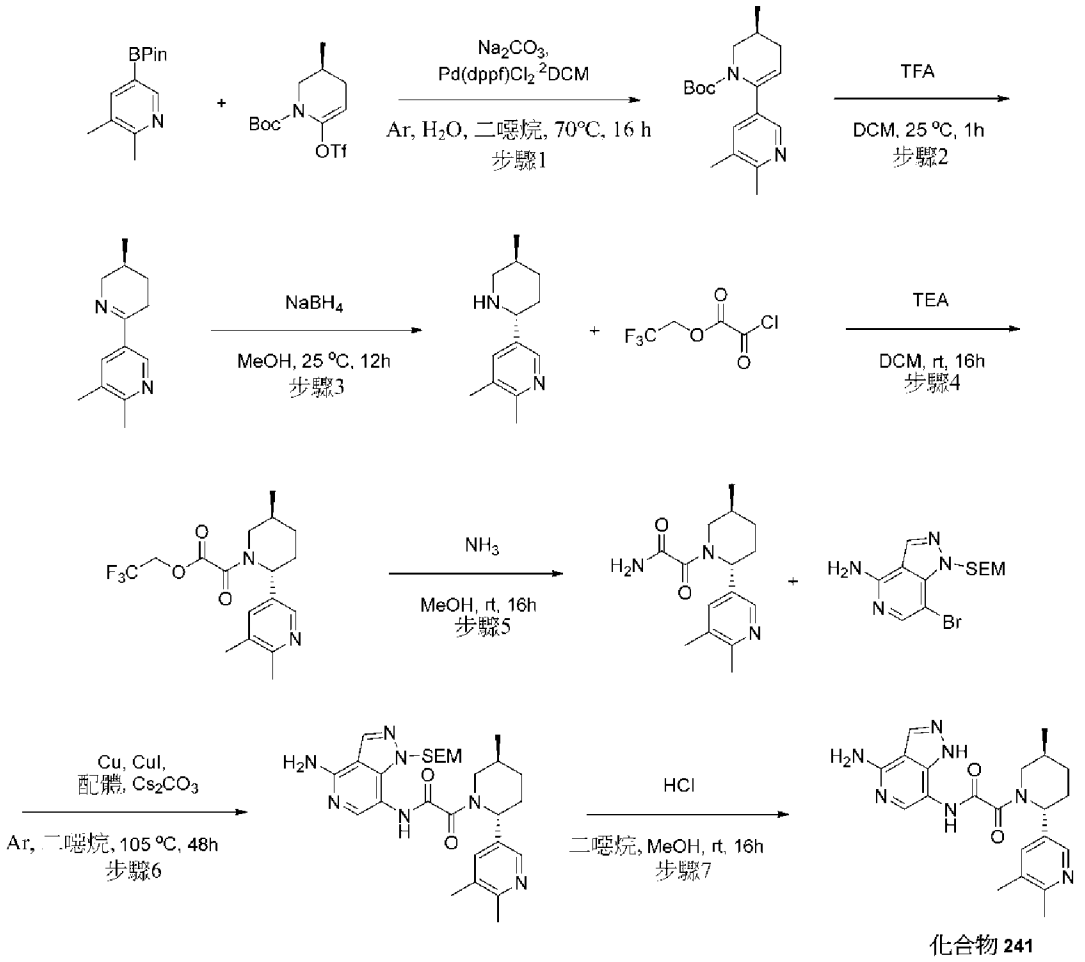
步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 240)之合成

【1846】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.021 g，35.55 μmol)溶解於 TFA (121.59 mg，1.07 mmol，82.16 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 0-90%水– 甲醇 + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min 甲醇+FA 管柱 SunFire 19*100 mm)。該反應係成功的。獲得呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.005 g，9.87 μmol，27.77%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.92 – 1.08 (m, 3H), 1.28 – 1.43 (m, 1H), 1.45 – 1.51 (m, 1H), 1.51 – 1.56 (m, 6H), 1.63 – 1.86 (m, 1H), 1.87 – 2.14 (m, 1H), 2.17 – 2.35 (m, 1H), 2.79 – 3.14 (m, 1H), 3.44 – 4.16 (m, 1H), 4.73 – 5.11 (m, 1H), 5.34 – 5.73 (m, 1H), 6.62 – 6.94 (m, 2H), 6.94 – 7.12 (m, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 1H), 7.63 – 7.69 (m, 1H), 7.72 – 8.13 (m, 1H), 8.14 – 8.22 (m, 1H), 8.32 – 8.39 (m, 1H), 9.41 – 10.73 (m, 1H), 12.68 – 13.30 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 461.2；實測值 461.2；Rt = 0.705 min。

實例 214.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 241)



化合物 241

步驟 1：rac-(3S)-6-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1847】　將 2,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(3 g，12.87

mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.44 g，12.87 mmol)及碳酸鈉(4.09 g，38.61 mmol，1.62 mL)添加到二噁烷(29.32 mL)及水(9.77 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (525.48 mg，643.46 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 70℃下攪拌 16 h，然後冷卻並過濾。將濾餅用 1,4-二噁烷(2*20 mL)洗滌並丟棄。在真空中蒸發濾液，得到 rac-(3S)-6-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.8 g，12.57 mmol，97.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 303.2；Rt = 1.122 min。

步驟 2：2,3-二甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1848】 將 rac-(3S)-6-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.8 g，12.57 mmol)於 DCM (25.48 mL)與 TFA (21.49 g，188.49 mmol，14.52 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 1 h，並然後在真空中蒸發。將水(50 mL)添加到殘餘物中並過濾掉，然後將 pH 用氫氧化鈉 10%水溶液調節至 10。將所得混合物用二氯甲烷(2*30 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈棕色油狀物之 2,3-二甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.6 g，7.91 mmol，62.94%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 203.2；實測值 203.2；Rt = 0.460 min。

步驟 3：2,3-二甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1849】 在 0℃下向經攪拌之 2,3-二甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.6 g，7.91 mmol)於 MeOH (19.44 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(598.46 mg，15.82 mmol，557.22 μL)。將所得反應混合物在 25℃下攪拌 12 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，然後用水 20mL 及 50 ml EtOAc 淬滅。將經合併之有機相用鹽水 20 mL 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得 2,3-二甲基-5-

[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(0.46 g，2.25 mmol，28.47%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 205.2；實測值 205.2；Rt = 0.515 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1850】 將 2,3-二甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(0.46 g，2.25 mmol)溶解於 DCM (19.53 mL)中並添加 TEA (341.74 mg，3.38 mmol，470.72 μL)。將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(514.70 mg，2.70 mmol)。將反應物在 rt 下攪拌隔夜。此後，添加水(50 mL)並將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.69 g，1.93 mmol，85.52%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 359.2；Rt = 0.732 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1851】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.69 g，1.93 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (1.93 mmol，20 mL)中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將其在真空中蒸發並進行 HPLC (2-10 min 50-70% MeOH+NH_3；流速：30 mL/min)，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，1.82 mmol，94.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 276.2；實測值 276.2；Rt = 0.695 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1852】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(274.29

mg，799.00 μmol)、2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，726.36 μmol)、碳酸銫(354.99 mg，1.09 mmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(82.66 mg，581.09 μmol)及 CuI (83.00 mg，435.82 μmol，14.77 μL)與幾 mg Cu (2.31 mg，36.32 μmol)於二噁烷(3.99 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19 mm，5 um；流動相：30-70% 2-10 min MeOH，流速：30 mL/min)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(73.9 mg，137.43 μmol，18.92%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 538.2；實測值 538.2；Rt = 0.945 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 241)之合成

【1853】　將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(73.9 mg，137.43 μmol)溶解於 MeOH (2 mL)中並添加二噁烷/HCl (137.43 μmol，2 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 16 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19 mm，5 um；流動相：10-30% 2-10 min MeCN+FA，流速：30 mK/min)。此後，對粗製物 33.9 mg 進行掌性分離(管柱：Chiralpak AD-H (250*20，5 mkm)；己烷-IPA-MeOH，50-25-25；流速：12 mL/min；RT = 24.24 min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(21.22 mg，46.79 μmol，34.05%產率，HCOOH)

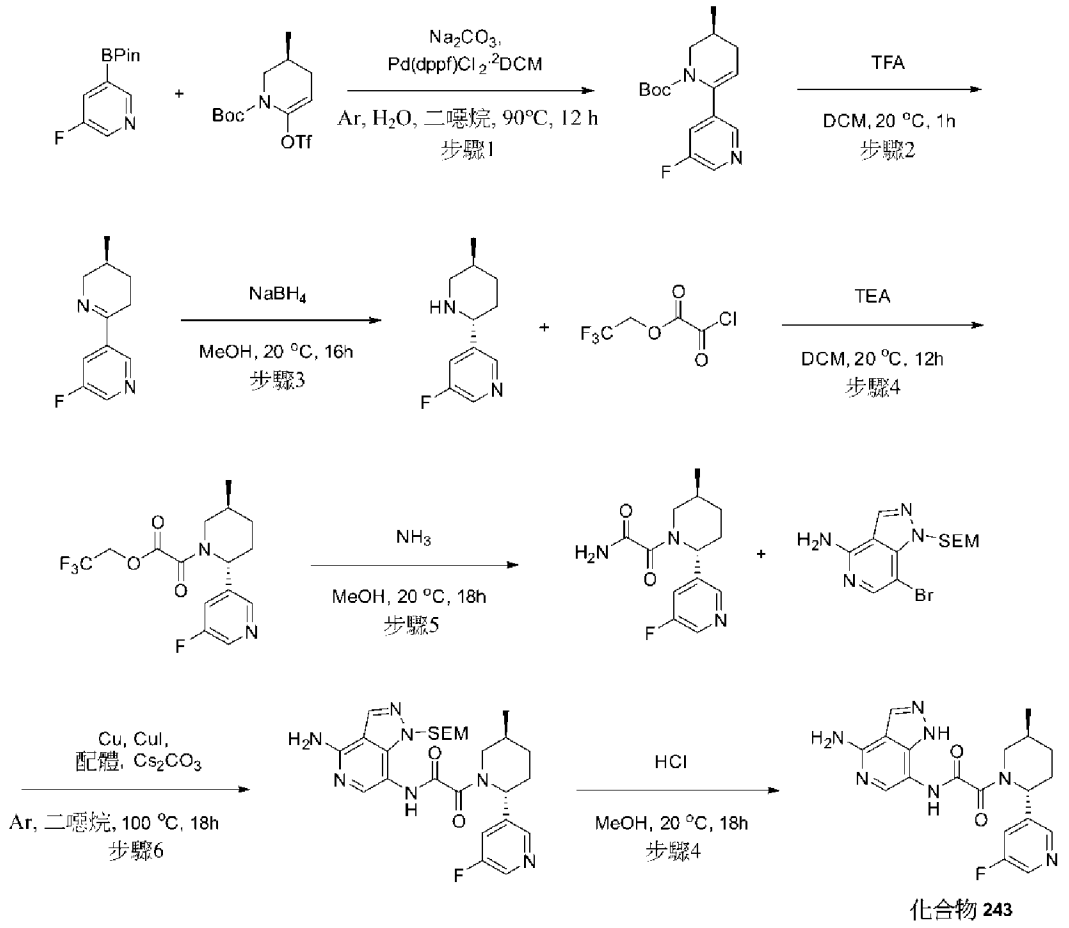
在分析條件(管柱：AD-H，己烷(0.1% EDA)-IPA-MeOH，50-25-25，0.6 ml/min 作為流動相)下化合物 241 之保留時間 20.15 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.88 – 1.05 (m, 3H), 1.29 – 1.42 (m, 1H), 1.56 – 1.83 (m,

1H), 1.84 – 1.98 (m, 1H), 1.99 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.29 (m, 3H), 2.36 – 2.43 (m, 3H), 2.73 – 3.25 (m, 1H), 3.73 – 4.11 (m, 1H), 4.96 – 5.65 (m, 1H), 6.52 – 6.89 (m, 2H), 7.42 – 7.55 (m, 1H), 7.60 – 7.86 (m, 1H), 8.12 – 8.27 (m, 2H), 9.42 – 10.60 (m, 1H), 12.37 – 13.38 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 408.2；實測值 408.2；Rt = 1.449 min。

實例 215. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 243)



化合物 **243**

步驟 1：rac-(3S)-6-(5-氟-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1854】 在氬氣下將 3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(2 g，8.97 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.41 g，9.86 mmol)、碳酸鈉(1.90 g，17.93 mmol，750.68 μL)及 $Pd(dppf)Cl_2$ •

DCM (366.12 mg，448.33 μmol)混合於二噁烷(20 mL) + 水(5 mL)中，並然後在小瓶中在 90°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾出固體，將濾液用 EA 稀釋，將有機層分離並將水層用額外 EA 萃取，將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 rac-(3S)-6-(5-氟-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.16 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 293.2；實測值 293.2；Rt = 1.195 min。

步驟 2：3-氟-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1855】 將 rac-(3S)-6-(5-氟-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.16 g，14.23 mmol)溶解於 TFA (12 mL)及 DCM (12 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空上濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於水中並用 MTBE 萃取(3 次)，此後將水層用 NaOH 鹼化並用 DCM 萃取(3 次)，將經合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。該反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 3-氟-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.6 g，8.32 mmol，58.49%產率)。

步驟 3：3-氟-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1856】 向正經攪拌之 3-氟-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.6 g，8.32 mmol)於 MeOH (30 mL)中之懸浮液中分批添加硼氫化鈉(629.78 mg，16.65 mmol，586.39 μL)。將所得混合物在 20°C下攪拌 12 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈紅色油狀物之 3-氟-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.2 g，6.18 mmol，74.22%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 195.2；實測值 195.2；Rt = 0.654 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1857】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.29 g，6.80 mmol)逐滴添加到 3-氟-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.2 g，6.18 mmol)及 TEA (781.40 mg，7.72 mmol，1.08 mL)於 DCM (35 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 12 h。將反應混合物用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2 g，5.74 mmol，92.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 349.2；實測值 349.2；Rt = 1.264 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1858】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2 g，5.74 mmol)溶解於 MeOH/NH_3 (35 mL)中並在 20°C下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈橙色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(2 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 266.2；實測值 266.2；Rt = 0.947 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1859】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(380 mg，1.11 mmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(293.65 mg，1.11 mmol)、Cu (7.46 mg，117.33 μmol)、CuI (63.24 mg，332.08 μmol，11.25 μL)、碳酸銫(540.99 mg，1.66 mmol，236.24 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環

已烷-1,2-二胺(47.23 mg，332.08 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，用 Ar 吹掃 5 分鐘並然後在密封管中在 100℃下加熱 18 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發二噁烷。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5 um 130A；40-40-70% 0-1-6 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(204 mg，386.61 μmol，34.93%產率)(順式/反式之混合物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 528.4；實測值 528.4；Rt = 1.270 min。

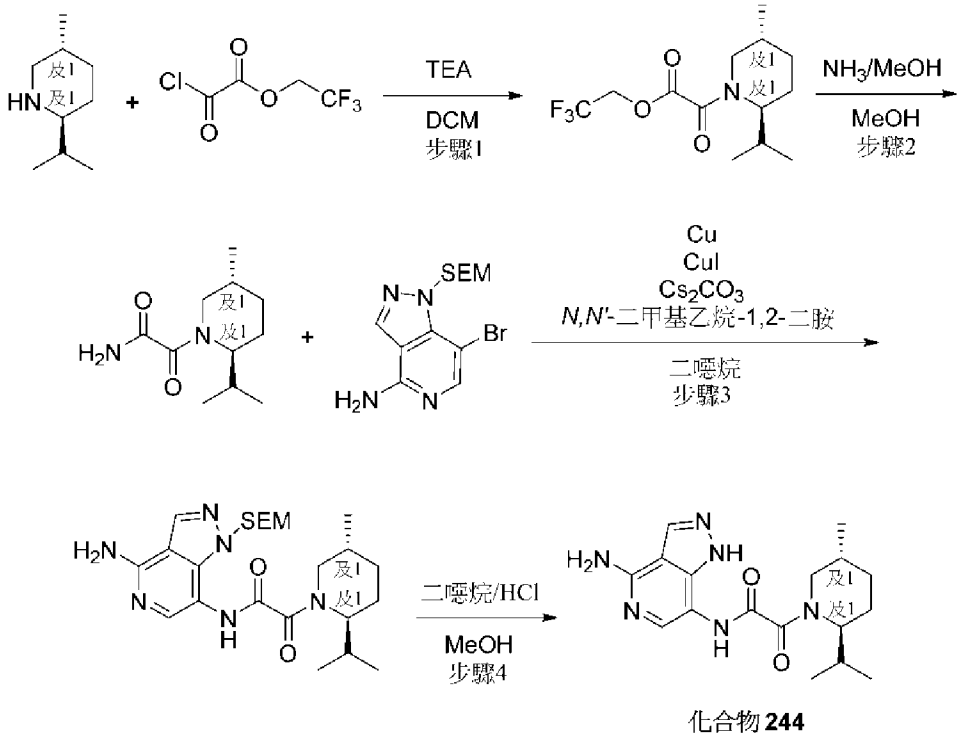
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 243)之合成

【1860】 在 21℃下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(204 mg，386.61 μmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(2.11 g，5.80 mmol，2.64 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：YMC Triart C18 100x20 mm，5 um；10-50% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到化合物 243 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(55 mg，138.40 μmol，35.80%產率)及 25 mg 具有 24% 順式雜質之粗製物流份。

^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.82 – 1.09 (m, 3H), 1.29 – 1.46 (m, 1H), 1.55 – 1.97 (m, 2H), 2.01 – 2.31 (m, 2H), 2.69 – 3.17 (m, 1H), 3.72 – 4.16 (m, 1H), 5.10 – 5.73 (m, 1H), 6.63 – 6.87 (m, 2H), 7.47 – 8.22 (m, 3H), 8.30 – 8.57 (m, 2H), 9.63 – 10.61 (m, 1H), 12.61 – 13.35 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 398.2；實測值 398.2；Rt = 1.708 min。

實例 216.　*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 244)



化合物 **244**

步驟 1：*rac*-2-((*2R,5S*)-2-*異*丙基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1861】　將 *rac*-(*2S,5R*)-2-*異丙基*-5-甲基-哌啶(1.2 g，6.75 mmol，HCl)溶解於 DCM (16.71 mL)中並添加 TEA (2.39 g，23.63 mmol，3.29 mL)。然後將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.29 g，6.75 mmol)。將反應物在 rt 下攪拌隔夜。此後，添加水(50 ml)並將有機層用鹽水(20ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，3.39 mmol，50.15%產率)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 295.2；實測值 296.2；Rt = 1.207 min。

步驟 2：*rac*-2-((*2R,5S*)-2-*異*丙基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1862】　將 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，3.39 mmol)溶解於 MeOH/NH_3 (15 mL)中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將

其在真空中蒸發，得到 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.6 g，2.83 mmol，83.46%產率)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 212.2；實測值 213.2；Rt = 1.086 min。

步驟 3：*rac-N*-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-((*2R,5S*)-2-*異*丙基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【1863】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-4-胺(533.65 mg，1.55 mmol)、2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，1.41 mmol)、碳酸銫(690.66 mg，2.12 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(160.81 mg，1.13 mmol)及 CuI (161.48 mg，847.91 μmol，28.73 μL)與幾 mg Cu (4.49 mg，70.66 μmol)於二噁烷(4.97 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：30-70% 2-10 min MeCN，流速：30ml/min)，得到 *N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(75.8 mg，159.69 μmol，11.30%產率)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 474.2；實測值 475.2；Rt = 1.187 min。

步驟 4：*N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-(*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 244)之合成

【1864】 *將 N*-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-異丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(75.8 mg，159.69 μmol)溶解於 MeOH (2 mL)中並添加二噁烷/HCl (159.69 μmol，2 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 16 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19mm，5um；流動相：0-50% 2-10 min MeCN+FA，流速：30ml/min)，得到 *N*-(4-胺基-*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5R*)-2-*異*丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯

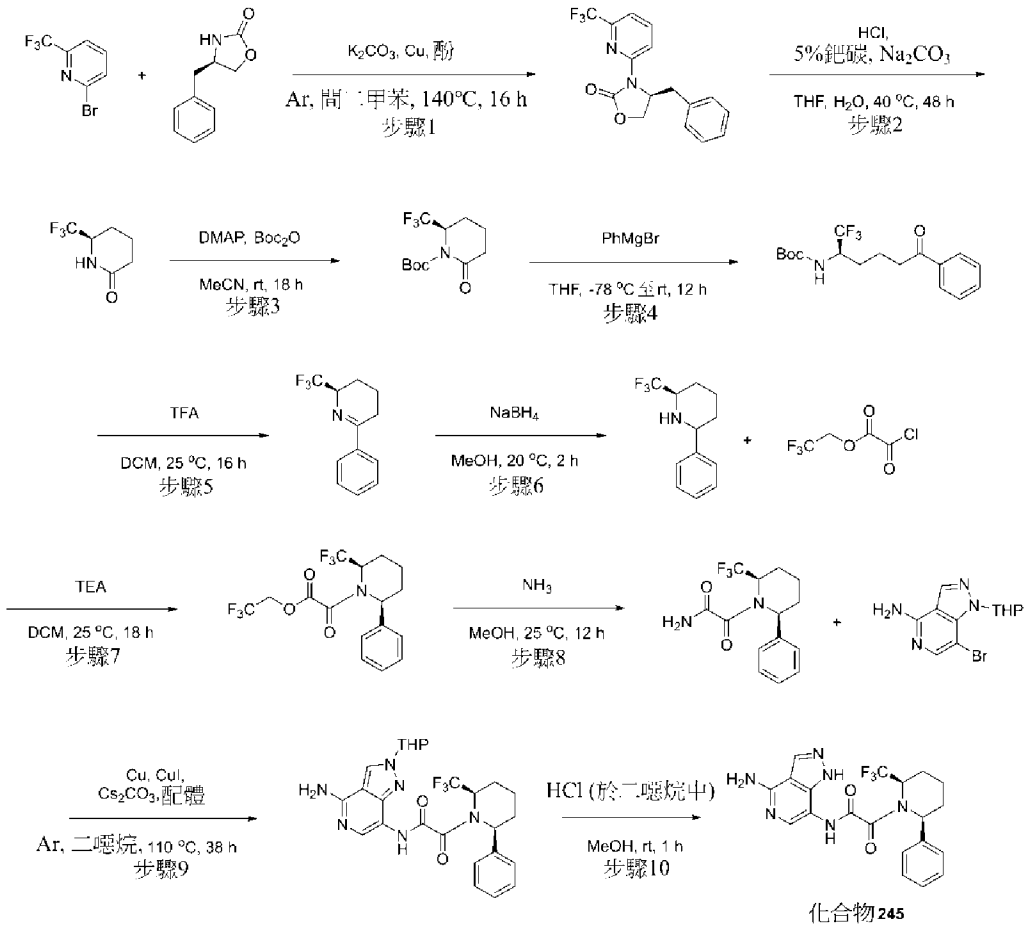
胺(26.4 mg，67.62 μmol，42.34%產率，HCOOH)。

化合物 244：

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.23 – 0.82 (m, 3H), 0.82 – 1.02 (m, 6H), 1.17 – 1.47 (m, 1H), 1.51 – 1.91 (m, 3H), 1.94 – 2.26 (m, 1H), 2.89 – 3.09 (m, 1H), 3.30 – 3.31 (m, 1H), 3.59 – 3.67 (m, 1H), 3.90 – 4.13 (m, 1H), 6.61 – 7.51 (m, 2H), 7.72 – 8.18 (m, 2H), 9.27 – 10.49 (m, 1H), 12.40 – 13.45 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 344.2；實測值 345.2；Rt = 2.566 min。

實例 217.　N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 245)



步驟 1：rac-(4R)-4-苄基-3-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]噁唑啶-2-酮之合成

【1865】　向經烘箱乾燥之 Schlenk 管中裝入 2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(10 g，44.25 mmol)、rac-(4R)-4-苄基噁唑啶-2-酮(7.84 g，44.25 mmol)、碳酸鉀(7.95 g，57.52

mmol，3.47 mL)、CuI (842.72 mg，4.42 mmol，149.95 μL)及 1,10-菲咯啉(1.20 g，6.64 mmol)並置於氬氣氣氛下。將無水甲苯(0.5 M)添加到固體中並將混合物在 140°C下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，透過矽膠墊過濾反應混合物並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(MTBE /己烷 0%至 100%)純化殘餘物，獲得 rac-(4R)-4-苄基-3-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]噁唑啶-2-酮(9.8 g，30.41 mmol，68.72%產率)。

步驟 2：rac-(6S)-6-(三氟甲基)哌啶-2-酮之合成

【1866】 向高壓釜中裝入 rac-(4R)-4-苄基-3-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]噁唑啶-2-酮(9.8 g，30.41 mmol)及 5%活性碳糊鈀 5R437 (6.47 g，3.04 mmol，5%純度)。向其中添加 THF (125 mL)及水(125 mL)，隨後添加鹽酸 ACS 級 36-38% (7.39 g，72.98 mmol，6.37 mL，36%純度)。將高壓釜用氫氣加壓且減壓三次，之後最終氫氣壓力設定為 50 atm。將反應混合物在 50 atm 下在 40°C下攪拌 48 h。將高壓釜冷卻至室溫並小心減壓。將反應混合物小心倒入到碳酸鈉(12.89 g，121.63 mmol，5.09 mL)上並過濾所得混合物。將濾餅用 THF (150 mL)沖洗並在真空中濃縮濾液。將殘餘物再溶解於水(75 mL)中並用 DCM (2*100 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在減壓(1 托)下蒸餾殘餘物，獲得 rac-(6S)-6-(三氟甲基)哌啶-2-酮(845 mg，5.06 mmol，16.63%產率)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.74 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)。

步驟 3：rac-(6S)-2-側氧基-6-(三氟甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1867】 將 rac-(6S)-6-(三氟甲基)哌啶-2-酮(0.845 g，5.06 mmol)溶解於乙腈(13 mL)中並向其中添加 DMAP (61.77 mg，505.60 μmol)。逐滴添加二碳酸二三級丁酯(1.21 g，5.56 mmol，1.28 mL)並將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物溶解於 DCM (50 mL)中。將所得溶液用 10%檸檬酸水溶液(35 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(6S)-2-側氧

基-6-(三氟甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.06 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 168.2；實測值 168.2；Rt = 1.310 min。

步驟 4：N-[rac-(1S)-5-側氧基-5-苯基-1-(三氟甲基)戊基]胺甲酸三級丁酯之合成

【1868】 在攪拌下向乾燥 2 頸燒瓶中添加 THF (15 mL)及 rac-(6S)-2-側氧基-6-(三氟甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.06 g，3.97 mmol)並將溶液冷卻至-78°C。在 1 小時內將苯基溴化鎂(6.23 g，5.16 mmol，6.36 mL，15%純度)添加到 t-Boc-內醯胺中，保持內部溫度低於-70°C。將溶液升溫至 rt 並攪拌 12 h。添加 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)。將水層用 DCM 萃取(3 x 10 mL)並將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。獲得呈淡黃色油狀物之 N-[rac-(1S)-5-側氧基-5-苯基-1-(三氟甲基)戊基]胺甲酸三級丁酯(0.96 g，粗製物)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 246.0；實測值 246.0；Rt = 1.311 min。

步驟 5：rac-(2S)-6-苯基-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1869】 將三氟乙酸(4.75 g，41.70 mmol，3.21 mL)添加到 N-[rac-(1S)-5-側氧基-5-苯基-1-(三氟甲基)戊基]胺甲酸三級丁酯(0.96 g，2.78 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物分配於 20% K_2CO_3 水溶液(30 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(2S)-6-苯基-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶(0.43 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 228.0；實測值 228.0；Rt = 1.296 min。

步驟 6：rac-(6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)哌啶之合成

【1870】 將 rac-(2S)-6-苯基-2-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶(430 mg，1.89 mmol)溶解於甲醇(10.06 mL)中並分批添加硼氫化鈉(107.39 mg，2.84 mmol，99.99 μL)。在添加完成後，將反應混合物攪拌 3 h。將水(5 mL)添加到反應混合物中並將所

得混合物在真空中濃縮。將水(10 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物用 DCM (2*10 mL)萃取。將經合併之有機層在真空中濃縮。所得粗產物用水(20 mL)稀釋並用 $NaHSO_4$ 酸化至 pH 3，將所得混合物用 DCM (2x20 mL)洗滌。將水溶液用碳酸鉀鹼化至 pH 9 並用 DCM (2x20 mL)萃取。將有機相分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得 rac-(6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)哌啶(120 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 230.0；實測值 230.0；Rt = 0.836 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1871】 將 rac-(6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)哌啶(120 mg，523.47 μmol)及三乙胺(63.56 mg，628.16 μmol，87.55 μL)溶解於 DCM (1.95 mL)中並將所得溶液 在冰/甲醇浴中冷卻至 25℃。在 25℃下逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(109.70 mg，575.81 μmol，74.62 μL)於 DCM (975.13 μL)中之溶液並使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將水(5 mL)添加到殘餘物中並將有機層分離。將水層用 DCM (15 mL)萃取並將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(170 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 384.0；實測值 384.0；Rt = 1.451 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1872】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(170 mg，443.53 μmol)於甲醇/ NH3 (7N) (2 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 12 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(121 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 301.0；實測值 301.0；Rt = 1.246 min。

步驟 9：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-

(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1873】 向 8 ml 小瓶中裝入 2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(130 mg，432.94 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(141.51 mg，476.23 μmol)、銅(1.38 mg，21.65 μmol)、碘化銅(I)(41.23 mg，216.47 μmol，7.34 μL)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(46.19 mg，324.70 μmol)、碳酸銫(282.12 mg，865.87 μmol)及二噁烷(3 mL)並將所得混合物用氬氣吹掃 5 min。將小瓶密封並在 110°C下加熱 38 h。將反應混合物冷卻，用 MeOH (5 mL)稀釋，並過濾。將濾液在真空中濃縮。藉由 HPLC (0 – 2 – 10 min 43 – 50 – 70% H_2O/MeOH/0.1NH_4OH，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL MeOH；管柱：Chromatorex SMB100-5T C18 100*19 mm，5 μM)純化殘餘物，獲得 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(32 mg，61.95 μmol，14.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 517.2；實測值 517.2；Rt = 1.194 min。

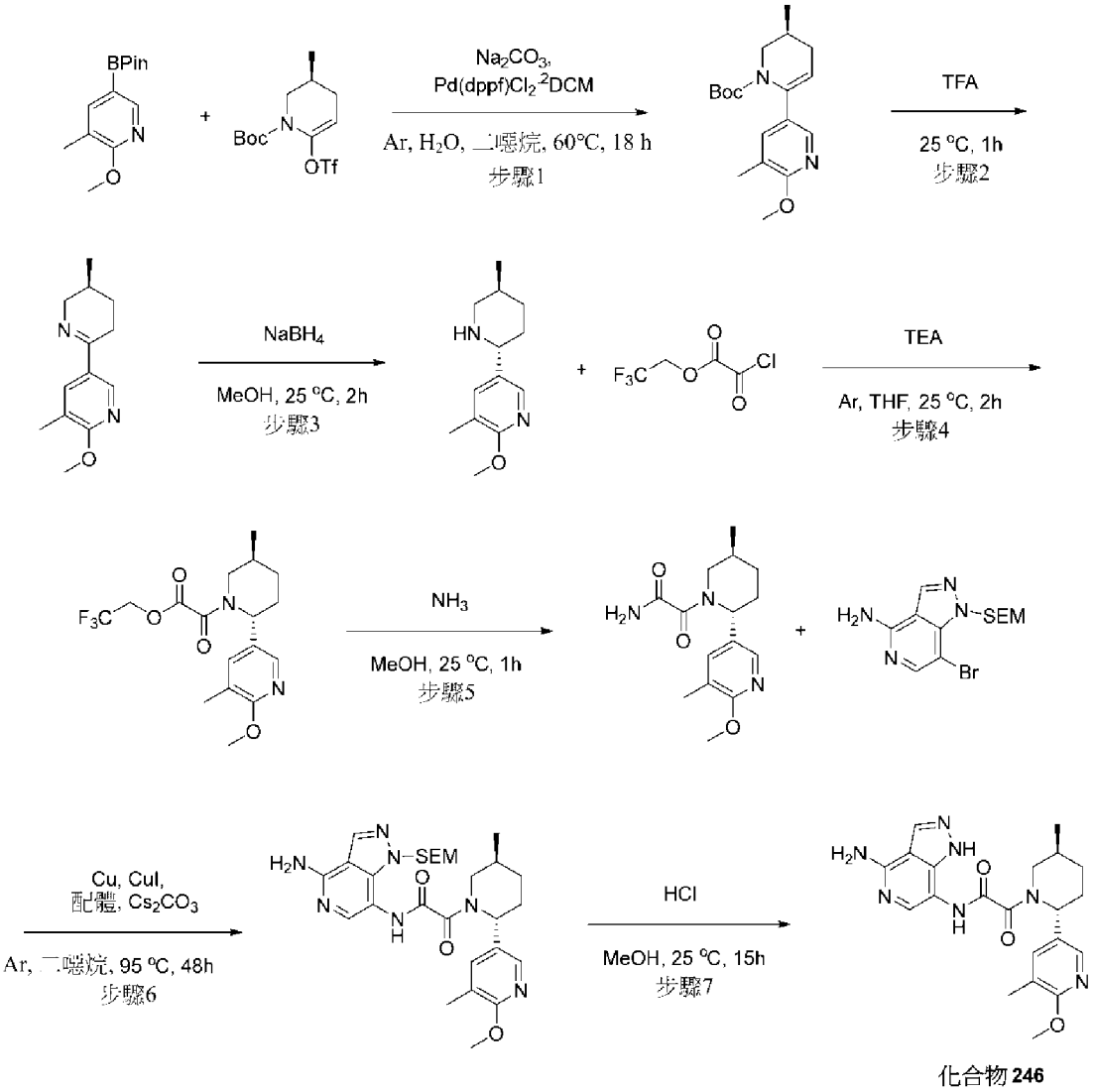
步驟 10：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 245)之合成

【1874】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(32 mg，61.95 μmol)溶解於甲醇(1 mL)中並添加二噁烷/ HCl (1 mL)。將所得溶液攪拌 1 h 並將反應混合物在真空中濃縮。藉由 HPLC (0 – 2 – 10 min 0 – 85% H_2O/ACN/0.1FA；流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL ACN)，管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)純化殘餘物，獲得 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(9.1 mg，19.02 μmol，30.70%產率，HCOOH)及 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6S)-2-苯基-6-(三氟甲基)-1-哌啶基]乙醯胺(4.7 mg，9.82 μmol，15.86%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.57 – 1.71 (m, 1H), 1.73 – 1.84 (m, 1H), 1.87 – 2.11 (m, 3H), 2.83 – 3.17 (m, 1H), 5.11 – 5.48 (m, 1H), 5.48 – 5.84 (m, 1H), 6.62 – 6.90 (m, 2H), 7.19 – 7.24 (m, 1H), 7.25 – 7.36 (m, 3H), 7.38 – 7.47 (m, 1H), 7.49 – 7.74 (m, 1H), 8.14 – 8.26 (m, 1H), 10.44 – 10.83 (m, 1H), 12.46 – 12.95 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 433.0；實測值 433.0；Rt = 1.051 min。

實例 218. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 246)



化合物 **246**

步驟 1：rac-(3S)-6-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1875】 將碳酸鈉(2.32 g，21.90 mmol，916.56 μL)添加到 rac-(3S)-3-甲基-6-

(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.78 g，10.95 mmol)及 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(3 g，12.04 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(8 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (894.05 mg，1.09 mmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 95°C下攪拌 14 h。傾析反應溶液並在減壓下濃縮，得到粗產物，將該粗產物用 MTBE (200 mL)稀釋。將所得渾濁溶液自油狀殘餘物中傾析。在真空中蒸發 MTBE，得到 rac-(3S)-6-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，9.42 mmol，86.06%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 319.2；實測值 319.4；Rt = 1.396 min。

步驟 2：2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1876】 將 rac-(3S)-6-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，9.42 mmol)用三氟乙酸(44.40 g，389.40 mmol，30 mL)稀釋。將所得混合物在 25°C下攪拌 2 h。在真空中蒸發 TFA。將殘餘物用水(150 mL)稀釋。自油狀殘餘物傾析所得混濁溶液，然後用 $NaHCO_3$ 鹼化。將產物用 DCM (3*50 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 DCM，得到 2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.9 g，8.70 mmol，92.38%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 219.2；實測值 219.2；Rt = 0.691 min。

步驟 3：2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1877】 向經攪拌之 2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(1.9 g，8.70 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(329.29 mg，8.70 mmol，306.60 μL)。將反應混合物在 25°C下攪拌 2 h。在真空中蒸發甲醇。將殘餘物用水(15 mL)稀釋並用 DCM (2*50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發 DCM，得到 2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲

基-2-哌啶基]吡啶(1.3 g，5.90 mmol，67.80%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.2；實測值 221.2；Rt = 0.891 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1878】 在 25℃下向 2-甲氧基-3-甲基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(1.3 g，5.90 mmol)及三乙胺(1.19 g，11.80 mmol，1.64 mL)於 THF (29.99 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.69 g，8.85 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 375.0；實測值 375.0；Rt = 1.435 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1879】 在 10 min 期間在 25℃下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2 g，5.34 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液，鼓泡氨(909.86 mg，53.43 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到粗產物(0.8g)，藉由反相 HPLC (系統 25-75% 0-5 min H_2O/MeOH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化該粗產物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.59 g，2.03 mmol，37.91%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 292.2；實測值 292.2；Rt = 1.125 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1880】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，858.09 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并

[4,3-c]吡啶-4-胺(294.58 mg，858.09 μmol)、碘化銅(I)(163.42 mg，858.09 μmol，29.08 μL)、碳酸銫(419.37 mg，1.29 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(183.08 mg，1.29 mmol)及 Cu (5.45 mg，85.81 μmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在氬氣下在 95°C下攪拌 48 h。將反應混合物提交用於反相 HPLC (60 – 60 – 100% 0 – 1 – 6 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(149 mg，269.09 μmol，31.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 554.2；實測值 554.2；Rt = 1.290 min。

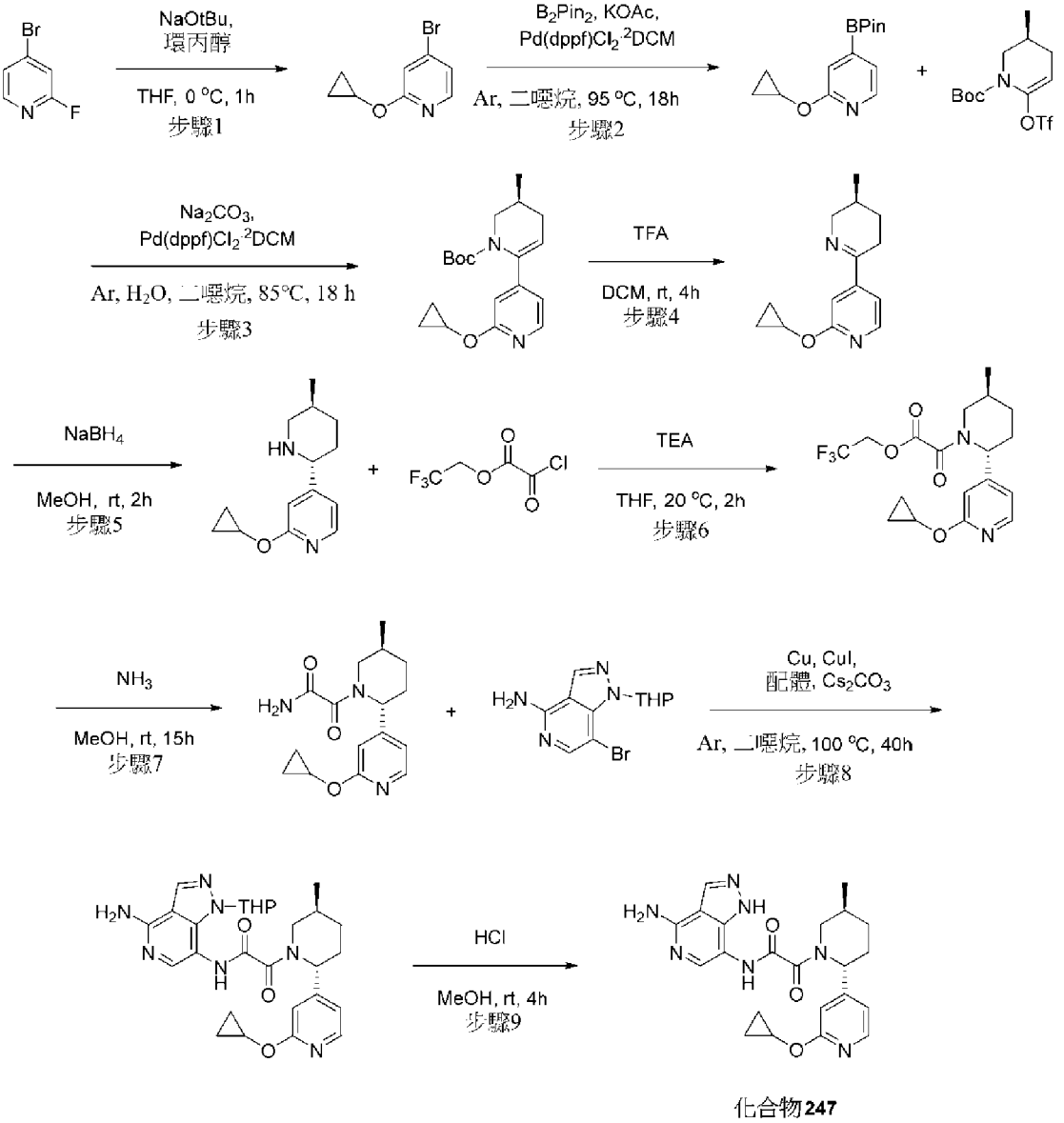
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 246)之合成

【1881】　向經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(149 mg，269.09 μmol)於 MeOH (0.5 mL 中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。在減壓下濃縮反應混合物並然後藉由反相 HPLC (10 – 10 – 40% 0 – 1 – 6 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱：Chromatorex 18 SNB100-5T 100*19 mm 5 um)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(90 mg，195.68 μmol，72.72%產率，HCl)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.67 – 1.07 (m, 3H), 1.20 – 1.42 (m, 1H), 1.51 – 2.25 (m, 7H), 2.74 – 3.07 (m, 1H), 3.66 – 4.09 (m, 4H), 4.97 – 5.69 (m, 1H), 6.93 – 7.23 (m, 3H), 7.45 – 7.55 (m, 1H), 7.67 – 7.79 (m, 1H), 7.80 – 7.99 (m, 1H), 8.15 – 8.45 (m, 1H), 9.54 – 10.70 (m, 1H), 12.69 – 13.56 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 424.2；實測值 424.2；Rt = 2.534 min。

實例 219.　N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 247)



化合物**247**

步驟 1：4-溴-2-(環丙氧基)吡啶之合成

【1882】　將三級丁醇鈉(5.73 g，59.66 mmol)添加到經攪拌 THF (70 mL)中，攪拌 10 min 並冷卻至 0°C。在 0°C下將 4-溴-2-氟-吡啶(7 g，39.78 mmol，4.09 mL)及環丙醇(3.70 g，63.64 mmol)於 THF (70 mL)中之溶液分 2 部分添加到經攪拌之反應混合物中，並在同一溫度下攪拌 1 h。蒸發揮發物，將殘餘物與水(20 mL)混合用 TBME (2x20 mL)萃取，將經合併之萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾

燥，濃縮，得到粗製物 4-溴-2-(環丙氧基)吡啶(3.7 g，17.28 mmol，43.46%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.78 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.03 (d, 1H)。

步驟 2：2-(環丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶之合成

【1883】　將乙酸鉀(3.39 g，34.57 mmol，2.16 mL)添加到 4-溴-2-(環丙氧基)吡啶(3.7 g，17.28 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(5.27 g，20.74 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後添加環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(1.41 g，1.73 mmol)，除氣，用氬氣再填充 2 次並在 95°C下攪拌 18 h，得到 2-(環丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(4.5 g，17.23 mmol，99.70%產率)。反應混合物 2-(環丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(4.5 g，17.23 mmol，99.70%產率)。

步驟 3：rac-(3S)-6-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1884】　將碳酸鈉(4.57 g，43.08 mmol，1.80 mL)添加到 2-(環丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(4.50 g，17.23 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6.55 g，18.96 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(25 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (422.20 mg，517.00 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 85°C下攪拌 18 h。然後，將其在減壓下濃縮並將殘餘物用乙酸乙酯(100 mL)萃取。透過短矽膠墊過濾所獲得之溶液並在減壓下蒸發，得到 rac-(3S)-6-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.5 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 331.2；Rt = 1.584 min。

步驟 4：2-(環丙氧基)-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1885】 將三氟乙酸(29.33 g，257.25 mmol，19.82 mL)添加到 rac-(3S)-6-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.5 g，25.72 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物溶於水(60 mL)中。透過脫脂棉塞過濾出不溶性焦油材料。將澄清濾液用固體 K_2CO_3 鹼化至 pH ≈ 10 並用 DCM (3x30 mL)萃取。將經合併之有機層經 K_2CO_3 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-(環丙氧基)-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(4.35 g，18.89 mmol，73.42%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 231.2；實測值 231.2；Rt = 0.496 min。

步驟 5：2-(環丙氧基)-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1886】 向經攪拌之 2-(環丙氧基)-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(4.35 g，18.89 mmol)於甲醇(80 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(1.07 g，28.33 mmol，998.02 µL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 2 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水(30 mL)與 DCM (40 mL)之間。將有機層分離，經 K_2CO_3 乾燥並在真空中濃縮，得到 2-(環丙氧基)-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(2.71 g，11.66 mmol，61.76%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 233.2；實測值 233.2；Rt = 0.774 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1887】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.89 g，15.16 mmol)逐滴添加到 2-(環丙氧基)-4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(2.71 g，11.66 mmol)及三乙胺(1.89 g，18.66 mmol，2.60 mL)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 2 h。然後，過濾出所得沉澱並在減壓下濃縮濾液，留下 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-

4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(5.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值；實測值；Rt = min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1888】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(5.1 g，9.24 mmol)溶解於氨(7N 於甲醇中) (23.37 g，209.54 mmol，30 mL，15.27%純度)中。將所得混合物在 25°C下攪拌 15 h。然後，在減壓下去除揮發物並藉由梯度管柱層析(SiO_2，MTBE/MeOH)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.6 g，5.27 mmol，57.08%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 304.2；實測值 304.2；Rt = 0.987 min。

步驟 8：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1889】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(200 mg，659.29 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(225.30 mg，758.19 μmol)、銅(4.19 mg，65.93 μmol)、碘化銅(I)(62.78 mg，329.65 μmol，11.17 μL)、(S,S)-(+)-N,N′-二甲基-1,2-環己烷二胺(46.89 mg，329.65 μmol)及碳酸銫(429.62 mg，1.32 mmol)一起混合於二噁烷(5 mL)中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 100°C下在惰性氣氛下攪拌 40 h。然後，將其用乙酸乙酯(15 ml)稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液，留下 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(410 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 520.4；實測值 520.4；Rt = 0.759 min。

步驟 9：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環

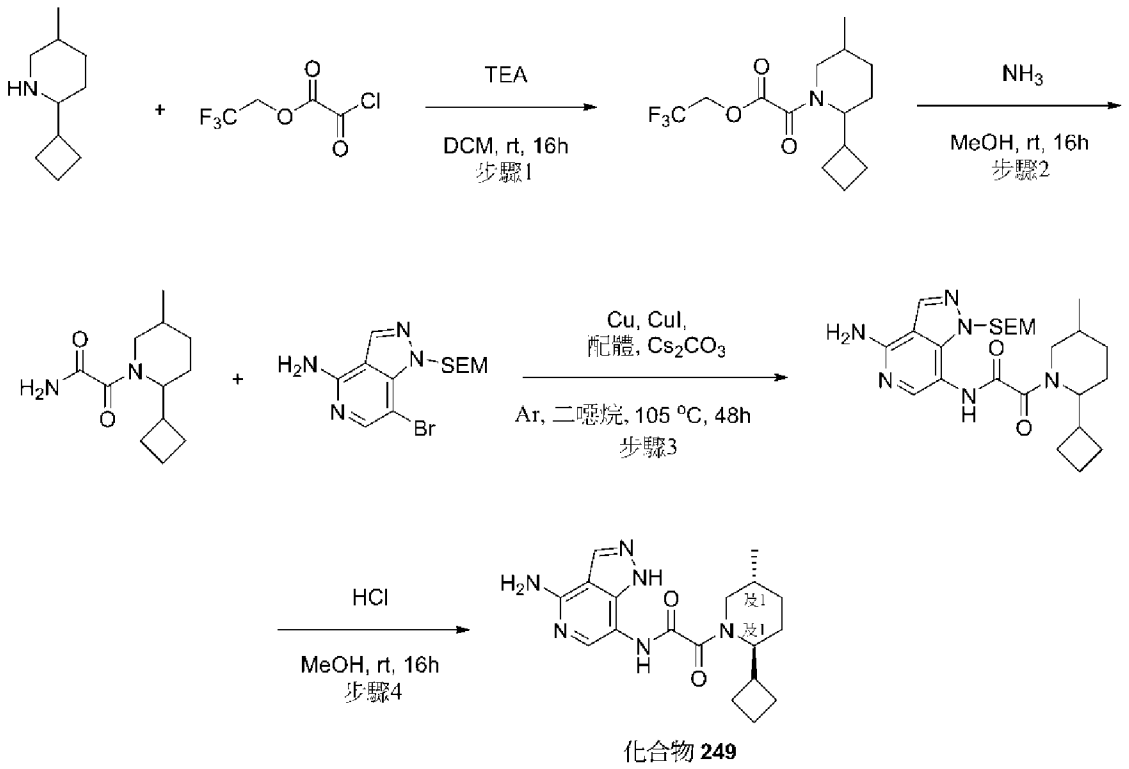
丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 247)之合成

【1890】　將鹽酸 30% w/w 水溶液(1.15 g，9.46 mmol，1 mL，30%純度)添加到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(410 mg，789.08 μmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 4 h。然後，去除揮發物並對殘餘物進行 HPLC (**第 1 次運行**：20-20-35% 0-1.5-5 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min；管柱：YMC Triart C18 100x20 mm，5 um；**第 2 次運行**：20-20-40% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)，得到 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-(環丙氧基)-4-吡啶基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(11.7 mg，24.30 μmol，3.08%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.15 – 0.77 (m, 4H), 0.80 – 1.03 (m, 3H), 1.17 – 1.43 (m, 1H), 1.53 – 2.29 (m, 4H), 2.73 – 3.14 (m, 1H), 3.73 – 4.12 (m, 1H), 4.19 – 4.36 (m, 1H), 4.93 – 5.70 (m, 1H), 6.47 – 7.55 (m, 4H), 7.60 – 8.22 (m, 3H), 9.54 – 10.64 (m, 1H), 12.61 – 13.42 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 436.2；實測值 436.2；Rt = 1.495 min。

實例 220.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 249)



化合物 **249**

步驟 1：2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1891】 將 2-環丁基-5-甲基-哌啶(0.8 g，5.22 mmol)溶解於 DCM (18.63 mL)中並添加 TEA (1.32 g，13.05 mmol，1.82 mL)。然後將反應混合物冷卻並逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.19 g，6.26 mmol)。將反應物在 rt 下攪拌隔夜。此後，添加水(50 ml)並將有機層用鹽水(20ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發，得到 2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，3.90 mmol，74.81%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值；308.2 Rt = 1.459 min。

步驟 2：2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1892】 將 2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，3.90 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (3.90 mmol，10 mL)中並在 rt 下攪拌隔夜。然後將其在真空中蒸發，得到 2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.87 g，3.88 mmol，99.33%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 225.2；實測值 225.2；Rt = 1.045 min。

步驟 3：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1893】 將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(336.72 mg，980.84 μmol)、2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(0.2 g，891.67 μmol)、碳酸銫(435.78 mg，1.34 mmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(101.47 mg，713.33 μmol)及 CuI (101.89 mg，535.00 μmol，18.13 μL)與幾 mg Cu (2.83 mg，44.58 μmol)於二噁烷(3.98 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19 mm，5 um；流動相：30-70% 2-10 min MeCN，流速：30 mL/min)，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(131.3 mg，269.79 μmol，30.26%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 487.2；實測值 487.2；Rt = 1.207 min。

步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 249)之合成

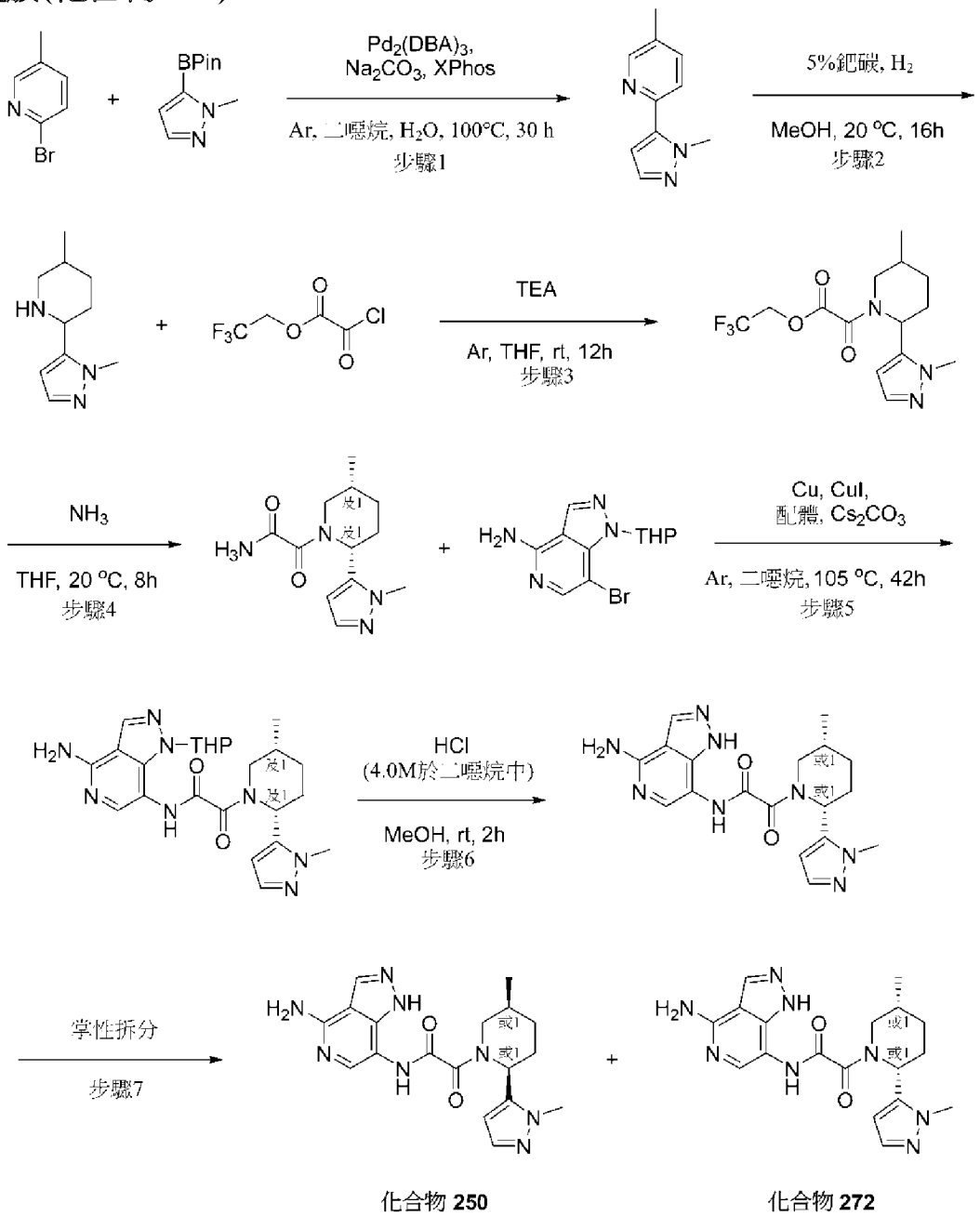
【1894】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(131.3 mg，269.79 μmol)溶解於 MeOH (2 mL)中並添加二噁烷/HCl (269.79 μmol，3 mL)。然後將混合物在 rt 下攪拌 16 h。將溶液蒸發並提交至反相 HPLC (管柱：SunFire C18 100x19 mm，5 um；流動相：0-50% 2-10 min MeCN+FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5R)-2-環丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(46.3 mg，115.05 μmol，42.64%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.80 – 0.97 (m, 3H), 1.22 – 1.47 (m, 2H), 1.46 – 1.87 (m, 7H), 1.88 – 2.07 (m, 2H), 2.88 – 2.96 (m, 1H), 3.54 – 3.68 (m, 1H), 4.03 – 4.53 (m, 1H), 6.61 – 6.82 (m, 2H), 7.28 – 8.24 (m, 3H), 9.38 – 10.39 (m, 1H), 12.35 – 13.22 (m,

1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 357.2；Rt = 2.168 min。

實例 221. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 250)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 272)



步驟 1：5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)吡啶之合成

【1895】 將 $Pd_2(dba)_3$ (1.86 g，2.03 mmol)及 XPhos (1.94 g，4.07 mmol)添加到 2-溴-5-甲基-吡啶(7 g，40.69 mmol)及 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡唑(12.70 g，61.04 mmol)於二噁烷(180 mL)及水(10 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加碳酸鈉(8.63 g，81.38 mmol，3.41 mL)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100℃下攪拌 30 h。然後，將其在減壓下濃縮並將殘餘物用煮沸之 MTBE (120 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，留下 15 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用 CHCl3/MTBE 梯度(10-100% MTBE)純化 15 g 該粗產物，得到 5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)吡啶(1.2 g，6.93 mmol，17.02%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 174.0；實測值 174.0；Rt = 1.019 min。

步驟 2：5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)哌啶之合成

【1896】 將 5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)吡啶(1.2 g，6.93 mmol)、無水 5%鈀碳(405.44 mg，2.08 mmol)溶解於 MeOH (20 mL)中。將反應混合物抽真空並在 20℃下用氫氣(50atm)再填充達 16 h。經由過濾去除催化劑並在真空中去除揮發物，得到 5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)哌啶(1 g，5.58 mmol，80.52%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 180.4；實測值 180.4；Rt = 1.401 min。

步驟 3：2-[5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1897】 在 0℃下在氬氣下向 5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)哌啶(1.4 g，7.81 mmol)及 TEA (1.19 g，11.71 mmol，1.63 mL)於 THF (25.16 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.79 g，9.37 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 12 h，然後在真空中蒸發，得到 2-[5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，3.60 mmol，46.10%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 334.2；實測值 334.2；Rt = 3.373 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1898】 將 2-[5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，3.60 mmol)溶解於 THF (20 mL)中並吹入銨(1.30 g，76.27 mmol)。將所得溶液在 20℃下攪拌 8 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 ml*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發，留下 1 g 粗產物並藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH18 SMB100-BT 100*19 mm；20-20-45% 0-1-5 min $H_2O/CH_3OH/0.1\%NH_4OH$，流速：30 mL/min)純化，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.299 g，1.19 mmol，33.18%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 251.2；實測值 251.2；Rt = 1.758 min。

步驟 5：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1899】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(299 mg，1.19 mmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(567.95 mg，1.91 mmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(160 mg，840.12 μmol，28.47 μL)、碳酸銫(622.75 mg，1.91 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(160 mg，1.12 mmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 42 h。將所得混合物冷卻並過濾。將濾餅用 THF (3*5 mL)及二氯甲烷(3*5 mL)依次洗滌。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(1.4 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 467.2；實測值 467.2；Rt = 2.363 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-

2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1900】 在 25°C下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(8.40 g，32.02 mmol，8 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之來自前一步驟之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(1.4 g，3.00 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 1.5 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：0-0-30% 0-2-5 min H2O/乙腈/0.2%FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到呈米黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(360 mg，840.25 μmol，28.00%產率，HCOOH)。將在 HPLC 後之第 1 流份(260 mg)提交至製備型掌性 HPLC。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 383.2；Rt = 0.631 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 250)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 272)之合成

【1901】 將外消旋 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(260 mg，606.85 μmol，HCOOH)提交至製備型掌性 HPLC (管柱：CHIRALPAK IC (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷(0.1%DEA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：35 mL/min)，得到化合物 250 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(134 mg，350.40 μmol，57.74%產率) (保留時間 = 14.427 min.)及化合物 272 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-5-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙醯胺(118 mg，308.56 μmol，

50.85%產率) (保留時間 = 19.689 min)。

化合物 **272**

製備型：RT (CHIRALPAK IC (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷(0.1%DEA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：35 mL/min) = 19.689 min。

分析型：RT (Chiralpak IC (250x4.6 mm，5 mkm)-；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，50:25:2；流速：0.6 mL/min) = 22.278 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.73 – 0.89 (m, 3H), 1.34 – 1.71 (m, 2H), 1.73 – 1.94 (m, 2H), 2.06 – 2.31 (m, 1H), 2.61 – 2.95 (m, 1H), 3.46 – 4.34 (m, 4H), 5.32 – 5.87 (m, 1H), 5.99 – 6.50 (m, 1H), 6.54 – 7.27 (m, 2H), 7.32 – 7.50 (m, 1H), 7.58 – 8.44 (m, 2H), 9.58 – 10.66 (m, 1H), 12.32 – 13.78 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 383.0；Rt = 1.972 min。

化合物 **250**

製備型：RT (CHIRALPAK IC (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷(0.1%DEA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：35 mL/min) = 14.427 min。

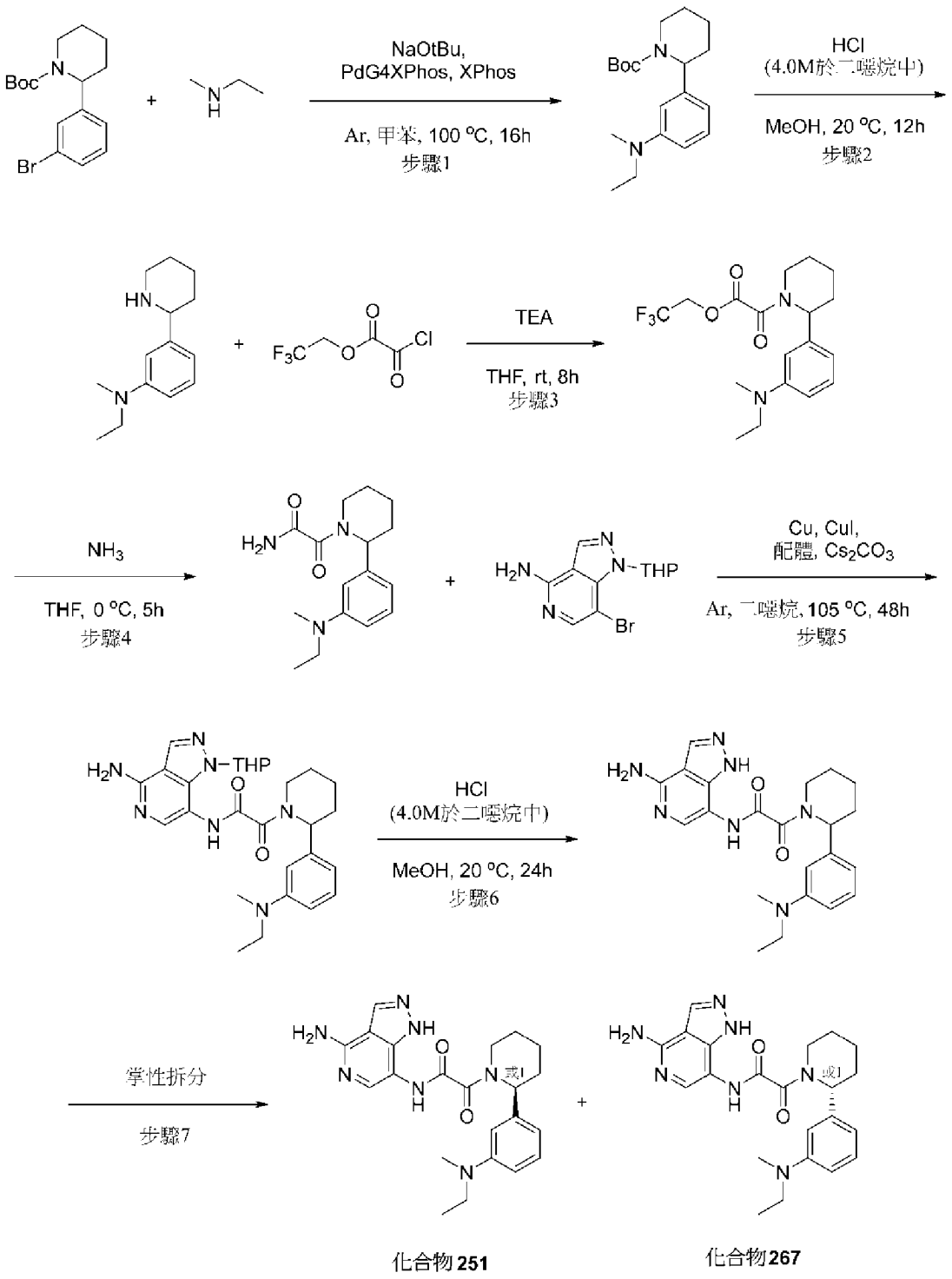
分析型：RT (Chiralpak IC (250x4.6 mm，5 mkm)-；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，50:25:2；流速：0.6 mL/min) = 16.547 min

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.69 – 0.92 (m, 3H), 1.32 – 1.96 (m, 4H), 2.07 – 2.30 (m, 1H), 2.60 – 2.95 (m, 1H), 3.48 – 4.25 (m, 4H), 5.33 – 5.93 (m, 1H), 6.02 – 6.51 (m, 1H), 6.63 – 7.48 (m, 3H), 7.55 – 8.43 (m, 2H), 9.59 – 10.68 (m, 1H), 12.55 – 13.52 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 383.2；Rt = 1.685 min。

實例 222. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 251)及 N-(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺

(化合物 267)



步驟 1：2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1902】　將 2-(3-溴苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(2 g，5.88 mmol)、N-甲基乙胺(1.04 g，17.63 mmol，1.52 mL)、XPhos (140.11 mg，293.90 μmol)、PdG4XPhos (252.89 mg，293.90 μmol)及三級丁醇鈉(5.65 g，11.76 mmol，2 mL，20%純度)混

合於甲苯(28.86 mL)中，用 Ar 吹掃 15 分鐘並然後在密封管中在 100°C下加熱 16 h。在真空中蒸發最終混合物並倒入到水(40ml)中且用 DCM (2x40 ml)萃取。將經合併之有機萃取物用水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，留下 2.15 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用 CHCl3/CH3CN 梯度(10-100% CH3CN)純化 2.15 g 該粗產物，得到 2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.77 mmol，64.11%產率)。

步驟 2：N-乙基-N-甲基-3-(2-哌啶基)苯胺之合成

【1903】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(8.00 g，219.41 mmol，10 mL)添加到 2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.77 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20°C下攪拌 12 h，然後蒸發並添加到 MTBE (15 ml)中，過濾出所得沉澱，用 MTBE (30 mL)洗滌並乾燥，得到 N-乙基-N-甲基-3-(2-哌啶基)苯胺(1 g，3.43 mmol，91.11%產率，2HCl)。

步驟 3：2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1904】 在 0°C下在氬氣下向 N-乙基-N-甲基-3-(2-哌啶基)苯胺(1 g，3.43 mmol，2HCl)及 TEA (1.39 g，13.73 mmol，1.91 mL)於 THF (29.99 mL)中之溶液中逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(654.07 mg，3.43 mmol)。然後將反應混合物在 r.t.下攪拌 8 h，然後在真空中蒸發，得到 2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.44 mmol，100.00%產率)。

步驟 4：2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1905】 將 2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.44 mmol)溶解於 THF (40 mL)中並吹入銨(1.24 g，68.75 mmol)。將所得溶液在 0°C下攪拌 5 h。在真空中蒸發所得混合物並將殘餘物用 THF (20 mL*2)研磨，過濾並將經合併之有機物在真空中蒸發，留下 1.1 g 粗產物，藉由

矽膠管柱層析使用 $CHCl_3/CH_3CN$ 梯度(10-100% CH3CN)純化 1.1 g 該粗產物，得到 2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.6 g，2.07 mmol，60.32%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 290.2；實測值 290.2；Rt = 0.810 min。

步驟 5：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1906】 將 7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(400.48 mg，1.35 mmol)、2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.3 g，1.04 mmol)、Cu (3.29 mg，51.84 μmol)、CuI (184.17 mg，967.01 μmol，32.77 μL)、碳酸銫(506.68 mg，1.56 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(184.17 mg，1.29 mmol)混合於二噁烷(5.99 mL)中，用 Ar 吹掃 15 分鐘並然後在密封管中在 105°C下加熱 48 h。過濾最終混合物並在真空中蒸發二噁烷。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 5 um 130A；35-60% 0.5-6.5 min H_2O/CH3CN/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min)純化粗產物 0.6 g，得到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.1237 g，244.65 μmol，23.60%產率)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 507.2；實測值 507.2；Rt = 0.952 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1907】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.21 g，33.17 mmol，1.51 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.162 g，320.40 μmol)於 MeOH (4.49 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20°C下攪拌 24 h，然後蒸發，藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge BEH18 SMB100-BT 100*19 mm；30-30-80% 0-1.3-5.3 min

$H_2O/CH_3OH/0.1\%NH_4OH$，流速：30 mL/min)純化，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(61.20 mg，145.20 μmol，45.32%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 422.2；實測值 422.2；Rt = 1.422 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 251)及 N-(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(化合物 267)之合成

【1908】 對N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(26.35 mg，62.51 μmol)進行掌性 HPLC 純化(管柱：Chiralpak IJ (250 - 20 mm - 5 m)；流動相：己烷-MeOH-IPA-DEA，50-25-25-0.1 流速：10 mL/min)，得到兩個個別鏡像異構物化合物 251 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-[乙基(甲基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.02518 g，59.74 μmol，95.56%產率)及化合物 267 N-(6-胺基-3-吡啶基)-2-[(2S,5R)-5-甲基-2-[2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.05775 g，124.60 umol，50.22%產率)。

化合物 251：

製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，50:25:25:0.1；流速：12 mL/min) = 14.702 min。

分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1%EDA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：0.6 mL/min) = 14.094 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.87 – 1.05 (m, 3H), 1.13 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 2.01 (m, 1H), 2.39 – 2.46 (m, 1H), 2.72 – 2.87 (m, 3H), 2.97 – 3.24 (m, 1H), 3.35 – 3.42 (m, 2H), 3.62 – 4.35 (m, 1H), 5.24 – 5.64 (m, 1H), 6.33 – 7.19 (m, 6H), 7.46 – 8.26 (m,

2H), 9.48 – 10.57 (m, 1H), 12.60 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 422.2；實測值 422.2；Rt = 1.285 min。

化合物 **267**：

製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，50:25:25:0.1；流速：12 mL/min) = 28.988 min。

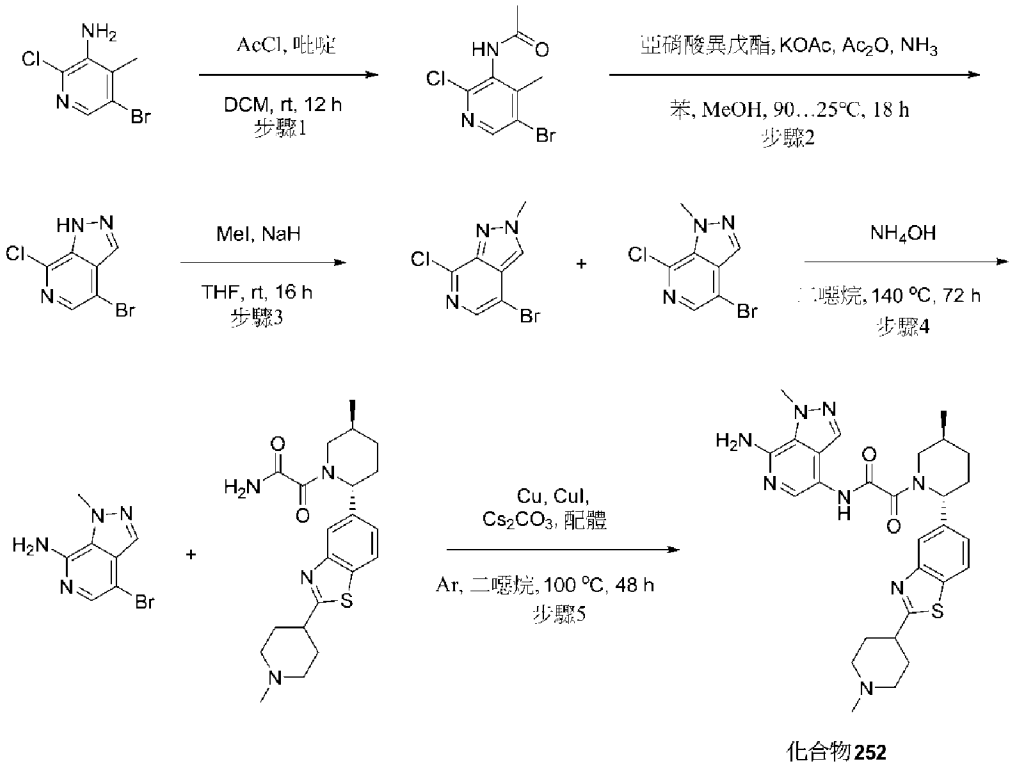
分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1%EDA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：0.6 mL/min) = 29.567 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.92 – 1.03 (m, 3H), 1.29 – 1.93 (m, 5H), 2.37 – 2.45 (m, 1H), 2.72 – 2.86 (m, 3H), 3.03 – 3.27 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 3.64 – 4.32 (m, 1H), 5.12 – 5.71 (m, 1H), 6.36 – 6.85 (m, 5H), 6.86 – 7.25 (m, 1H), 7.47 – 8.27 (m, 2H), 9.48 – 10.56 (m, 1H), 12.53 – 13.32 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 422.2；實測值 422.2；Rt = 1.292 min。

實例 223. N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺

(化合物 252)



化合物**252**

4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺之合成(步驟 1 – 4)先前描述於化合物 194 中

步驟 5 :N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

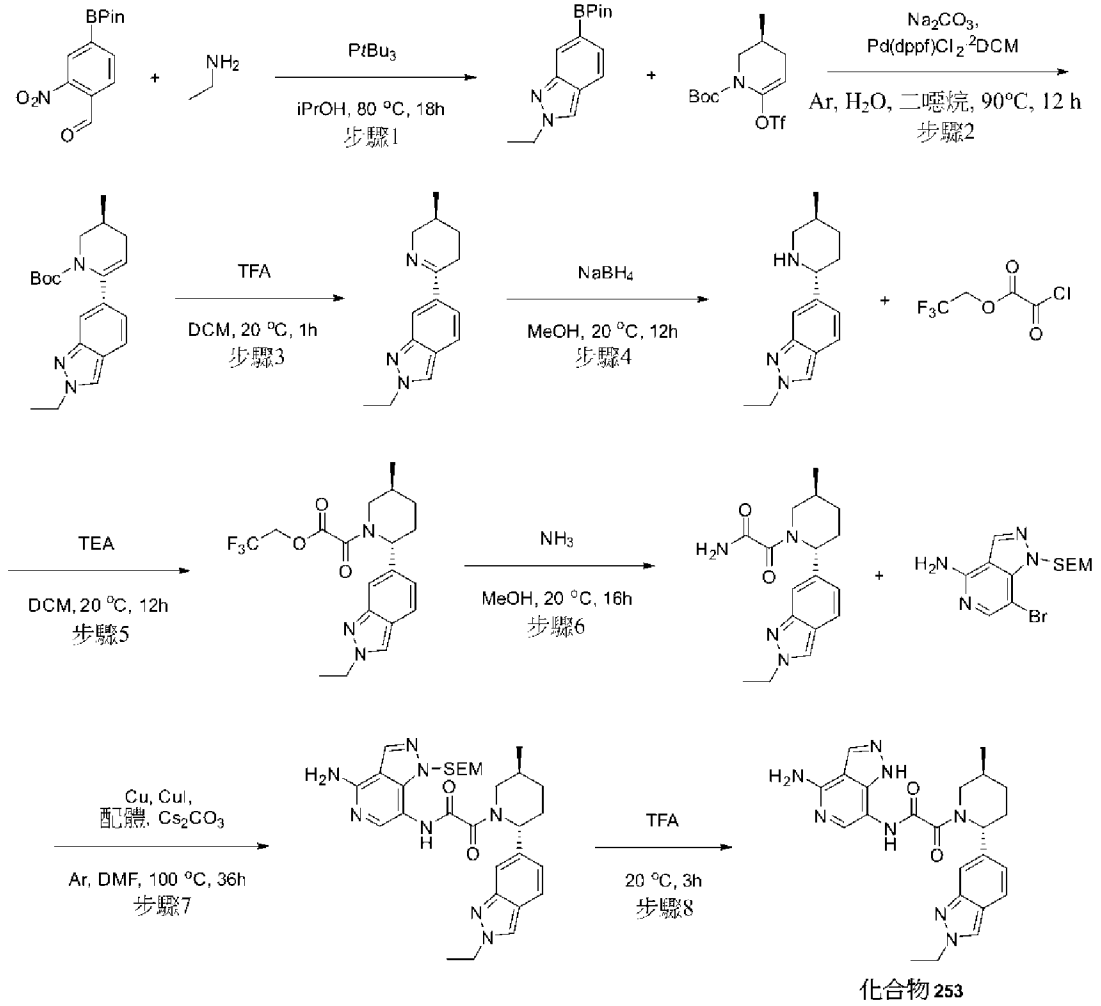
(化合物 252)

【1909】 向 4-溴-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-胺(56.69 mg，249.67 μmol)、2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.11 g，274.63 μmol)、銅(3.17 mg，49.93 μmol)、碘化銅(I)(28.53 mg，149.80 μmol，5.08 μL)、碳酸銫(97.62 mg，299.60 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(21.31 mg，149.80 μmol)之混合物中添加二噁烷。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 95°C下加熱 42 h 並冷卻。對反應混合物進行 HPLC ((流動相，管柱)：系統 30-30-80% 0-1.3-6.3 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min MeOH)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)並再純化((流動相，管柱)：系統 10-10-35% 0-1.3-6.3 min H_2O/ACN/0.1%NH_4OH，流速 30 mL/min (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A)，得到

N-(7-胺基-1-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(11 mg，20.12 μmol，8.06%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 547.2；實測值 547.2；Rt = 1.685 min。

實例 224. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 253)



化合物 253

步驟 1：2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1910】 將 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛(5 g，18.05 mmol)及乙胺(1.63 g，36.09 mmol，2.03 mL)溶解於 i-PrOH (53.04 mL)中並將所得溶液在密封管中在 80°C下加熱 2 h。將反應混合物冷卻至 RT 並添加三-正丁基膦 95% (10.95 g，54.14 mmol，13.36 mL)，然後將所得混合物在密封管中在 80°C

下加熱隔夜。將反應混合物在真空中濃縮。藉由 FCC (於己烷中之 MTBE 16%至50%)純化粗產物。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(2 g，7.35 mmol，40.72%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 273.2；實測值 273.2；Rt = 1.128 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1911】 在氬氣下將 2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(2 g，7.35 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.79 g，8.08 mmol)、碳酸鈉(1.56 g，14.70 mmol，615.25 μL)及 $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (299.96 mg，367.31 μmol)混合於二噁烷(15 mL) + 水(5 mL)中，並然後在小瓶中在 90°C下隔夜攪拌達 12 h。過濾出固體，將濾液用 EA 稀釋，將有機層分離，並將水層用額外 EA 萃取，將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空上濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.26 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.2；Rt = 1.263 min。

步驟 3：2-乙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1912】 將 rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.26 g，9.55 mmol)溶解於 DCM (15 mL)及 TFA (15 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空上濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於水中並用 MTBE 萃取(3 次)，此後將水層用 NaOH 鹼化並用 DCM 萃取(3 次)，將經合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。該反應係成功的。獲得呈紅色固體之 2-乙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(1 g，4.14 mmol，43.40%產率)。

步驟 4：2-乙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1913】 向正經攪拌之 2-乙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(1 g，4.14 mmol)於 MeOH (20 mL)中之懸浮液中分批添加硼氫化鈉(313.53 mg，8.29 mmol，291.93 μL)。將所得混合物在 20℃下攪拌 12 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-乙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.62 g，2.55 mmol，61.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 244.2；實測值 244.2；Rt = 0.597 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1914】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(533.91 mg，2.80 mmol，508.48 μL)逐滴添加到 2-乙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.62 g，2.55 mmol)及 TEA (296.48 mg，2.93 mmol，408.38 μL)於 DCM (20 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20℃且攪拌 12 h。將反應混合物用 Na_2CO_3、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，2.52 mmol，98.77%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 398.1；實測值 398.1；Rt = 1.448 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1915】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，2.52 mmol)溶解於 MeOH/NH3 (20 mL)中並在 20℃下攪

拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色固體之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 315.2；Rt = 1.004 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1916】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，636.17 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(262.07 mg，763.40 μmol)、碘化銅(I)(24.23 mg，127.23 μmol，4.31 μL)、碳酸銫(414.55 mg，1.27 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(108.59 mg，763.40 μmol)混合於 DMF (5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 30-90%水– MeCN + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min MeCN+FA；管柱 SunFire 19*100 mm)。反應係成功的。獲得呈棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，173.38 μmol，27.25%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 577.4；實測值 577.4；Rt = 1.343 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 253)之合成

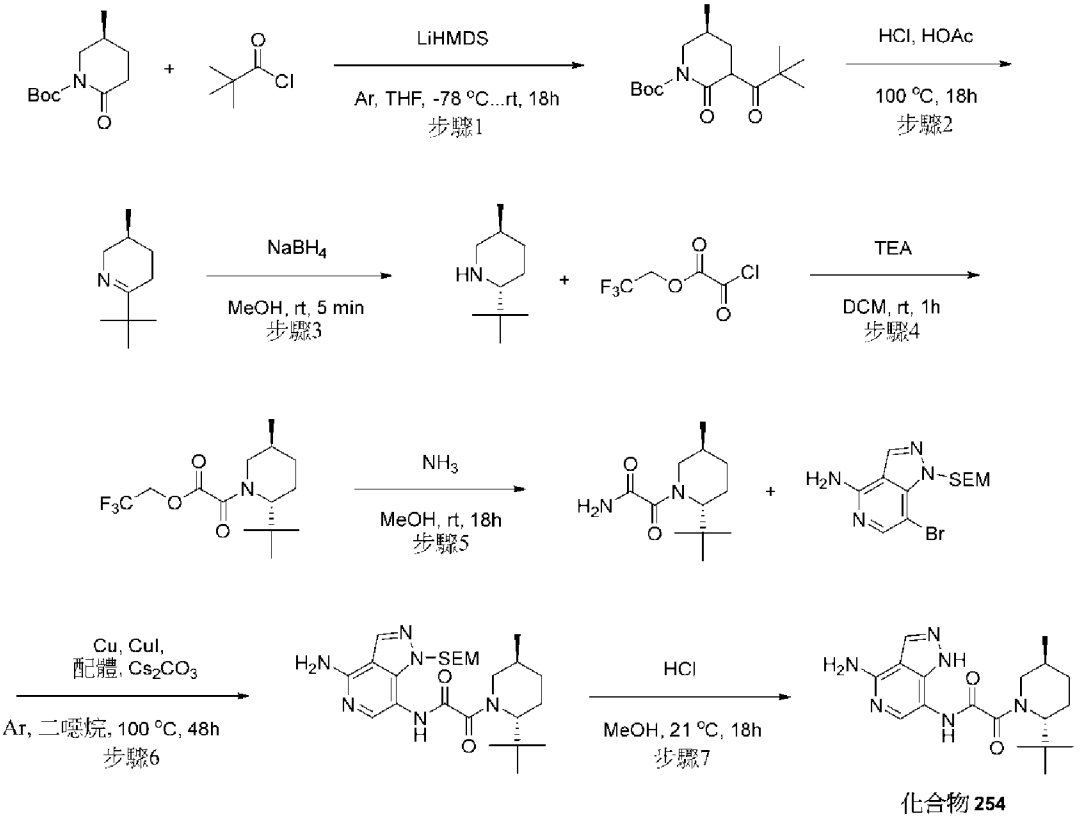
【1917】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.1 g，173.38 μmol)溶解於三氟乙酸(593.07 mg，5.20 mmol，400.72 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 0-90%水– 甲醇 + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min 甲醇 + FA；管柱 SunFire 19*100 mm)。該反應係成功

的。獲得呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.021 g，37.46 μmol，21.61%產率，CF_3COOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.90 – 1.10 (m, 3H), 1.27 – 1.42 (m, 1H), 1.44 – 1.53 (m, 4H), 1.71 – 1.84 (m, 1H), 1.86 – 1.99 (m, 1H), 2.05 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.35 (m, 1H), 2.83 – 3.17 (m, 1H), 3.63 – 4.11 (m, 1H), 4.38 – 4.49 (m, 2H), 5.33 – 5.77 (m, 1H), 6.93 – 7.10 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.62 – 7.73 (m, 1H), 7.82 – 7.97 (m, 1H), 8.05 – 8.30 (m, 1H), 8.30 – 8.37 (m, 1H), 8.37 – 8.77 (m, 1H), 10.54 – 11.05 (m, 1H), 11.95 – 13.81 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 447.2；實測值 447.2；Rt = 0.838 min。

實例 225. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 254)



化合物 **254**

步驟 1：rac-(5S)-3-(2,2-二甲基丙醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之

合成

【1918】 在-78℃下，在 Ar 流下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰(8.24 g，49.23 mmol，49.23 mL)逐滴添加到 rac-(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，14.07 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在-78℃下攪拌 1 h。然後在-78℃下將 2,2-二甲基丙醯基氯(3.39 g，28.13 mmol，3.44 mL)於 THF 中之溶液添加到先前混合物中。30 min 後，使溶液升溫至 rt 並攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHSO_4$ (1w0 %溶液)淬滅並用 DCM (3*50 mL)萃取。將有機層用水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發 DCM，得到 rac-(5S)-3-(2,2-二甲基丙醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.42 g，粗製物)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.18 (m, 16H), 1.49 (m, 12H), 1.96 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.12 (m, 1H),

步驟 2：rac-(3S)-6-三級丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1919】 將 rac-(5S)-3-(2,2-二甲基丙醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.42 g，18.23 mmol)於 HOAc (25 mL)及 12N HCl (25 mL)中之溶液在 100℃下加熱 18 h。將反應混合物升溫至 rt 並用 50% KOH 水溶液鹼化且然後將其攪拌隔夜。將該溶液用 DCM (3x20 mL)萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得呈棕色油狀物之 rac-(3S)-6-三級丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.79 g，18.20 mmol，100.00%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.08 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.74 (m, 1H)。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-哌啶之合成

【1920】 向冰冷的 rac-(3S)-6-三級丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.8 g，18.27 mmol)於 MeOH (49.36 mL)中之溶液中一次性添加硼氫化鈉(691.12 mg，18.27 mmol，643.50 μL)並將所得混合物攪拌 5 min。將反應混合物蒸發，分配於 DCM/

水之混合物中。將水用 DCM (50 mL)萃取。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到殘餘物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈棕色液體之 rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-哌啶(1.5 g，粗製物)。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1921】 在 rt 下向 rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-哌啶(0.5 g，3.22 mmol)及 TEA (391.00 mg，3.86 mmol，538.56 μL)於 DCM (25.27 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(613.43 mg，3.22 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈灰白色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，粗製物)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 310.2；實測值 310.2；Rt = 4.313 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1922】 在 rt 下將氨(55.06 mg，3.23 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1 g，3.23 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥並藉由 **CC** (Interchim，40 g SiO2，己烷/MTBE (20-50-100%) 流速 = 40 ml/min，RV =11,4-16,4 CV)純化殘餘物，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，1.33 mmol，41.00%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.2；實測值 227.2；Rt = 1.192 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1923】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0,15 g，662.79 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶

-4-胺(227.53 mg，662.79 μmol)、碘化銅(I)(63.11 mg，331.40 μmol，11.23 μL)、碳酸銫(431.90 mg，1.33 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(94.28 mg，662.79 μmol)混合於二噁烷(5.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100℃下攪拌 72h 達 48 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。藉由 **HPLC** (50-70% 2-6 min；流速 30 mL/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min MeCN)；管柱 xbridge C18 19*100 mm (L))純化殘餘物。獲得呈棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(138.9 mg，284.23 μmol，42.88%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 489.2；實測值 489.2；Rt = 3.604 min。

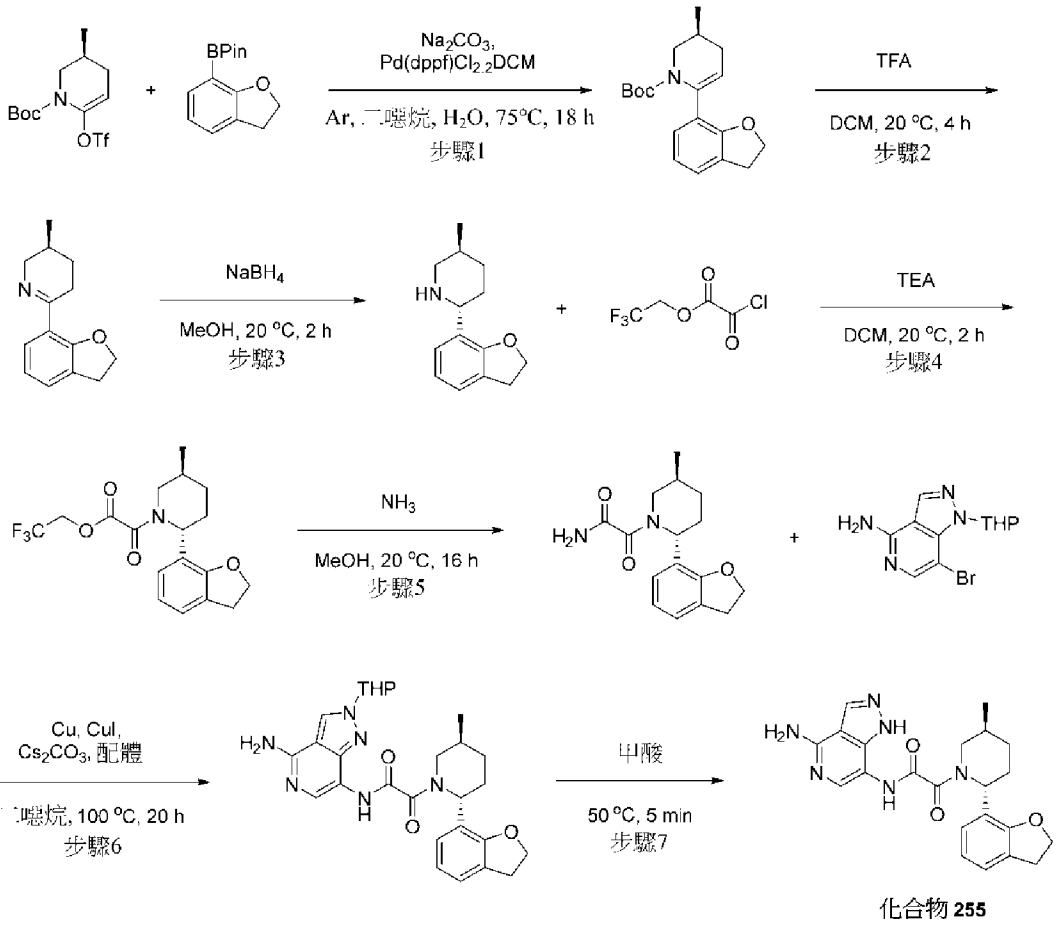
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 254)之合成

【1924】　在 21℃下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(138.9 mg，284.23 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.60 g，43.88 mmol，2 mL)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (20-35% 2-7 min；流速 30 mL/min 水-ACN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min ACN)；管柱 XBRIDGE C18 19*100 mm (L))。獲得呈米黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-三級丁基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(70.9 mg，197.80 μmol，69.59%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.86 – 0.97 (m, 12H), 1.53 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.75 (m, 1H), 1.76 – 1.96 (m, 2H), 2.99 – 3.29 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 4.08 – 4.20 (m, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.34 – 7.84 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.21 – 10.44 (m, 1H), 12.36 – 13.48 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 359.2；Rt = 2.539 min。

實例 226.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 255)



化合物 **255**

步驟 1：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1925】　將碳酸鉀(1.68 g，12.19 mmol)添加到 2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(1.5 g，6.09 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.53 g，7.31 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(8 mL)之混合物中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (149.32 mg，182.85 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 75°C下攪拌 18 h。然後，將其在減壓下濃縮並藉由梯度管柱層析(SiO_2，Hex/MTBE)純化殘餘物，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，4.76 mmol，78.03%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 316.2；實測值 316.2；Rt = 1.617 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【1926】 將三氟乙酸(5.59 g，49.00 mmol，3.75 mL)添加到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g，4.76 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物溶於水(20 mL)中。透過脫脂棉塞過濾出不溶性焦油材料。將澄清濾液用固體 K_2CO_3 鹼化至 pH ≈ 10 並用 DCM (2x15 mL)萃取。將經合併之有機層經 K_2CO_3 乾燥並在*真空*中濃縮，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.65 g，3.02 mmol，63.48%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 0.671 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-哌啶之合成

【1927】 向經攪拌之 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.65 g，3.02 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(228.45 mg，6.04 mmol，212.71 μL)。將所得混合物在 20°C下攪拌 2 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於水(30 mL)與 DCM (30 mL)之間。將有機層分離，經 K_2CO_3 乾燥並在*真空*中濃縮，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-哌啶(0.64 g，2.95 mmol，97.55%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 218.2；實測值 218.2；Rt = 0.703 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1928】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(729.39 mg，3.83 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-哌啶(0.64 g，2.95 mmol)及三乙胺(894.06 mg，8.84 mmol，1.23 mL)於二氯甲烷(19.96 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 2 h。然後，

添加 10% $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)並繼續攪拌 5 min。此後，將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 372.2；Rt = 1.396 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1929】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 g，2.96 mmol)溶解於氨(7N 於甲醇中，15,3%w/w)(11.68 g，104.98 mmol，15 mL，15.3%純度)中。將所得反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除揮發物並藉由梯度管柱層析(SiO_2；$CHCl_3$/ACN)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，1.04 mmol，35.12%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 289.2；Rt = 1.017 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1930】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150.00 mg，520.22 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(177.77 mg，598.25 μmol)、銅(3.31 mg，52.02 μmol)、碘化銅(I)(49.54 mg，260.11 μmol，8.81 μL)、(S,S)-(+)-N,N′-二甲基-1,2-環己烷二胺(37.00 mg，260.11 μmol，41.02 μL)及碳酸銫(254.25 mg，780.33 μmol)一起混合於二噁烷(3 mL)中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 100°C下在惰性氣氛下攪拌 20 h。然後，將其用 DCM (10 mL)稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液，留下 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(345 mg，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 505.2；Rt = 1.061 min。

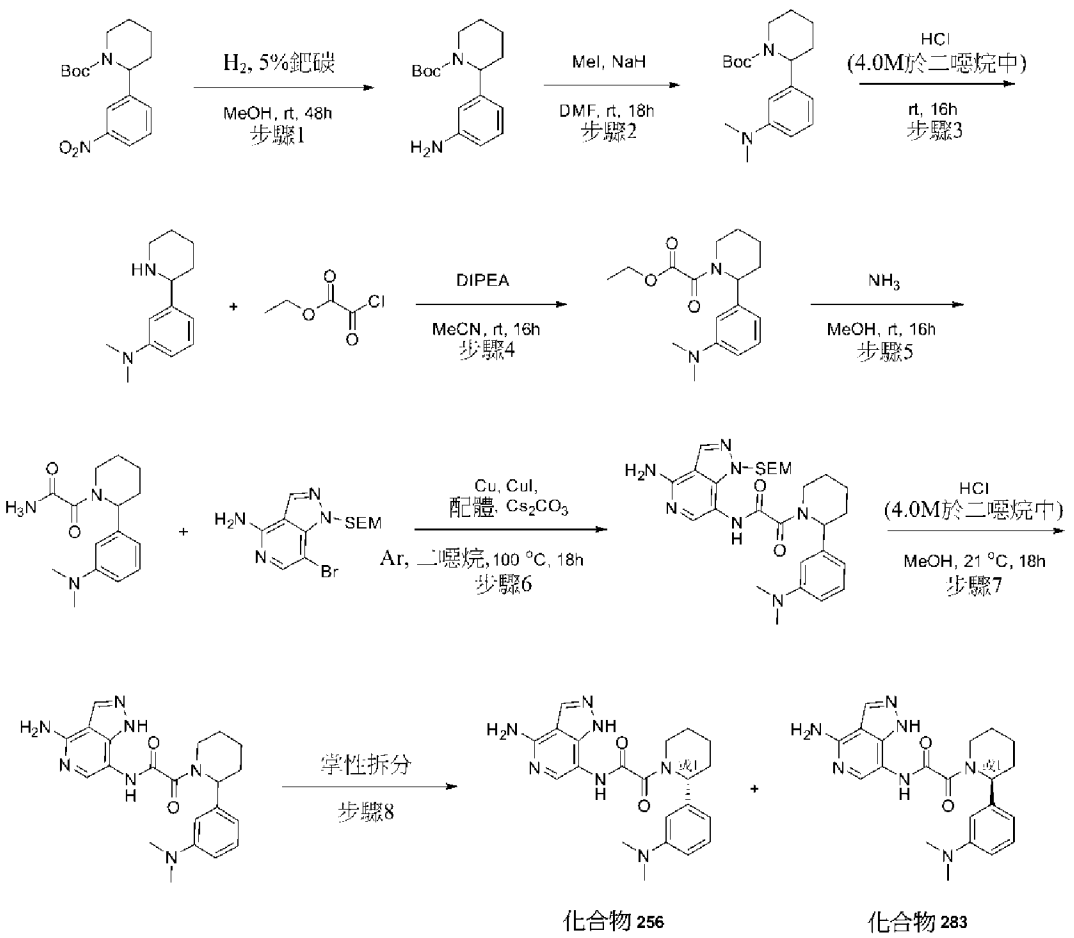
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 255)之合成

【1931】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(170 mg，336.91 μmol)溶解於甲酸(2.44 g，45.06 mmol，2 mL，85%純度)中。將所得混合物在 50℃下攪拌 5 min。然後，對其進行 HPLC (第 1 次運行：10-10-60% 0-1-5 min H2O/ACN/0.2%FA，流速：30 mL/min，管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；第 2 次運行：10-10-45% 0-1-5 min H2O/ACN/0.1%NH4OH，流速：30 mL/min，管柱：XBridge BEH C18 100x19 mm，5 um)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(12 mg，28.54 μmol，8.47%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 – 1.04 (m, 3H), 1.17 – 1.35 (m, 1H), 1.56 – 2.16 (m, 4H), 3.04 – 3.18 (m, 2H), 3.48 – 4.64 (m, 4H), 5.09 – 5.62 (m, 1H), 6.55 – 7.19 (m, 5H), 7.36 – 7.79 (m, 1H), 8.07 – 8.28 (m, 1H), 9.45 – 10.60 (m, 1H), 12.43 – 13.46 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 421.2；實測值 421.2；Rt = 2.256 min。

實例 227. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rel-(2S)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 283))及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rel-(2R)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 256)



步驟 1：2-(3-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1932】　將 2-(3-硝基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，26.11 mmol)溶解於甲醇(150 mL)中，隨後添加無水 5%鈀碳(509.42 mg，2.61 mmol)。向反應混合物中裝入氫氣並在氫氣氣氛中攪拌 48 h。完成後，將反應混合物過濾並在減壓下濃縮濾液，得到 2-(3-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.5 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 221.0；實測值 221.0；Rt = 1.202 min。

步驟 2：2-[3-(二甲基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1933】　將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(1.35 g，58.80 mmol)分批添加到冷卻至 0℃之 2-(3-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.5 g，23.52 mmol)於 DMFA (100 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌 1 h 並然後添加碘甲烷(6.68 g，47.04 mmol，2.93 mL)。將混合物在 RT 下攪拌 16 h 並在減壓下濃縮。

將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌數次。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在旋轉蒸發器上濃縮，得到 2-[3-(二甲基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(6 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 305.2；實測值 305.2；Rt = 1.301 min。

步驟 3：N,N-二甲基-3-(2-哌啶基)苯胺之合成

【1934】　將 2-[3-(二甲基胺基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(6 g，19.71 mmol)在 HCl/二噁烷溶液(13%，150 mL)中攪拌隔夜。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 N,N-二甲基-3-(2-哌啶基)苯胺(6 g，粗製物，2HCl)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 205.2；實測值 205.2；Rt = 0.551 min。

步驟 4：2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸乙酯之合成

【1935】　將 N,N-二甲基-3-(2-哌啶基)苯胺(6 g，21.64 mmol，2HCl)及 DIPEA (11.19 g，86.57 mmol，15.08 mL)溶解於乙腈(86.63 mL)中。將反應混合物冷卻至 0°C並將 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(2.95 g，21.64 mmol，2.42 mL)逐滴添加到混合物中。將反應混合物攪拌隔夜，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離並在減壓下濃縮。將殘餘物提交至急速管柱層析，得到 2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸乙酯(1.3 g，4.27 mmol，19.73%產率)。

層析資料：

Interchim；80 g SiO_2，MTBE-MeOH 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv=2.5

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 305.2；實測值 305.2；Rt = 0.943 min。

步驟 5：2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1936】　將 2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸乙酯(1.3 g，4.27 mmol)溶解於飽和氨/甲醇溶液(50 mL)中並攪拌隔夜。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(1 g，

3.63 mmol，85.04%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 276.2；實測值 276.2；Rt = 0.850 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1937】　將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(897.68 mg，2.61 mmol)、2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(720 mg，2.61 mmol)、Cu (17.61 mg，277.18 μmol)、CuI (149.40 mg，784.47 μmol，26.58 μL)、碳酸銫(1.28 g，3.92 mmol，558.07 μL)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(111.58 mg，784.47 μmol)混合於二噁烷(4.66 mL)中，用 Ar 吹掃 5 分鐘並然後在密封管中在 100°C下加熱 18 h。過濾最終混合物並在*真空*中蒸發二噁烷。呈棕色油狀物之粗產物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(2 g，粗製物)直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 538.2；實測值 538.4；Rt = 1.122 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1938】　在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(2 g，1.67 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(9.15 g，25.11 mmol，11.44 mL，10%純度)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥。藉由 RP-HPLC (管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um；0-0-25% 0-1-5 min H_2O/MeCN/0.1%FA，流速：30 ml/min，流速：30 ml/min)純化殘餘物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-[2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(590 mg，1.45 mmol，86.51%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 408.2；實測值 408.2；Rt = 1.089 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 283)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 256)之合成

【1939】 藉由掌性 HPLC (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：15 ml/min)分離鏡像異構物，得到兩個個別鏡像異構物**化合物 283**：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(144 mg，353.40 μmol，57.43%產率)及**化合物 256**：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R)-2-[3-(二甲基胺基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(141 mg，346.04 μmol，56.23%產率)。

化合物 283：

分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1% EDA): IPA:MeOH，50:25:25) = 16.58 min。

製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：15 ml/min) = 16.0 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.19 – 1.67 (m, 5H), 1.77 – 1.95 (m, 1H), 2.80 – 3.09 (m, 7H), 3.64 – 4.33 (m, 1H), 5.21 – 5.67 (m, 1H), 6.40 – 6.86 (m, 5H), 6.88 – 7.22 (m, 1H), 7.45 – 7.78 (m, 1H), 8.13 – 8.21 (m, 1H), 9.58 – 10.55 (m, 1H), 12.61 – 13.34 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 408.2；實測值 408.2；Rt = 0.747 min。

化合物 256：

分析型：RT (管柱：Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm，5 mkm)；流動相：己烷(0.1%

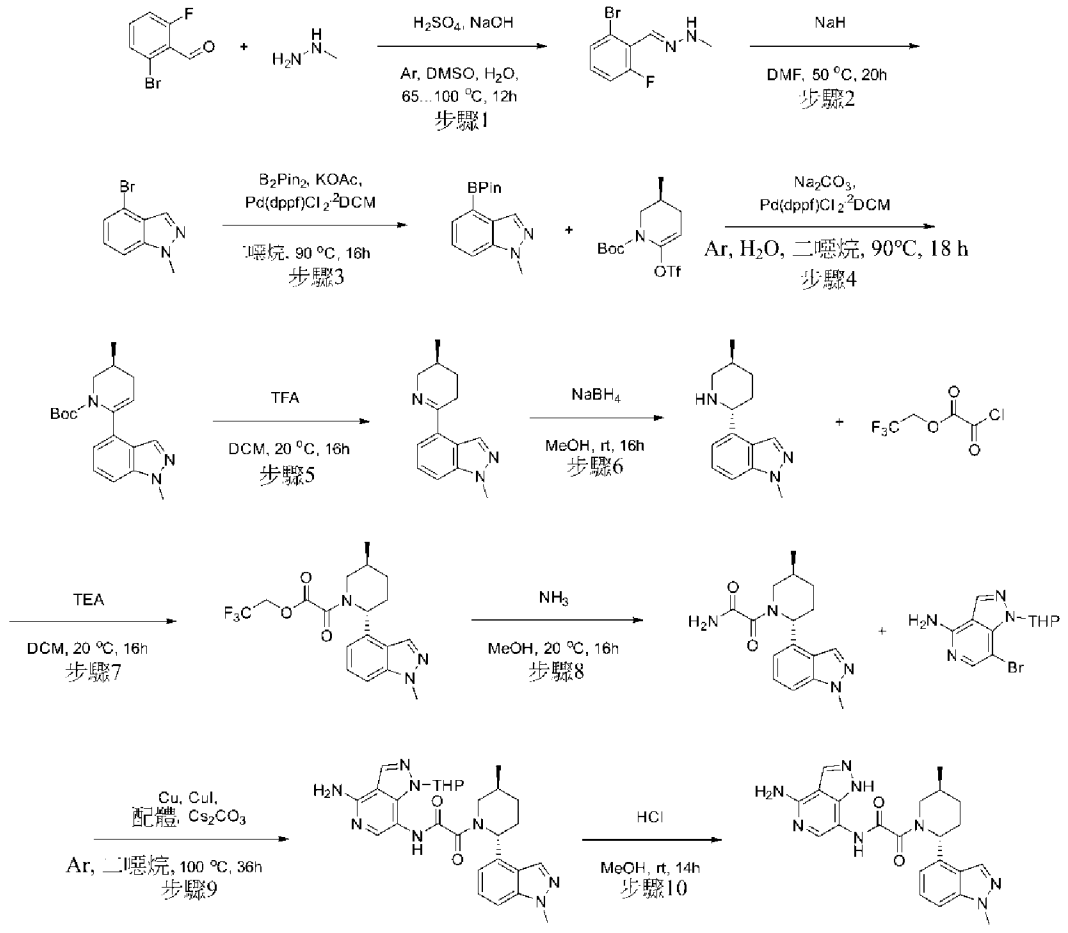
EDA): IPA:MeOH，50:25:25) = 54.16 min。

製備型：RT (管柱：CHIRALCEL OJ-H (250x20 mm，5 mkm)；流動相：已烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，50:25:25；流速：15 ml/min) = 46.4 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.35 – 1.93 (m, 6H), 2.78 – 2.90 (m, 7H), 3.88 – 4.34 (m, 1H), 5.22 – 5.69 (m, 1H), 6.37 – 6.90 (m, 5H), 7.12 – 7.21 (m, 1H), 7.46 – 7.77 (m, 1H), 8.11 – 8.21 (m, 1H), 9.66 – 10.64 (m, 1H), 12.47 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 408.2；實測值 408.2；Rt = 1.910 min。

實例 228.　N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 257)



化合物 257

步驟 1：N-[(E)-(2-溴-6-氟-苯基)亞甲基胺基]甲胺之合成

【1940】　將氫氧化鈉(2.60 g，65.02 mmol，1.22 mL)添加到經攪拌之 2-溴-6-氟

-苯甲醛(3 g，14.78 mmol，1.76 mL)及甲基肼;硫酸(4.69 g，32.51 mmol)於 DMSO (35 mL)及水(5 mL)混合物中之懸浮液中，在 Ar 氣氛下在 65℃下攪拌 0.5 h，在 80℃下攪拌 0.5 h 並在 100℃下攪拌 14 h。將反應混合物冷卻至 r.t.，倒入到水 200 mL 中，用 MTBE (3x50 mL)萃取，將經合併之萃取物用水(3x100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得到粗製物 4-溴-1-甲基-吲唑(3.2 g，粗製物)及 N-[(E)-(2-溴-6-氟-苯基)亞甲基胺基]甲胺(3.2 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 211.0；實測值 211.0；Rt = 0.853 min。

步驟 2：4-溴-1-甲基-吲唑之合成

【1941】　在室溫下向經攪拌之 N-[(E)-(2-溴-6-氟-苯基)亞甲基胺基]甲胺(3.2 g，13.85 mmol)於 DMF (25 mL)中之溶液中添加氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(1.59 g，41.55 mmol，60%純度)。將所得反應混合物在 50℃下攪拌 20 h。20 小時後，將反應混合物用水(100 mL)淬滅。將水相用 EtOAc (2x50 mL)萃取。將經合併之有機相用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經 Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 FCC (Interchim；40 g SiO_2,MTBE-MeOH 0~100%，流速 = 50 mL/min，cv = 5)純化殘餘物，獲得 4-溴-1-甲基-吲唑(1.3 g，6.16 mmol，44.48%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 210.0；實測值 210.0；Rt = 1.243 min。

步驟 3：1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1942】　將 4-溴-1-甲基-吲唑(1.3 g，6.16 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.64 g，6.47 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$·DCM (251.50 mg，307.97 μmol)及乙酸鉀(1.81 g，18.48 mmol，1.16 mL)於二噁烷(20.00 mL)中之溶液在 90℃下加熱 16 h。將反應混合物在真空中濃縮並向其中添加水(20 mL)。將所得混合物用 EtOAc (2*10 mL)萃取並將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二噁硼烷-2-基)吲唑(1.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 259.2；實測值 259.2；Rt = 1.434 min。

步驟 4：rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吲唑-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1943】 將 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1.6 g，6.20 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.14 g，6.20 mmol)溶解於二噁烷(40 mL)中並向其中添加碳酸鈉(1.31 g，12.40 mmol，518.95 μL)於水(15 mL)中之溶液。將所得混合物抽真空並用氬氣回填三次。將 Pd(dppf)Cl2-CH2Cl2 (253.10 mg，309.93 μmol)添加到先前混合物中並將所得混合物在 90°C下加熱隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並將水(100ml)添加到殘餘物中。將所得混合物用 EtOAc (2*45 mL)萃取並將經合併之有機層用鹽水(25ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吲唑-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 328.2；實測值 328.2；Rt = 1.371 min。

步驟 5：1-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1944】 將三氟乙酸(14.80 g，129.80 mmol，10 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-(1-甲基吲唑-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.8 g，5.50 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。將所得溶液在 20°C下攪拌 16 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(50 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*20 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到 1-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(565 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 228.2；實測值 228.2；Rt = 0.551 min。

步驟 6：1-甲基-4-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1945】 將 1-甲基-4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(565 mg，2.49 mmol)溶解於 MeOH (15.00 mL)中並分批添加硼氫化鈉(282.10 mg，7.46 mmol，262.66 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(2 mL)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將水(30 mL)添加到殘餘物中並將所得混合物用 DCM (2*30 mL)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 1-甲基-4-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.45 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 230.2；實測值 230.2；Rt = 0.806 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1946】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(411.22 mg，2.16 mmol)逐滴添加到 1-甲基-4-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.45 g，1.96 mmol)及三乙胺(238.28 mg，2.35 mmol，328.21 μL)於 DCM (20 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.6 g，1.57 mmol，79.76%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 384.2；實測值 384.2；Rt = 1.401 min。

步驟 8：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1947】 將 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.6 g，1.57 mmol)於甲醇/ NH_3 (5N) (10 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶

基]乙醯胺(0.47 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 301.2；實測值 301.2；Rt = 0.936 min。

步驟 9：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1948】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(207 mg，689.18 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(215.03 mg，723.64 μmol)、碘化銅(I)(26.25 mg，137.84 μmol，4.67 μL)、碳酸銫(449.10 mg，1.38 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(117.64 mg，827.02 μmol)混合於二噁烷(6 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (0-50% 2-10 min H_2O/ACN/0.1NH_4OH；流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL ACN)；管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)純化殘餘物，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(115.2 mg，223.00 μmol，32.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 517.0；實測值 517.0；Rt = 1.159 min。

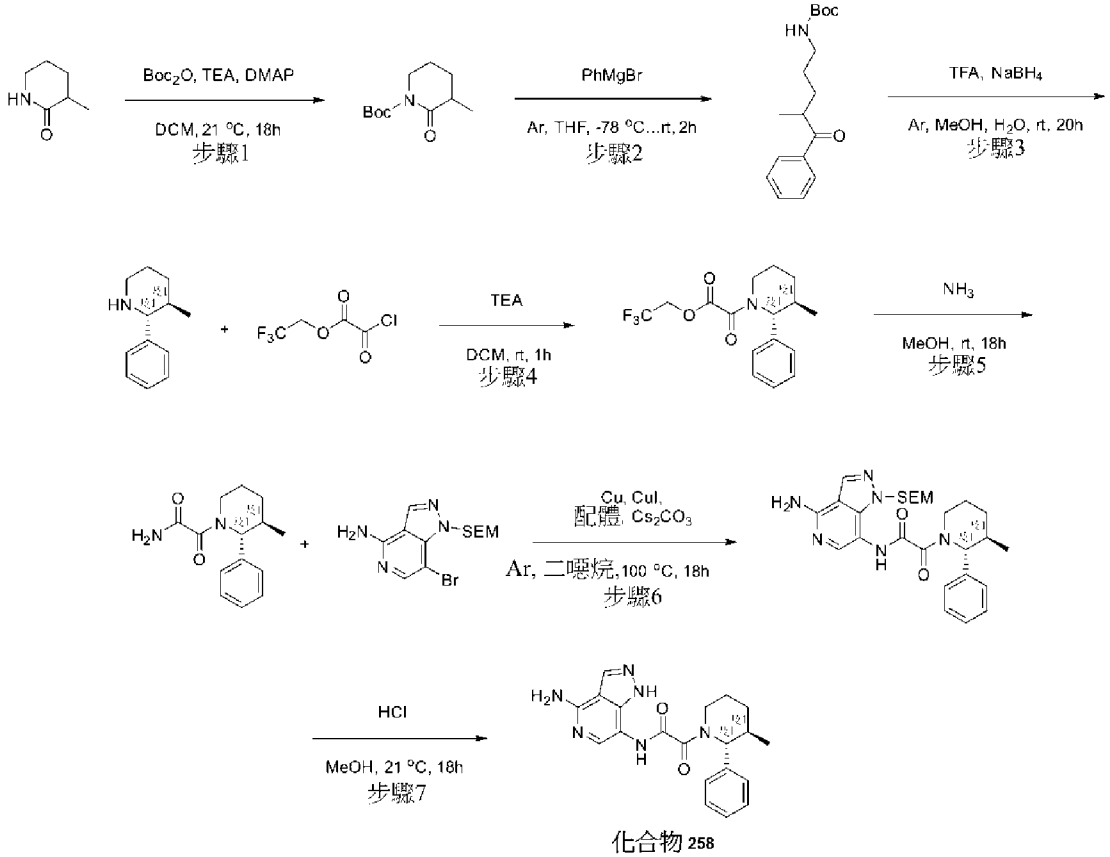
步驟 10：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 257)之合成

【1949】 在 20°C下向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(115.2 mg，223.00 μmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 14 h。將所得混合物蒸發至乾燥並然後提交至反相 HPLC (0-2-10 min40-70 % H_2O/MeOH/1.1NH_4OH，流速 30 mL/min ((裝載泵 4 mL MeOH)；管柱：Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19 mm，5 μM)，得到 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-

甲基-2-(1-甲基吲唑-4-基)-1-哌啶基]乙醯胺(30.4 mg，70.29 μmol，31.52%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.88 – 1.09 (m, 3H), 1.26 – 1.43 (m, 1H), 1.69 – 1.97 (m, 2H), 2.18 – 2.24 (m, 1H), 2.91 – 3.26 (m, 1H), 3.36 – 3.59 (m, 1H), 3.78 – 4.15 (m, 4H), 5.34 – 5.98 (m, 1H), 6.55 – 6.92 (m, 2H), 6.92 – 7.16 (m, 1H), 7.32 – 7.43 (m, 1H), 7.44 – 7.79 (m, 2H), 7.86 – 8.28 (m, 2H), 9.44 – 10.71 (m, 1H), 12.46 – 13.54 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 433.2；實測值 433.2；Rt = 0.573 min。

實例 229. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(化合物 258)



化合物 258

步驟 1：3-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1950】 在 21°C下向 3-甲基哌啶-2-酮(2 g，17.67 mmol)、三乙胺(1.79 g，17.67 mmol，2.46 mL)及 DMAP (215.93 mg，1.77 mmol)於 DCM (25 mL)中之溶液中分批添加二碳酸二三級丁酯(4.24 g，19.44 mmol，4.46 mL)。將所得溶液用 10% HCl

水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發至乾燥，得到呈黃色油狀物之 3-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，16.41 mmol，92.85%產率)。

LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z：計算值 158.2；實測值 158.2；Rt = 1.172 min。

步驟 2：N-(4-甲基-5-側氧基-5-苯基-戊基)胺甲酸三級丁酯之合成

【1951】 在 Ar 氣氛下在-78°C下向 3-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，14.07 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(17.00 g，14.07 mmol，17.35 mL)。在添加完成後，使反應混合物升溫至 rt。將所得混合物用 NH_4Cl 水溶液淬滅，用 EtOAc 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到呈橙色膠狀物之 N-(4-甲基-5-側氧基-5-苯基-戊基)胺甲酸三級丁酯(2.8 g，9.61 mmol，68.31%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z：計算值 192.2；實測值 192.2；Rt = 1.453 min。

步驟 3：3-甲基-2-苯基哌啶之合成

【1952】 將 N-(4-甲基-5-側氧基-5-苯基-戊基)胺甲酸三級丁酯(2.8 g，9.61 mmol)在三氟乙酸(14.80 g，129.80 mmol，10 mL)中攪拌 1 h(直到氣體逸出停止)。將 50% w/v NaOH 溶液添加到混合物中，直到 pH 為 13-14。將產物用 DCM 萃取 4 x 20mL 並將有機層合併，用 $MgSO_4$ 乾燥並蒸發。將產物溶解於甲醇(40 mL) / 水(10 mL)混合物中並添加到燒瓶中，隨後添加硼氫化鈉(399.90 mg，10.57 mmol，373.74 uL)。將混合物在 Ar 下攪拌隔夜。將混合物用 1-2M HCl 酸化直到 pH 為 1-3 並靜置 30 分鐘。然後添加 NaOH 溶液直到 pH 為 13-14 並將產物用 DCM (4 x 100 mL)萃取，將有機層合併，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。獲得呈淺黃色油狀物之 3-甲基-2-苯基哌啶(1.1 g，粗製物)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 176.2；實測值 176.2；Rt = 0.751 min。

步驟 4：2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1953】 在 rt 下向 3-甲基-2-苯基-哌啶(335 mg，1.91 mmol)及 TEA (232.09

mg，2.29 mmol，319.68 μL)於 DCM (25 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(364.12 mg，1.91 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(600 mg，粗製物)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 330.2；Rt = 3.664 min。

步驟 5：2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1954】 在 rt 下將氨(31.03 mg，1.82 mmol)鼓泡透過 2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(600 mg，1.82 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥並藉由 HPLC (25-50% 0.5-6.5 min；30 mL/min 水-乙腈+NH_3 (裝載泵 4 mL/min；乙腈)純化，得到 2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(213.2 mg，47.53%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 247.2；Rt = 1.085 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺之合成

【1955】 在氬氣下將 2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(161.8 mg，459.84 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(157.86 mg，459.84 μmol)、碘化銅(I)(43.79 mg，229.92 μmol，7.79 μL)、碳酸銫(299.65 mg，919.68 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(65.41 mg，459.84 μmol)混合於二噁烷(5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 18 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC (40-65% 0.5-6.5 min 30 mL/min 水-乙腈+NH_3 (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱 SunFireC18 19*100 mm)純化殘餘物，得到呈米黃色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(99.9 mg，196.39

μmol，42.71%產率)。

第 1 流份 -16.8mg (藉由 LCMS 得到 97%)

第 2 流份 - 83.1mg (藉由 LCMS 得到 100%)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 509.2；Rt = 1.450 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(化合物 258)之合成

【1956】　在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-(3-甲基-2-苯基-1-哌啶基)-2-側氧基-乙醯胺(83.1 mg，163.36 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.60 g，43.88 mmol，2 mL)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 HPLC (30-55% 0.5-8 min；30 mL/min 水-乙腈+NH_3 (裝載泵 4 mL/min acn)；管柱 xbridgeC18 19*100 mm)。

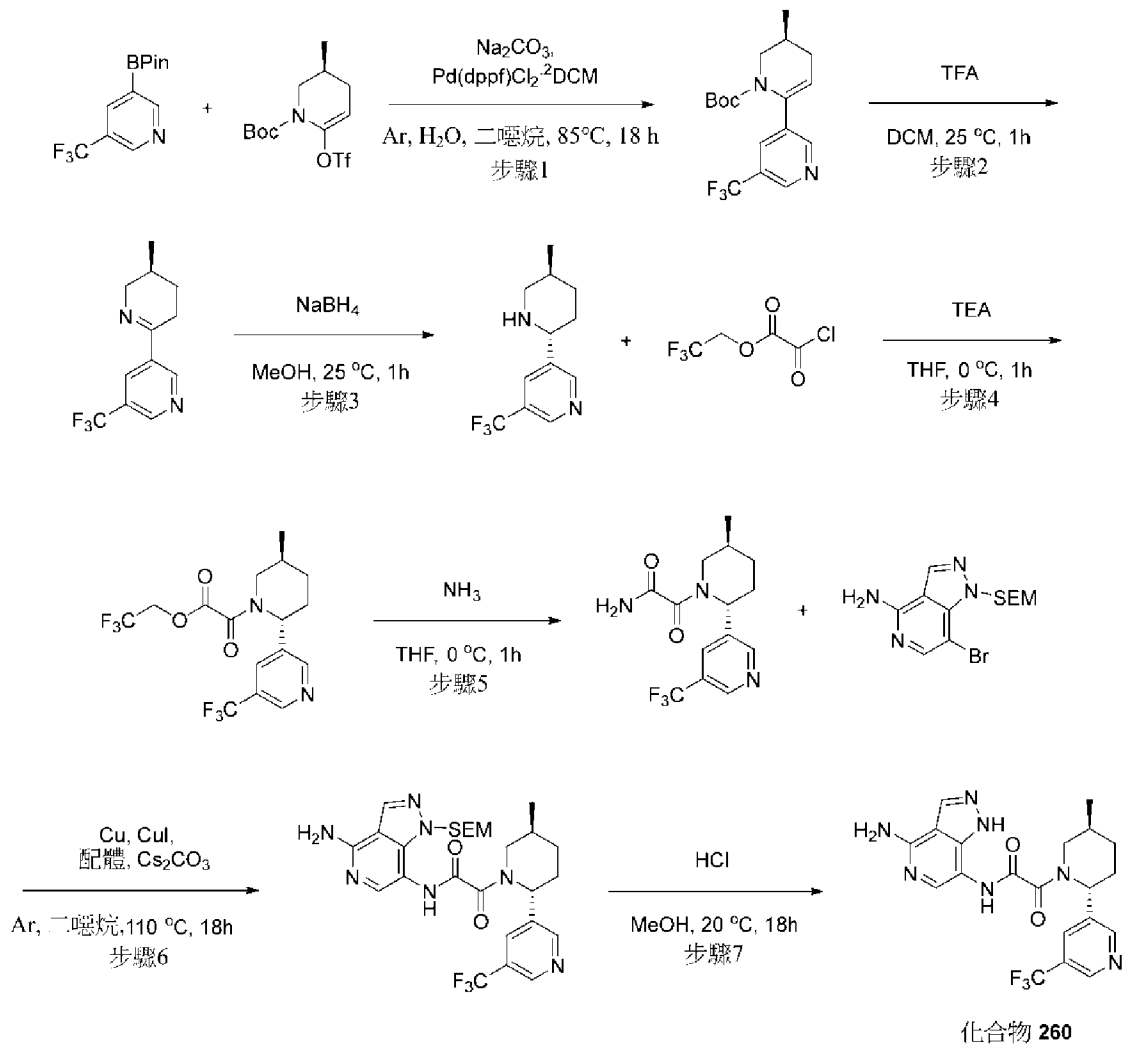
第 1 流份 -11.8mg (藉由 LCMS 得到 100%，異構物之約 1:1 混合物)

第 2 流份 -37.2mg (藉由 LCMS 得到 100%，異構物之約 1:1 混合物)

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.71 – 1.22 (m, 3H), 1.36 – 1.49 (m, 1H), 1.58 – 1.78 (m, 2H), 1.79 – 2.10 (m, 1H), 2.57 – 2.73 (m, 1H), 2.99 – 3.10 (m, 0.5H), 3.38 – 3.46 (m, 0.5H), 3.63 – 4.32 (m, 1H), 4.99 – 5.51 (m, 1H), 7.14 – 7.30 (m, 1H), 7.35 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.54 (m, 1H), 7.80 – 7.98 (m, 1H), 7.98 – 9.14 (m, 3H), 10.66 – 10.98 (m, 1H), 12.62 (br s, 1H), 13.74 (br s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 379.2；Rt = 2.146 min。

實例 230.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 260)



化合物 **260**

步驟 1：rac-(3S)-3-甲基-6-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1957】 將 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶(3.5 g，12.82 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.7 g，16.51 mmol)及碳酸鈉(3.7 g，34.91 mmol，1.46 mL)添加到 1,4-二噁烷(100 mL)及水(12 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (523.37 mg，640.89 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 85°C下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (120 mL)稀釋並添加硫酸鈉以去除殘餘水。將所得混合物攪拌 10 min，並然後過濾。將濾餅另外用 MTBE (2*25 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈紅色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-3-甲基-6-[5-(三氟甲

基)-3-吡啶基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.8 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 343.2；Rt = 1.326 min。

步驟 2：3-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-5-(三氟甲基)吡啶之合成

【1958】 將三氟乙酸(37.00 g，324.50 mmol，25 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-3-甲基-6-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.8 g，25.70 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用溫水(100 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用溫水(3*50 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*60 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色固體之 3-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-5-(三氟甲基)吡啶(2.9 g，11.97 mmol，46.57%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 243.2；實測值 243.2；Rt = 0.759 min。

步驟 3：3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-5-(三氟甲基)吡啶之合成

【1959】 在-15℃下將硼氫化鈉(249.09 mg，6.58 mmol，231.92 μL)一次性添加到經攪拌之 3-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-5-(三氟甲基)吡啶(2.9 g，11.97 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中。將反應混合物在-15℃下攪拌 0.5 h，並然後在 0.5 h 內使其升溫至 25℃，且然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈紅色膠狀物之粗製物 3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-5-(三氟甲基)吡啶(2.6 g，10.64 mmol，88.92%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 245.2；實測值 245.2；Rt = 0.492 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙

酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1960】 在0°C下將2-氯-2-側氧基-乙酸2,2,2-三氟乙酯(496.04 mg，2.60 mmol)逐滴添加到經攪拌之 3-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-5-(三氟甲基)吡啶(0.53 g，2.17 mmol)及 TEA (439.14 mg，4.34 mmol，604.87 µL)於 THF (20 mL)中之溶液中，在 0°C下攪拌 1 h。反應混合物用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 397.2；實測值 397.2；Rt = 1.317 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1961】 在 0°C下將氨(735.43 mg，43.18 mmol)鼓泡透過反應混合物，在 0°C下攪拌 1 h。將反應混合物過濾，用 THF (2x5 mL)洗滌固體，在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.66 g，2.09 mmol，96.95%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 316.2；實測值 316.2；Rt = 1.133 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1962】 在 Ar 氣氛下將銅(3.02 mg，47.58 µmol)、碘化銅(I)(90.61 mg，475.75 µmol，16.12 µL)、碳酸銫(620.04 mg，1.90 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，951.50 µmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(359.31 mg，1.05 mmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(67.67 mg，475.75 µmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，865.54 µmol，90.97%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 578.2；實測值 578.2；Rt = 1.013 min。

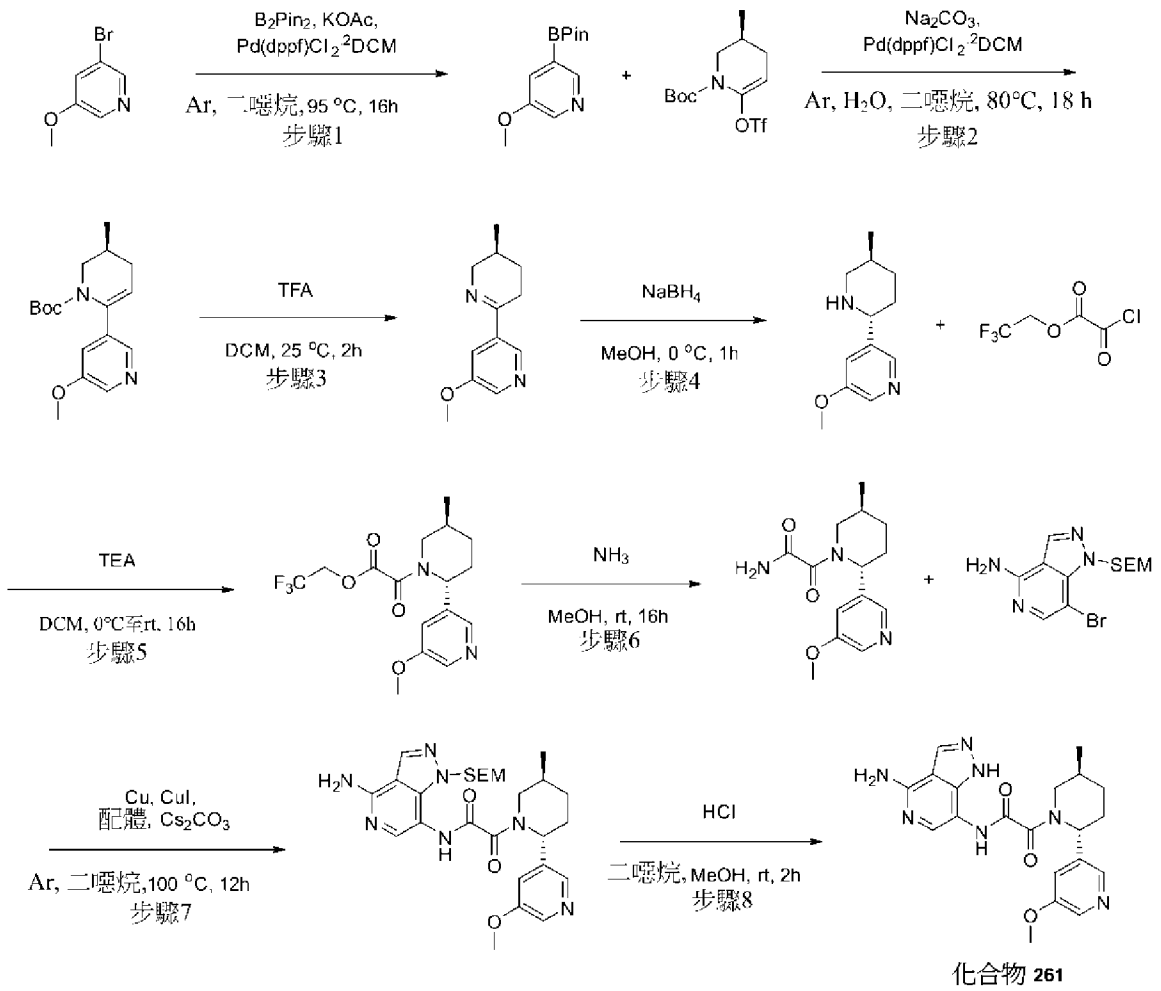
步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 260)之合成

【1963】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.16 g，86.55 mmol，3.94 mL)添加到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，865.54 μmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 18 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物用 IPA (5 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5u m；0-40% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-哌啶基]乙醯胺(24 mg，48.64 μmol，5.62%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.90 – 1.15 (m, 3H), 1.28 – 1.42 (m, 1H), 1.59 – 1.73 (m, 1H), 1.88 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 2.15 (m, 1H), 2.18 – 2.30 (m, 1H), 2.73 – 2.98 (m, 1H), 3.76 – 4.15 (m, 1H), 5.15 – 5.73 (m, 1H), 6.57 – 6.87 (m, 2H), 7.54 – 7.75 (m, 1H), 7.86 – 8.26 (m, 3H), 8.71 – 8.96 (m, 2H), 9.64 – 10.64 (m, 1H), 12.57 – 13.40 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 448.2；實測值 448.2；Rt = 1.158 min。

實例 231. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 261)



步驟 1：3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶之合成

【1964】　將 3-溴-5-甲氧基-吡啶(5 g，26.59 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(7.43 g，29.25 mmol)及乙酸鉀(7.83 g，79.78 mmol，4.99 mL)於 1,4-二噁烷(5.24 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl2 • CH2Cl2 (2.17 g，2.66 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 95℃下攪拌 16 h。然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (60 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在大部分殘餘物已溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾液在真空中濃縮，得到 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(4.3 g，18.29 mmol，68.78%產率)。

步驟 2：rac-(3S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1965】 將(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.76 g，5.10 mmol)、碳酸鈉(1.35 g，12.76 mmol，534.19 μL)及水(40.01 mL)添加到 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶(1 g，4.25 mmol)於1.4-二噁烷(160.02 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl_2·DCM (173.69 mg，212.69 μmol)並將反應混合物在氬氣下在 80°C下攪拌 18 h，然後冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (60 mL)稀釋並攪拌 0.5 h。在主要部分之殘餘物溶解後，添加無水硫酸鈉，並過濾所得混合物。將濾餅另外用 MTBE (3*20 mL)洗滌並丟棄。將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.94 mmol，92.68%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 305.2；實測值 305.2；Rt = 1.152 min。

步驟 3：3-甲氧基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶之合成

【1966】 將三氟乙酸(6.74 g，59.14 mmol，4.56 mL)一次性 添加到 經攪拌之 rac-(3S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.94 mmol)於二氯甲烷中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*10 mL)沖洗。將經合併之水溶液用 10%碳酸鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*20 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 3-甲氧基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(0.8 g，3.92 mmol，99.34%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 205.2；實測值 205.2；Rt = 0.542 min。

步驟 4：3-甲氧基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶之合成

【1967】 在 0℃下將硼氫化鈉(740.79 mg，19.58 mmol，689.75 μL)一次性添加到經攪拌之 3-甲氧基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吡啶(0.8 g，3.92 mmol)於甲醇(14.75 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到粗製物 3-甲氧基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(0.78 g，3.78 mmol，96.55%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 207.2；實測值 207.2；Rt = 0.661 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1968】 將 3-甲氧基-5-[rac-(2S,5R)-5-甲基-2-哌啶基]吡啶(0.78 g，3.40 mmol)及 TEA (344.36 mg，3.40 mmol，474.32 μL)溶解於 DCM (40.49 mL)中，用冰水浴冷卻並然後在 10 min 內逐滴添加於 20 mL DCM 中之 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(680.72 mg，3.57 mmol)。將溶液攪拌隔夜。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 之水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.85 g，2.36 mmol，69.32%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 361.2；實測值 361.2；Rt = 1.208 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1969】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.85 g，2.36 mmol)溶解於 NH_3/甲醇(30 mL)溶液(按重量計 10%)中並攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.6 g，2.16 mmol，91.72%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 278.2；實測值 278.2；Rt = 0.686 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1970】 在氬氣下將 7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(185.69 mg，540.89 μmol)、2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，540.89 μmol)、碘化銅(I)(30.90 mg，162.27 μmol，5.50 μL)、碳酸銫(352.47 mg，1.08 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(34.62 mg，243.40 μmol)混合於二噁烷(3 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌 達 12 h。過濾反應混合物，然後蒸發。過濾反應混合物，然後蒸發。將粗產物溶解於 2 mL DMSO 中並進行 HPLC，得到粗產物，將其溶解於 2 mL DMSO 中並進行 HPLC，得到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.025 g，46.32 μmol，8.56%產率)

層析資料：

2-10 min 30-100%水– 甲醇 + fa；流速 30 mL/min

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 538.2；實測值 538.2；Rt = 1.163 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 261)之合成

【1971】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(25.00 mg，46.32 μmol)溶解於 MeOH (1 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (926.44 μmol，1 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.09 g，219.81 μmol，474.53%產率)

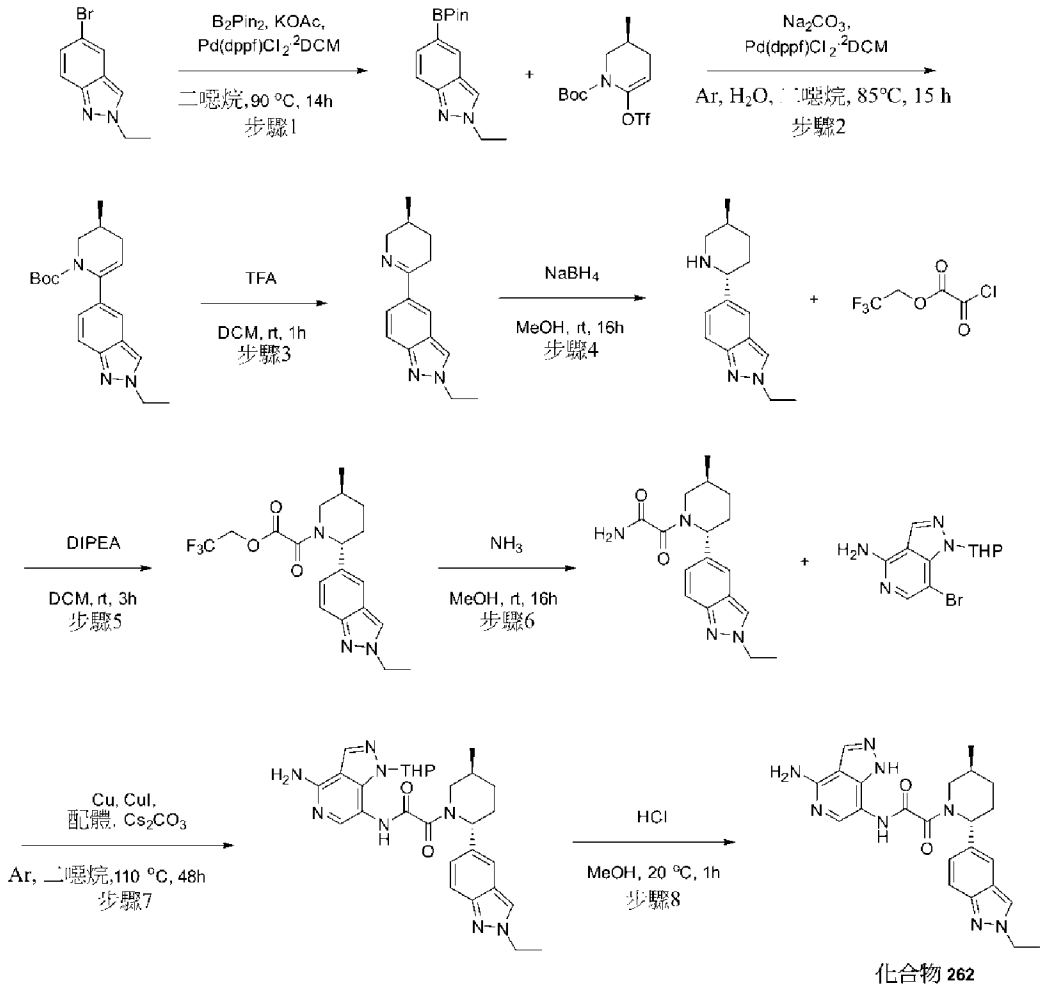
層析資料：

2-10 min 25-50%水– 甲醇 + NH_3；流速 30 mL/min

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.76 – 1.08 (m, 3H), 1.20 – 1.47 (m, 1H), 1.58 – 1.76 (m, 1H), 1.82 – 2.01 (m, 1H), 2.02 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.30 (m, 1H), 2.74 – 3.19 (m, 1H), 3.73 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 4.13 (m, 2H), 5.49 – 5.77 (m, 1H), 6.57 – 6.83 (m, 2H), 7.07 – 7.35 (m, 1H), 7.52 – 7.77 (m, 1H), 8.07 – 8.20 (m, 2H), 8.22 – 9.27 (m, 1H), 9.55 – 10.64 (m, 1H), 12.56 – 13.40 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 410.2；實測值 410.2；Rt = 0.727 min。

實例 232. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 262)



化合物 262

步驟 1：2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【1972】 將 5-溴-2-乙基-吲唑(7 g，31.10 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(8.69 g，34.21 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM (1.27 g，1.55 mmol)及乙酸鉀(9.16 g，93.30 mmol，5.83 mL)之混合物在 1,4-二噁烷(150 mL)中在 90℃下攪拌 14 h。完成後，將反應混合物用水稀釋並用 DCM (3x100 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，透過 SiO_2 墊過濾並在減壓下濃縮，得到 2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(7.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 273.2；實測值 273.2；Rt = 1.285 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1973】 將 2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(7.1 g，26.09 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(15.32 g，44.35 mmol)、碳酸鈉(8.30 g，78.27 mmol，3.28 mL)及 Pd(dppf)Cl2 DCM (1.07 g，1.30 mmol)在 1,4-二噁烷(75 mL)及水(25 mL)之混合物中在惰性氣氛下在 85℃下攪拌 15 h。完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.5 g，粗製物)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 342.2；實測值 342.2；Rt = 1.164 min。

步驟 3：2-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【1974】 將 rac-(3S)-6-(2-乙基吲唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7.5 g，21.97 mmol)溶解於 TFA (2.96 g，25.96 mmol，2 mL)及 DCM (3 mL)之混合物中並在 RT 下攪拌 0.5 h。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於 DCM 中，用 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(4.8 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 242.2；實測值 242.2；Rt = 0.794 min。

步驟 4：2-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【1975】 將硼氫化鈉(1.50 g，39.78 mmol，1.40 mL)分批添加到經攪拌之 2-乙基-5-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(4.8 g，19.89 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中。將反應混合物在 RT 下攪拌隔夜並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，用 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(4 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 244.2；實測值 244.2；Rt = 0.592 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之合成

【1976】 將 2-氯-2-側氧基-乙酸乙酯(2.36 g，17.26 mmol，1.93 mL)逐滴添加到經冰浴冷卻之經攪拌之 2-乙基-5-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(4 g，16.44 mmol)及 DIPEA (2.76 g，21.37 mmol，3.72 mL)於 DCM 中之溶液中。完成後，將反應混合物用水洗滌。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(2 g，5.82 mmol，35.43%產率)。

層析：

Interchim 120 g SiO_2，HEX-MTBE 0~100%，流速 = 70 mL/min，cv = 24.2

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 344.2；實測值 344.2；Rt = 1.345 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1977】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(2 g，5.82 mmol)溶解於甲醇中之飽和氨溶液中。將反應混合物攪拌隔夜並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 315.2；Rt = 0.988 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1978】 在 Ar 氣氛下將銅(6.06 mg，95.43 μmol)、碘化銅(I)(181.74 mg，954.26 μmol，32.34 μL)、碳酸銫(1.24 g，3.82 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.6 g，1.91 mmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(595.47 mg，2.00 mmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(135.73 mg，954.26 μmol)於 1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液並藉由急速層析純化，得到粗製物起始草醯胺。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 531.2；實測值 531.2；Rt = 1.070 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 262)之合成

【1979】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.72 g，47.11 mmol，2.15 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.25 g，471.15 μmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 1 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物用 IPA (5 mL)研磨，過濾，用 IPA (5 mL)洗滌，並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；5-25% 0-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-乙基吲唑-5-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(50 mg，103.53 μmol，21.97%產率，HCl)。

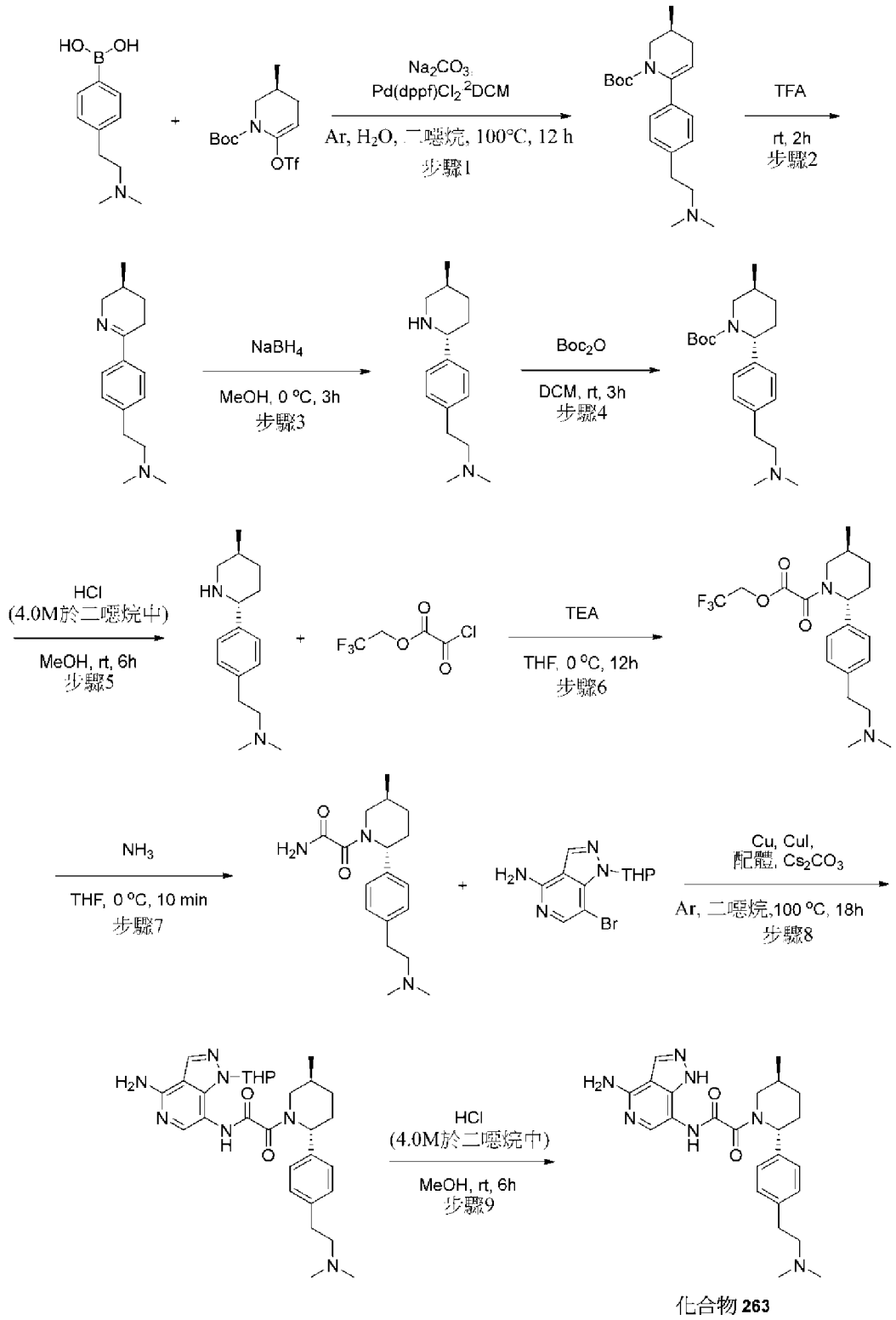
^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.06 – 1.09 (m, 3H), 1.23 – 1.43 (m, 1H), 1.45 – 1.52 (m, 3H), 1.53 – 2.34 (m, 4H), 2.63 – 2.83 (m, 1H), 3.43 – 4.16 (m, 1H), 4.34 – 4.50 (m,

2H), 4.98 – 5.79 (m, 1H), 5.99 – 7.35 (m, 3H), 7.51 – 8.41 (m, 5H), 9.54 – 10.63 (m, 1H), 11.20 – 14.20 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 448.2；實測值 448.2；Rt = 2.324 min。

實例 233. N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺

(化合物 263)



化合物 **263**

步驟 1：rac-(3S)-6-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1980】 在氬氣氣氛下向[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]硼酸(5.2 g，22.66 mmol，HCl)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三

級丁酯(9.39 g，27.19 mmol)及碳酸鈉(9.61 g，90.63 mmol，3.79 mL)於水(40.15 mL)及二噁烷(120.44 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ (925.12 mg，1.13 mmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 12 h，冷卻，過濾並蒸發。將殘餘物用 MTBE (150 mL)稀釋，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，獲得 rac-(3S)-6-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(10 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 345.2；Rt = 0.925 min。

步驟 2：N,N-二甲基-2-[4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯基]乙胺之合成

【1981】　將 rac-(3S)-6-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7.8 g，22.64 mmol)於三氟乙酸(35 g，306.96 mmol，23.65 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 2 h。將殘餘物用水(50 mL)稀釋。將水層之 pH 用 NaOH 溶液調節至 9-10，用 DCM (3*30 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯基]乙胺(4.5 g，18.41 mmol，81.33%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 245.2；實測值 245.2；Rt = 0.249 min。

步驟 3：N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺之合成

【1982】　在 0°C下將硼氫化鈉(696.66 mg，18.41 mmol，648.66 μL)分批添加到經攪拌之 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯基]乙胺(4.5 g，18.41 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用二氯甲烷(3*80 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺(4.5 g，18.26 mmol，99.18%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 247.2；Rt = 0.644 min。

步驟 4：rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁

酯之合成

【1983】 將 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺(4.5 g，18.26 mmol)及二碳酸二三級丁酯(3.99 g，18.26 mmol，4.19 mL)於 DCM (40 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 3 h 並蒸發。藉由梯度層析(ACN- MeOH)純化殘餘物，獲得 rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.5 g，7.21 mmol，39.50%產率)。

步驟 5：N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺之合成

【1984】 將 rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.5 g，7.21 mmol)於 MeOH (49.67 mL)及氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(263.06 mg，7.21 mmol，328.83 μL)中之溶液在 25℃下攪拌 6 h 並在真空中蒸發，得到 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺(2.25 g，7.05 mmol，97.66%產率，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 247.2；Rt = 0.593 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1985】 在 0℃下向 N,N-二甲基-2-[4-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]乙胺(1.35 g，4.23 mmol，2HCl)及三乙胺(3.42 g，33.82 mmol，4.71 mL)於 THF (38.78 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.61 g，8.46 mmol)。將所得混合物攪拌 12 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 401.2；實測值 401.2；Rt = 0.984 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1986】 在 10 min 期間在 0℃下透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基

胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.65 g，4.12 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到粗產物(3 g)，藉由梯度層析(MTBE - MeOH)純化該粗產物，2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.95 g，2.99 mmol，72.63%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 318.2；實測值 318.2；Rt = 0.573 min。

步驟 8：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1987】 兩個部分。對於各部分 300 mg，使用小瓶(8 mL)。

【1988】 向 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，945.11 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(421.26 mg，1.42 mmol)、銅(12.01 mg，189.02 μmol)、碘化銅(I)(180.00 mg，945.11 μmol，32.03 μL)、碳酸銫(615.87 mg，1.89 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(201.65 mg，1.42 mmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100°C下加熱 18 h 並冷卻。將該化合物與另一批次合併。過濾出無機沉澱並用 DCM (30 mL)洗滌，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，936.92 μmol，99.13%產率)。

【1989】 該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 534.2；實測值 534.4；Rt = 0.697 min。

步驟 9：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 263)之合成

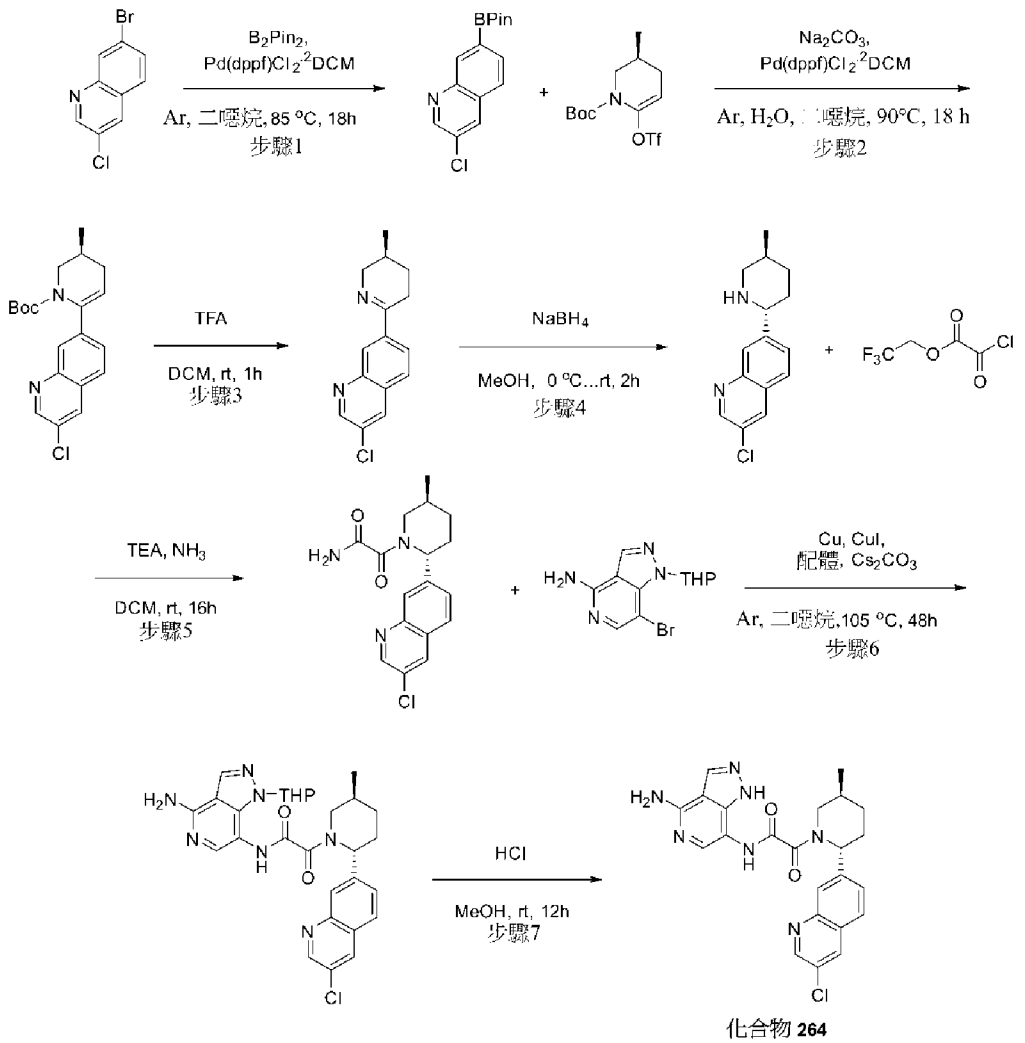
【1990】 向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，

936.92 μmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加氯化氫 4M 於 1,4-二噁烷中之溶液 99% (4 g，109.71 mmol，5.00 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 6 h 並在真空中蒸發。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 5-5-25% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.1% FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min H_2O)；Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化殘餘物並再純化(裝置(流動相，管柱)：系統 30-80% 0-5 min H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)；管柱：XBridge C18 100x19 mm，5 um)，獲得所需產物(201 mg)。藉由掌性層析(管柱：Chiralcel OJ-H (250 * 20 mm，5 mkm)；流動相：己烷-MeOH-IPA-DEA，60-20-20-0.1 流速：12 mL/min；19 次注入，V = 13.51，20 h)再純化該物質，獲得 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-[2-(二甲基胺基)乙基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(157 mg，349.24 μmol，37.28%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.78 – 1.06 (m, 3H), 1.21 – 1.39 (m, 1H), 1.62 – 1.76 (m, 1H), 1.79 – 2.08 (m, 2H), 2.10 – 2.26 (m, 7H), 2.38 – 2.45 (m, 2H), 2.63 – 3.25 (m, 3H), 3.40 – 4.09 (m, 1H), 4.85 – 5.64 (m, 1H), 6.18 – 7.18 (m, 3H), 7.19 – 7.52 (m, 3H), 7.53 – 7.76 (m, 1H), 8.10 – 8.24 (m, 1H), 9.46 – 10.61 (m, 1H), 12.46 – 13.44 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 451.2；實測值 451.2；Rt = 1.879 min。

實例 234. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 264)



化合物 **264**

步驟 1：3-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉之合成

【1991】　將 7-溴-3-氯-喹啉(3 g，12.37 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.46 g，13.61 mmol)及乙酸鉀(3.04 g，30.93 mmol，1.93 mL)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後添加 Pd(dppf)Cl2 • CH2Cl2 (1.01 g，1.24 mmol)並將反應混合物在氬氣下在 85°C下攪拌 18 h。等分試樣之 LCMS 顯示起始溴化物之完全轉化。反應混合物含有粗製物 3-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(3.58 g，粗製物) (產率基於 1HNMR 及 LCMS)，直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 290.2；實測值 290.2；Rt = 1.633 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(3-氯-7-喹啉基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【1992】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.70 g，13.60 mmol)、碳酸鈉(3.93 g，37.09 mmol，1.55 mL)及水(100 mL)添加到來自前一步驟之粗製物 3-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(3.58 g，12.36 mmol)於 1,4-二噁烷(18 mL)中之溶液中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加 Pd(dppf)Cl2DCM (504.82 mg，618.17 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 90°C下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並然後過濾。將濾餅另外用 1.4-二噁烷(2*25 mL)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈黑色膠狀物之粗製物 rac-(3S)-6-(3-氯-7-喹啉基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(13 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 359.2；Rt = 1.552 min。

步驟 3：3-氯-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉之合成

【1993】 將三氟乙酸(59.20 g，519.21 mmol，40 mL)一次性添加到經攪拌之 rac-(3S)-6-(3-氯-7-喹啉基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(13 g，36.23 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 1 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用溫水(200 mL)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用溫水(3*50 mL)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用二氯甲烷(2*70 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈米黃色固體之 3-氯-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.4 g，5.41 mmol，14.94%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 259.0；實測值 259.0；Rt = 0.894 min。

步驟 4：3-氯-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉之合成

【1994】 在 0°C下將硼氫化鈉(220 mg，5.82 mmol，204.84 μL 一次性添加到經

攪拌之 3-氯-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1.4 g，5.41 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，並然後在 0.5 h 內使其升溫至 25℃，且然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈米黃色固體之粗製物 3-氯-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(1.1 g，4.22 mmol，77.96%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 261.2；實測值 261.2；Rt = 0.798 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1995】 在 25℃下向 3-氯-7-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(1.1 g，4.22 mmol)及三乙胺(853.72 mg，8.44 mmol，1.18 mL)於 THF (20.02 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.21 g，6.33 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。在 20 min 期間在 25℃下透過所得混合物鼓泡氨(71.84 mg，4.22 mmol)。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.0 g，粗製物)。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【1996】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(200 mg，602.78 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(268.67 mg，904.17 μmol)、銅(5 mg，78.68 μmol)、碘化銅(I)(130 mg，682.59 μmol，23.13 μL)、碳酸銫(294.60 mg，904.17 μmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(130 mg，913.95 μmol)於 1,4-二噁烷(6.00 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105℃下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻並過濾。將濾餅用 THF (2*5 mL)及

二氯甲烷(3*5 mL)依次洗滌。將經合併之濾液在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀物之 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(620 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 548.2；實測值 548.2；Rt = 3.263 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 264)之合成

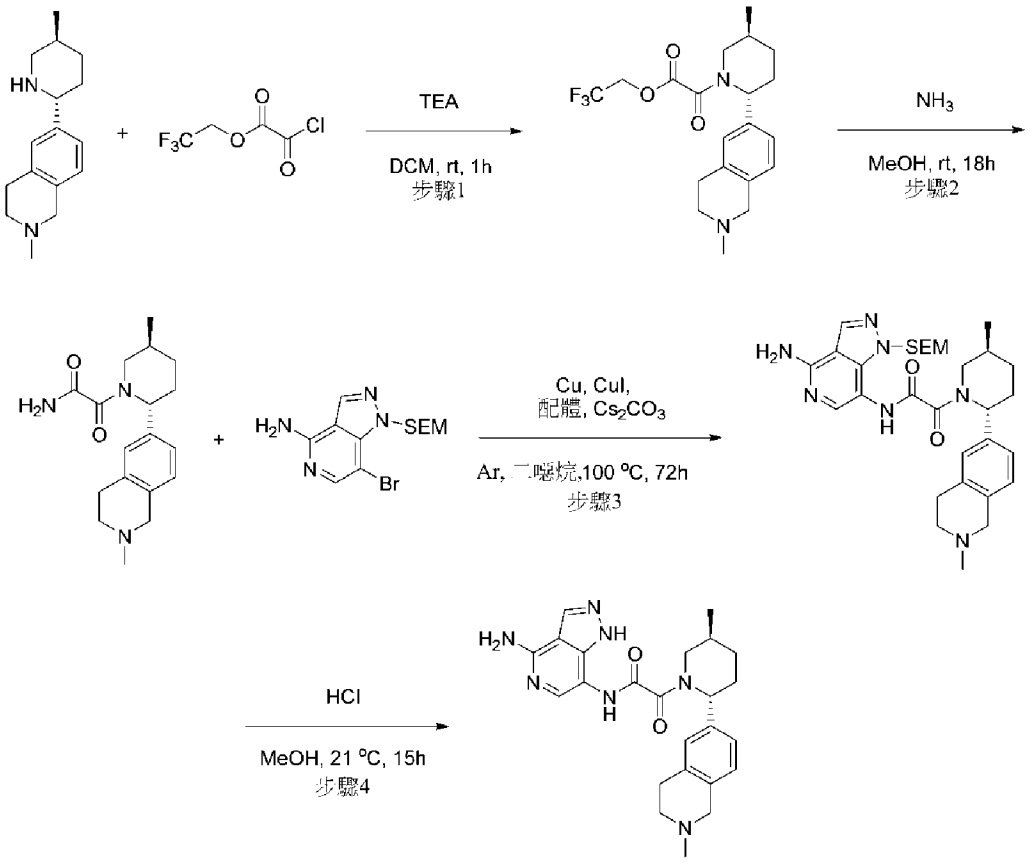
【1997】　在 25℃下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(4.20 g，16.01 mmol，4.00 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之來自前一步驟之粗製物 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(675.15 mg，1.23 mmol)於甲醇(4 mL)之溶液中。將所得溶液在 25℃下攪拌 12 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：10-10-50% 0-1-5 min H_2O/乙腈/0.2%FA；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到呈米黃色固體之化合物 264 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯-7-喹啉基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(101 mg，198.06 μmol，16.08%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.92 – 1.15 (m, 3H), 1.27 – 1.48 (m, 1H), 1.66 – 1.79 (m, 1H), 1.85 – 1.98 (m, 1H), 2.06 – 2.30 (m, 1H), 2.37 – 2.43 (m, 1H), 2.76 – 3.18 (m, 1H), 3.67 – 4.18 (m, 1H), 4.98 – 6.05 (m, 1H), 6.93 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.80 (m, 2H), 7.88 – 8.06 (m, 2H), 8.16 – 8.40 (m, 1H), 8.51 – 8.61 (m, 1H), 8.82 – 8.93 (m, 1H), 9.57 – 10.91 (m, 1H), 13.03 (s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 464.4；實測值 464.4；Rt = 1.741 min。

實例 235.　N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲

基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 265)



化合物 **265**

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【1998】　在 rt 下向 2-甲基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉(0.6 g，2.46 mmol)及 TEA (248.45 mg，2.46 mmol，342.21 μL)於 DCM (25 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(467.74 mg，2.46 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.26 mmol，92.00%產率)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 399.2；實測值 399.2；Rt = 2.712 min。

步驟 2：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌

啶基]乙醯胺之合成

【1999】 在 rt 下將氨(38.47 mg，2.26 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.9 g，2.26 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈黃色固體之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.7 g，2.22 mmol，98.25%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 316.2；實測值 316.2；Rt = 1.750 min。

步驟 3：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

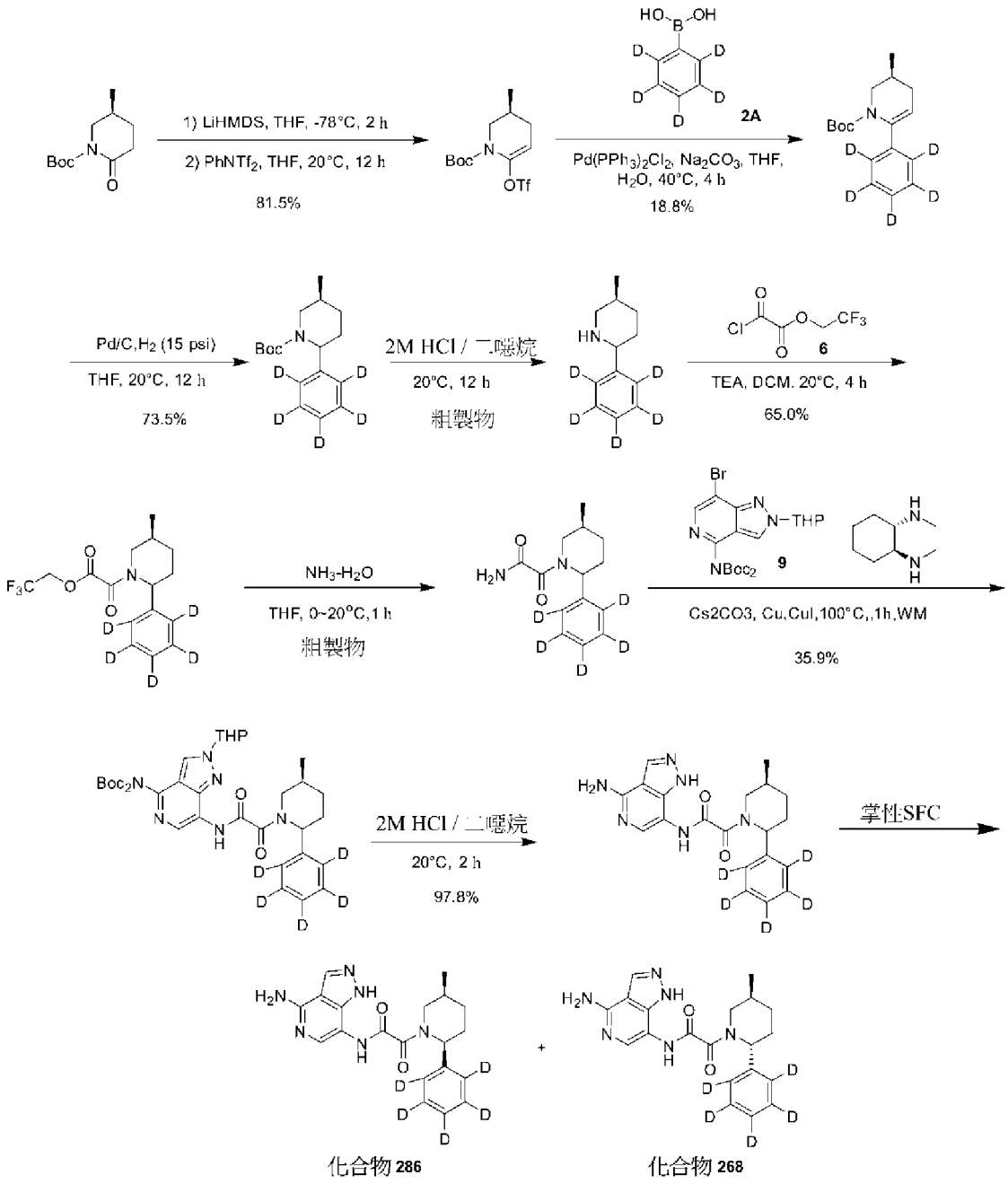
【2000】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，475.57 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(163.26 mg，475.57 μmol)、碘化銅(I)(45.29 mg，237.79 μmol，8.06 μL)、碳酸銫(309.90 mg，951.15 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(67.65 mg，475.57 μmol)混合於二噁烷(5.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下攪拌 72h 達 72 h。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮且藉由 HPLC 純化殘餘物。

步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 265)之合成

【2001】 在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(18.7 mg，32.36 μmol)於 MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(400.00 mg，10.97 mmol，0.5 mL)。將所得混合物攪拌 15 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (***第 1 次運行*** - 30-55% 2-7 min；30

mL/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min MeCN)；管柱 xbridge C18 19*100 mm (L)；*第 2 次運行* - 0-25% 2-8 min；30 mL/min 水-MeCN+FA (裝載泵 4 mL/min MeCN)；管柱 SunfireC18 19*100 mm (R))。獲得呈黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基)-1-哌啶基]乙醯胺(3.7 mg，7.50 μmol，23.16%產率，HCOOH)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 448.2；實測值 448.2；Rt = 1.446 min。

實例 236. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2S,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 286)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 268)



步驟 1：(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2002】 在 20℃下向(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(5 g，23.4 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加在-78℃下之 LiHMDS (1 M，35.0 mL)並將混合物在-78℃℃下攪拌 2 小時，然後在-78℃下將 $PHNTf_2$ (9.2 g，25.75 mmol)添加到混合物中並將混合物在 20℃下攪拌 12 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)來淬滅反應物，並然後用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層經

無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0～0%，流速 = 60 mL/min)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6.6 g，81.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.25 (t, *J* = 3.76 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 12.67, 3.39 Hz, 1 H), 3.00 (dd, *J* = 12.67, 9.16 Hz, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 1.76 - 1.99 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.99 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H)。

步驟 2：(3S)-3-甲基-6-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2003】　在 20℃下向(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(6.6 g，19.1 mmol)及(2,3,4,5,6-五氘苯基)硼酸(4.88 g，38.6 mmol)於 THF (60 mL)及 H_2O (5 mL)中之溶液中添加 $Pd(PPh_3)Cl_2$ (1.32 g，1.88 mmol)。將混合物在 40℃下攪拌 4 小時。在 20℃下將反應混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅，用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL * 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~5%，流速 = 60 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之(3S)-3-甲基-6-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1 g，18.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.30 (t, *J* = 3.76 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 12.30, 9.79 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 18.57, 6.40, 3.89 Hz, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H)。

步驟 3：(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2004】　向(3S)-3-甲基-6-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1 g，3.59 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (200 mg，0.188 mmol，

10%純度)並將反應混合物在 20°C下攪拌 12 小時。藉由矽藻土過濾 Pd/C。將濾液在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(740 mg，73.5%產率)。LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 281.2.，實測值 281.1。

步驟 4：乙基(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶之合成

【2005】 向(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(740 mg，2.64 mmol)於二噁烷(6.36 mL)中之溶液中添加 HCl (2 M，1.64 mL)。將反應混合物在 20°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶(680 mg，粗製物)。LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 181.2，實測值 181.1。

步驟 5：2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2006】 在 0°C下向(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)哌啶(680 mg，3.77 mmol)、TEA (570 mg，5.63 mmol)於 DCM (8 mL)中之混合物中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.16 g，11.3 mmol)，將所得混合物在 20°C下攪拌 12 小時。在 20°C下將反應混合物藉由添加水(30 mL)來淬滅，用 DCM (30 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL * 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0 ~ 20%，流速：35 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(820 mg，65.0%產率)。LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 335.2，實測值 335.2。

步驟 6：2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2007】 在 20°C下向 2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶

基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(820 mg，2.45 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物中 添加 NH_3-H_2O (5 mL，2.45 mmol)達 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之 2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(660 mg，粗製物)。LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 252.2，實測值 252.1。

步驟 7：N-三級丁氧基羰基-N-[7-[[2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯基]胺基]-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯之合成

【2008】 在 20℃下向 2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯胺(660 mg，2.63 mmol)、N-(7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯(1.1 g，2.21 mmol)、rac-(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(440 mg，3.09 mmol)、Cs_2CO_3 (1.43 g，4.39 mmol)於二噁烷(13.0mL)中之混合物中添加 Cu (154 mg，2.42 mmol)及 CuI (440 mg，2.31 mmol)，將所得混合物在微波照射下在 100℃下攪拌 1 小時。在 20℃下將反應混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅，用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL * 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0 ~ 30%，流速：35 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之 N-三級丁氧基羰基-N-[7-[[2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯基]胺基]-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(530 mg，35.9%產率)。LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 668.4，實測值 668.3。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2009】 向 N-三級丁氧基羰基-N-[7-[[2-側氧基-2-[(5S)-5-甲基-2-(2,3,4,5,6-五氘苯基)-1-哌啶基]乙醯基]胺基]-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]胺甲酸

三級丁酯(320 mg，0.479 mmol)於 HCl/MeOH (2 M，6 mL)中之溶液中並將反應混合物在 20°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物。在減壓下濃縮混合物。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC (儀器：Gilson GX-281 液體處理器、Gilson 322 泵、Gilson 156 UV 偵測器；管柱：2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm；流動相 A：具有 10 mm NH_3-H_2O-AVN(v%)之 H_2O；流動相 B：ACN；梯度：在 7.8 min 內 33%至 63%之 B，保持 100% B 達 3 min；流速：30 mL/min；管柱溫度：30°C；波長：220 nm、254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(180 mg，97.8%產率)。HPLC：220 nm 下 82.92%、254 nm 下 84.19%。

步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2S,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 286)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(化合物 268)之合成

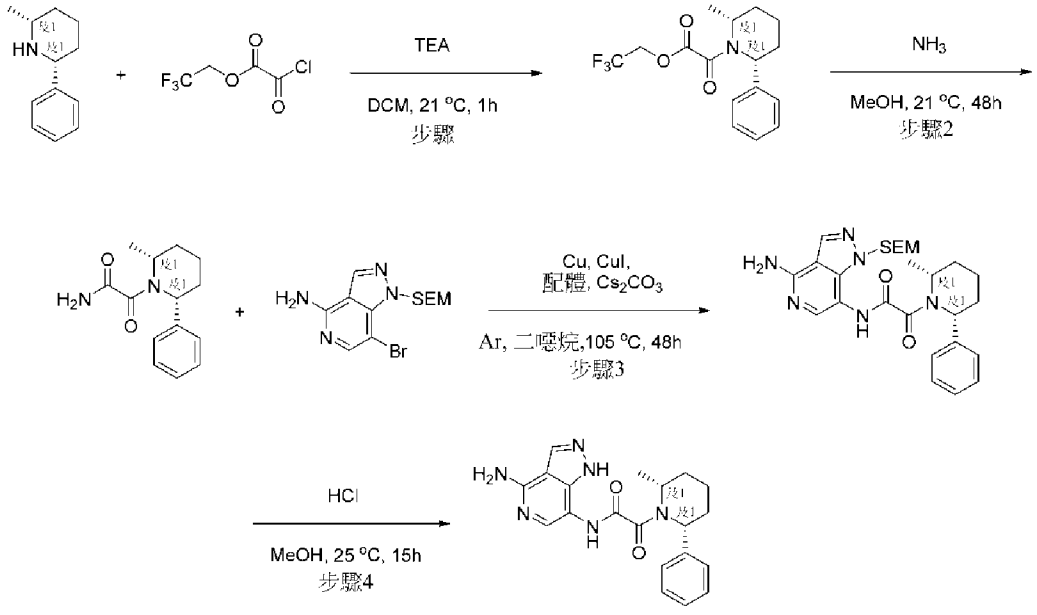
【2010】 藉由掌性 SFC (儀器：Berger，MULTIGR AM-II；管柱：DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm * 30 mm，10 μm；流動相：超臨界 CO_2/EtOH (0.1% NH_3-H_2O，v%) = 35/35；流速：80 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調溫度：25°C；波長：220 nm)純化 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺，得到**化合物 286** 及**化合物 268**。

化合物 286：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2S,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(103 mg，55.9%產率，峰 1，保留時間 =2.057 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.20 - 8.29 (m, 1H), 7.52 - 7.75 (m, 1H), 5.45 - 5.94 (m, 1H), 3.93 (br d, J = 9.79 Hz, 1 H), 2.70 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 10.79 Hz, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 1H), 1.86 - 2.12 (m, 1H), 1.78 (br d, J = 12.05 Hz, 1H), 1.29 (br d, J = 12.80 Hz, 1H), 0.82 - 0.92 (m, 3H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：

計算值 384.2，實測值 384.1；HPLC：220 nm 下 97.63%、254 nm 下 100.00%。

化合物 268：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-((2R,5S)-5-甲基-2-(苯基-d5)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(8.6 mg，4.67%產率，峰 2，保留時間 =2.261 min，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 - 13.27 (m, 1H), 9.22 - 10.50 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 - 7.93 (m, 1H), 6.34 - 6.82 (m, 2H), 4.91 - 5.75 (m, 1H), 3.71 - 4.15 (m, 1H), 2.19 (br s, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.22 - 1.43 (m, 1H), 1.07 (br d, J = 6.78 Hz, 3H)；LCMS (ESI) [M+H]+ m/z：計算值 384.2，實測值 384.1；HPLC：220 nm 下 96.19%、254 nm 下 95.98%。

實例 237. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 270)



化合物 **270**

步驟 1：2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2011】 在 rt 下向 rac-(2S,6S)-2-甲基-6-苯基-哌啶(0.97 g，5.53 mmol)及 TEA (672.02 mg，6.64 mmol，925.65 µL)於 DCM (24.69 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.05 g，5.53 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合

物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀固體之 2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，5.16 mmol，93.28%產率)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 2：2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2012】　在 rt 下將銨鼓泡透過 2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.8 g，5.47 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(1.6 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 247.2；實測值 247.2；Rt = 2.506 min。

步驟 3：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2013】　將 2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(250 mg，1.02 mmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(383.29 mg，1.12 mmol)、銅(3.83 mg，60.30 μmol)、碘化銅(I)(110 mg，577.58 μmol，19.57 μL)、碳酸銫(496.06 mg，1.52 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(110 mg，773.34 μmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在密封小瓶中在氬氣下在 105°C下攪拌 48 h。將所得混合物冷卻，用 DMSO (1 mL)稀釋並提交至反相 HPLC (管柱：XBridge BEH C18 5 um 130 A；流動相：50-50-100% 0-1-5 min H^2O/MeOH/0.1%NH_4OH；流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 甲醇)，得到呈淡棕色膠狀物之 3 個流份之產物(97-100%純度) N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(186 mg，365.65 μmol，36.02%產率)，將其合併並用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 509.2；實測值 509.2；Rt = 3.225 min。

步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-

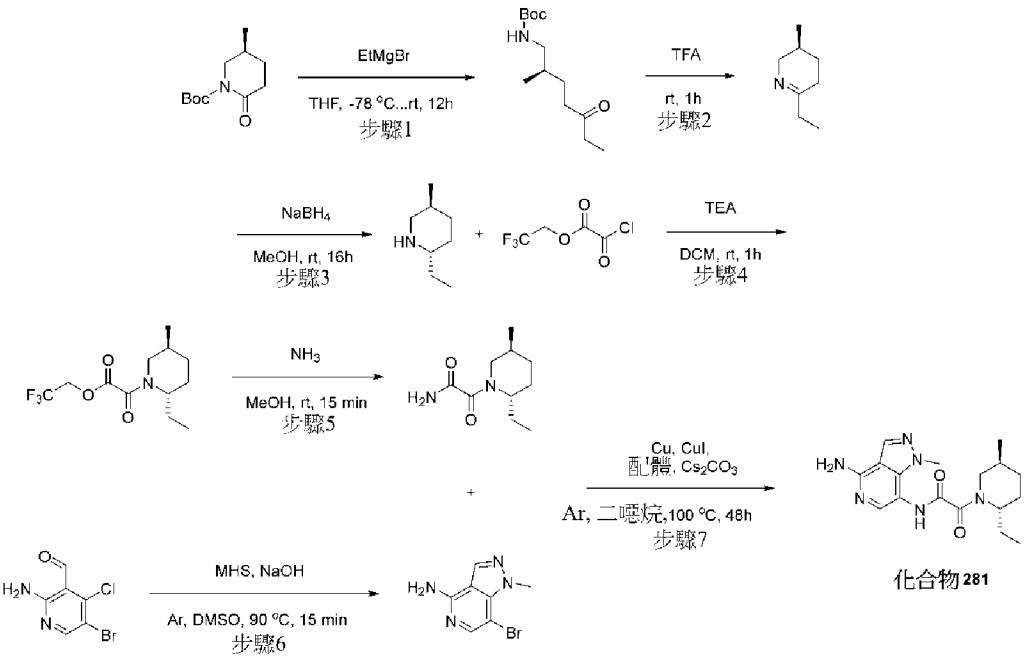
6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 270)之合成

【2014】　在 25°C下將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(3.68 g，14.01 mmol，3.5 mL，13.9%純度)添加到經攪拌之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(186 mg，365.65 μmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 15 h，然後在真空中濃縮至乾燥並將殘餘物提交至反相 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；流動相：5-5-30% 0-1-5 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈))，得到呈淡黃色固體之化合物 270 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,6R)-2-甲基-6-苯基-1-哌啶基]乙醯胺(101 mg，237.95 μmol，65.08%產率，HCOOH)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.19 – 0.86 (m, 3H), 1.12 – 1.94 (m, 5H), 2.55 – 2.59 (m, 1H), 3.97 – 4.78 (m, 1H), 4.89 – 5.90 (m, 1H), 6.63 – 7.20 (m, 3H), 7.22 – 7.82 (m, 5H), 8.08 – 8.32 (m, 2H), 9.53 – 10.66 (m, 1H), 12.54 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 379.2；實測值 379.2；Rt = 1.175 min。

實例 238.　N-(4-胺基-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 281)



步驟 1：N-[(2S)-2-甲基-5-側氧基-庚基]胺甲酸三級丁酯之合成

【2015】　將乙基溴化鎂(2.25 g，16.88 mmol，1.29 mL)逐滴轉移至冷(-78°C)的(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，14.07 mmol)於 THF (199.43 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在-78°C下攪拌 10 min，之後升溫至 rt 並攪拌 12h。將反應物用 MTBE (300 ml)稀釋並用 100 mL 飽和氯化銨水溶液淬滅。將有機相用碳酸氫鈉飽和水溶液(2x200ml)洗滌。將經合併之水性流份用 MTBE 反萃取兩次。將經合併之有機流份經硫酸鈉乾燥，並藉由旋轉蒸發濃縮，獲得呈淺黃色膠狀物之 N-[(2S)-2-甲基-5-側氧基-庚基]胺甲酸三級丁酯(2.8 g，11.51 mmol，81.80%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (m, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.41 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 4.62 (m, 1H)。

步驟 2：(3S)-6-乙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【2016】　將 N-[(2S)-2-甲基-5-側氧基-庚基]胺甲酸三級丁酯(2.80 g，11.51 mmol)溶解於 TFA (3.94 g，34.52 mmol，2.66 mL)中並將所得反應混合物攪拌 1 小時。1 小時後，將 50% NaOH 水溶液添加到反應混合物中，直到 pH = 13 - 14。

將所得混合物用 DCM (4 x 100 mL)萃取。將經合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀物之(3S)-6-乙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.5 g，粗製物)。

步驟 3：(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-哌啶之合成

【2017】 向冰冷的(3S)-6-乙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.5 g，11.98 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液中一次性添加硼氫化鈉(453.23 mg，11.98 mmol，422.00 μL)並將所得混合物在 r.t.下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發，分配於 EtOAc/水混合物中。將水用 EtOAc (10 ml)萃取。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到呈淡黃色油狀物之(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-哌啶(1.5 g，11.79 mmol，98.42%產率)。

步驟 4：2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2018】 在 rt 下向(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-哌啶(0.6 g，4.72 mmol)及 TEA (572.65 mg，5.66 mmol，788.78 μL)於 DCM (14.72 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(988.26 mg，5.19 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈無色膠狀物之 2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，4.27 mmol，90.47%產率)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 282.2；Rt = 3.963 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2019】 在 rt 下將氨(72.66 mg，4.27 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，4.27 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液達 15 min。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈黃色固體之 2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.9 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 199.4；實測值 199.4；Rt = 2.213 min。

步驟 6：7-溴-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺之合成

【2020】 在氬氣下將 2-胺基-5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(1 g，4.25 mmol)、N-甲基肼硫酸酯(918.29 mg，6.37 mmol)及 NaOH (849.38 mg，21.23 mmol，398.77 µL)混合於 DMSO 中，並然後在 90°C下攪拌 15min。將反應混合物倒入水中，用 EtOAc 萃取三次，將經合併之有機物用水(2x25mL)、鹽水洗滌，乾燥並蒸發，得到殘餘物，藉由 **CC** (Interchim；40g SiO_2，氯仿/乙腈，其中乙腈 0~60%，流速=40 mL/min，Rv = 17-20CV)純化該殘餘物，得到呈黃色固體之 7-溴-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(0.1 g，440.41 µmol，10.37%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.0；實測值 227.0；Rt = 0.699 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 281)之合成

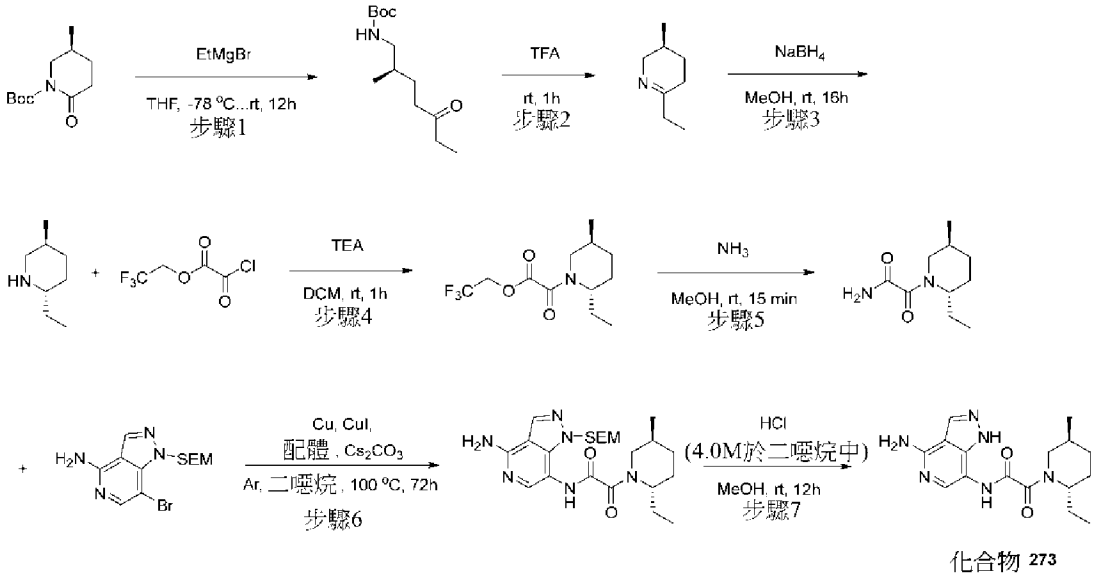
【2021】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(29 mg，146.27 µmol)、7-溴-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(50.42 mg，137.66 µmol)、碘化銅(I)(13.93 mg，73.14 µmol，2.48 µL)、碳酸銫(95.32 mg，292.54 µmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(20.81 mg，146.27 µmol)混合於二噁烷(5.01 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下攪拌 72h 達 48 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。藉由 HPLC (第 1 次運行：23-30-60-100% 0-2-7-7.1min；30ml/min 水-MeOH+nh3(裝載泵 4ml/min MeOH)；目標質量 430；管柱 Xbridge C18 5uM 19*100 mm (L))；第 2 次運行：17-25-50-100% 0-2-7-7.1min；30ml/min 水-acn (裝載泵 4 ml/min acn)；目標質量 345；管柱 Kinetex PFP 5 uM 21.2*100mm (R))純化殘餘物。獲得呈黃色膠狀物之 N-(4-胺基-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(5.6 mg，16.26 µmol，11.12%產率)。

【2022】 將**第 1 流份**及**第 2 流份**與另一批次合併，得到最終化合物 281 流份。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 4.49 – 4.71 (m, 2H), 4.89 – 5.17 (m, 2H), 6.90 (s, 2H),

7.10 – 7.18 (m, 2H), 7.29 – 7.47 (m, 3H), 7.57 – 7.73 (m, 1H), 7.80 – 7.92 (m, 1H), 8.17 – 8.27 (m, 1H), 8.45 – 8.55 (m, 1H), 10.23 – 10.63 (m, 1H), 12.89 (br s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 345.2；Rt = 1.905 min。

實例 239. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 273)之合成



化合物 273

步驟 1 – 5 先前對化合物 281 進行描述

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2023】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(30 mg，151.32 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(51.95 mg，151.32 μmol)、碘化銅(I)(14.41 mg，75.66 μmol，2.56 μL)、碳酸銫(98.60 mg，302.63 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(21.52 mg，151.32 μmol)混合於二噁烷(5.01 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下攪拌 72h 達 72 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。在 HPLC 純化(40-80% 0.5-6.5min；30ml/min 水 acn+NH3 (裝載泵 4ml/min acn)；管柱 XBridge 19*100mm (L))時將殘餘物與另一批次合併，得到呈黃色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(35 mg，

75.98 μmol，50.21%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 463.2；實測值 463.2；Rt = 3.664 min。

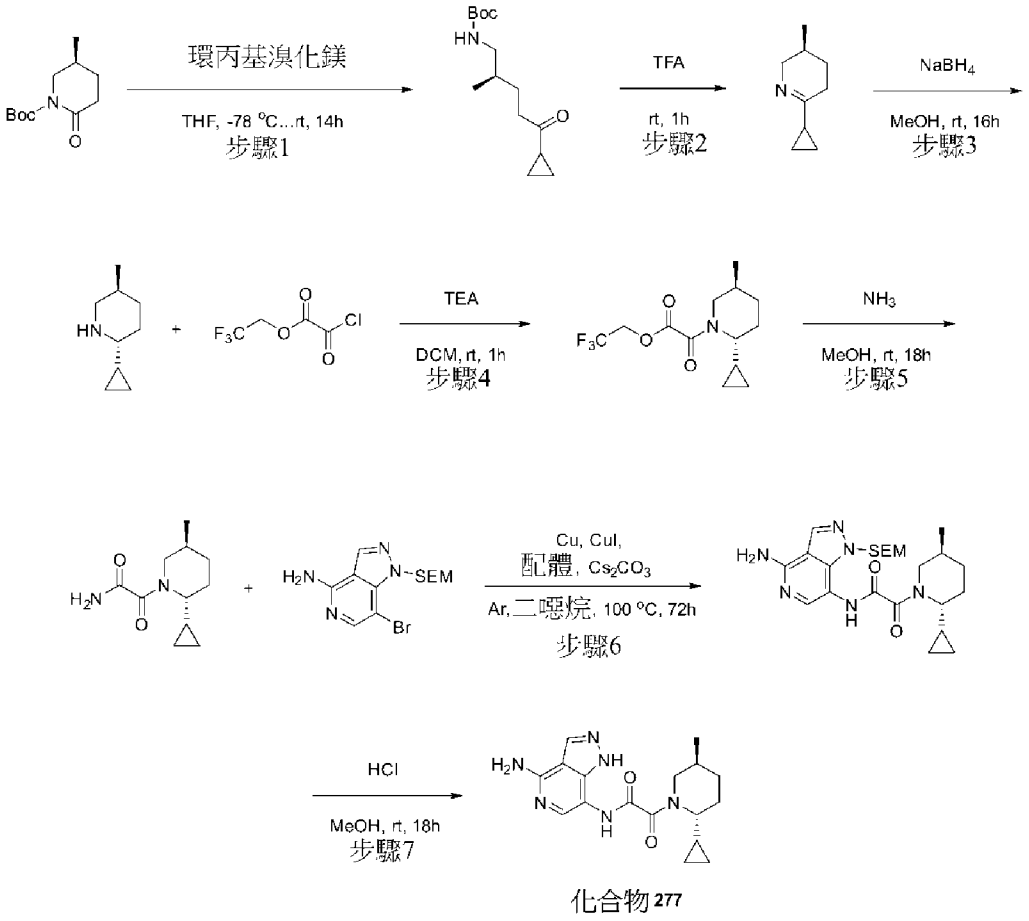
步驟 9：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 273)之合成

【2024】 在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(42.7 mg，92.70 μmol)於 meOH (1 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)。將所得混合物攪拌 12 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (20-40% 2-7min；30ml/min 水-乙腈+nh3 (裝載泵 4ml/min 乙腈)；管柱 xbridgeC18 19*100mm (L))。獲得呈米黃色固體之 2 個流份之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(15.6 mg，47.22 μmol，50.94%產率)：**第 1 流份** - 7.7mg (藉由 LCMS 得到 98.59%)；**第 2 流份** - 7.9mg (藉由 LCMS 得到 58.83%；41.17%順式雜質)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.73 – 0.86 (m, 3H), 0.91 – 1.06 (m, 3H), 1.25 – 1.34 (m, 1H), 1.37 – 1.47 (m, 1H), 1.51 – 1.61 (m, 1H), 1.67 – 2.02 (m, 4H), 2.92 – 4.43 (m, 3H), 7.38 – 9.14 (m, 4H), 10.69 (s, 1H), 12.49 – 13.75 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 331.2；Rt = 2.155 min。

實例 240. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 277)



化合物 277

步驟 1：N-[(2S)-5-環丙基-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯之合成

【2025】　將環丙基溴化鎂(2.37 g，16.88 mmol，1.36 mL)逐滴轉移至冷(-78°C)的(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g，14.07 mmol)於 THF (50 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在-78°C下攪拌 1 h，之後升溫至 rt 並攪拌 12h。將反應物用 MTBE (50 mL)稀釋並用 50 mL 飽和氯化銨水溶液緩慢淬滅。將有機相用碳酸氫鈉飽和水溶液(2x50 mL)洗滌。將經合併之水性流份用 MTBE 反萃取兩次。將經合併之有機流份經硫酸鈉乾燥並藉由旋轉蒸發濃縮，獲得粗材料，其不經進一步純化即用於下一步驟中。N-[(2S)-5-環丙基-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(3.6 g，粗製物)。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 1.43 (m, 11H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.67 (m, 1H)。

步驟 2：(3S)-6-環丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【2026】 將 N-[(2S)-5-環丙基-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(3.4 g，13.31 mmol)溶解於 TFA (4.55 g，39.94 mmol，3.08 mL)中並將所得反應混合物攪拌 1 小時。1 小時後，將 50% NaOH 水溶液添加到反應混合物中，直到 pH = 13 - 14。將所得混合物用 DCM (4 x 100 mL)萃取。將經合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。獲得呈棕色油狀物之(3S)-6-環丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.72 g，12.53 mmol，94.14%產率)。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.67 (m, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.65 (m, 1H)。

步驟 3：(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-哌啶之合成

【2027】 向冰冷的(3S)-6-環丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(1.72 g，12.53 mmol)於 MeOH (49.56 mL)中之溶液中一次性添加硼氫化鈉(474.21 mg，12.53 mmol，441.54 μL)並將所得混合物攪拌 5 min。將反應混合物蒸發，分配於 DCM/水之混合物中。將水用 DCM (50 mL)萃取。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到殘餘物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈棕色液體之(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-哌啶(1.7 g，粗製物)。

步驟 4：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2028】 在 rt 下向(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-哌啶(0.6 g，4.31 mmol)及 TEA (523.26 mg，5.17 mmol，720.74 μL)於 DCM (14.79 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(903.01 mg，4.74 mmol)。在 rt 下攪拌 1h 後，將所得混合物用水洗滌，乾燥並蒸發至乾燥，得到呈無色膠狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，粗製物)並不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2029】 在 rt 下將氨(69.68 mg，4.09 mmol)鼓泡透過 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.2 g，4.09 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液。在攪拌 18h 後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到呈黃色膠狀物之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.9 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 211.4；實測值 211.4；Rt = 2.444 min。

步驟 6：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2030】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，713.36 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(244.89 mg，713.36 μmol)、碘化銅(I)(67.93 mg，356.68 μmol，12.09 μL)、碳酸銫(464.85 mg，1.43 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(101.47 mg，713.36 μmol)混合於二噁烷(5.00 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下攪拌 72h 達 72 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。藉由 **HPLC** (40-65% 0.5-6.5 min；30 mL/min 水-MeCN+NH_3 (裝載泵 4 mL/min MeCN)；管柱 XBridge 19*100 mm (L))純化殘餘物。獲得呈米黃色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(25.4 mg，53.74 μmol，7.53%產率)。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 277)之合成

【2031】 在 21°C下向 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(25.4 mg，38.69 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.60 g，43.88 mmol，2 mL)。將所得混合物攪拌 18 h。將所得混合物蒸發至乾燥並進行 **HPLC** (10-30% 2-7 min；30 mL/min 水-乙腈+NH_3 (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱

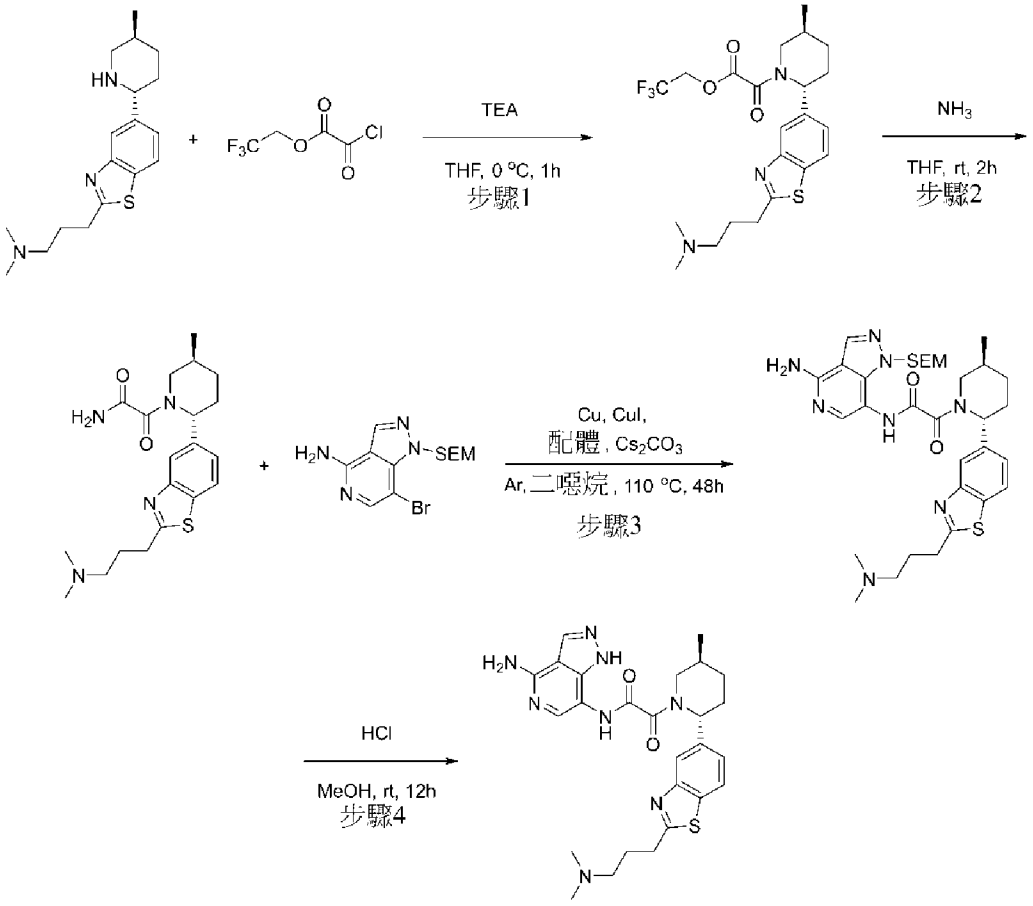
xbridge C18 19*100 mm (L))。獲得呈米黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-環丙基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(7 mg，20.44 μmol，52.84%產率)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.18 – 0.40 (m, 2H), 0.40 – 0.60 (m, 2H), 0.81 – 1.01 (m, 3H), 1.22 – 1.83 (m, 4H), 1.83 – 1.98 (m, 1H), 1.99 – 2.10 (m, 1H), 2.81 – 3.21 (m, 1H), 3.36 – 4.12 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 7.39 – 7.76 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.34 – 10.43 (m, 1H), 12.49 – 13.37 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 343.2；Rt = 1.892 min。

實例 241. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺

(化合物 278)



化合物 278

步驟 1：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲

基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2032】 在0°C下將2-氯-2-側氧基-乙酸2,2,2-三氟乙酯(216.01 mg，1.13 mmol)逐滴添加到經攪拌之 N,N-二甲基-3-[5-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.3 g，944.91 μmol)及 TEA (191.23 mg，1.89 mmol，263.40 μL)於 THF (15.25 mL)中之溶液中，在 0°C下攪拌 1 h。反應混合物用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 472.2；實測值 472.2；Rt = 1.157 min。

步驟 2：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2033】 在 0°C下將氨(317.83 mg，18.66 mmol)鼓泡透過反應混合物，在 0°C下攪拌 1 h 並在 25°C下攪拌 2 h。將反應混合物過濾，用 THF (2x5 mL)洗滌固體，在真空中蒸發濾液，得到 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.28 g，720.67 μmol，77.23%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 472.2；實測值 472.2；Rt = 0.823 min。

步驟 3：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2034】 在 Ar 氣氛下將銅(2.29 mg，36.03 μmol)、碘化銅(I)(68.63 mg，360.34 μmol，12.21 μL)、碳酸銫(469.62 mg，1.44 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.28 g，720.67 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(259.77 mg，756.71 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(102.51 mg，720.67 μmol)於 1,4-二噁烷(7.00 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液。將殘餘物與 TBME (10 mL)混合，過濾，用己烷(10 mL)洗滌，得到粗製物 N-[4-胺基-1-(2-三

甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，230.45 μmol，31.98%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 651.2；實測值 651.2；Rt = 1.113 min。

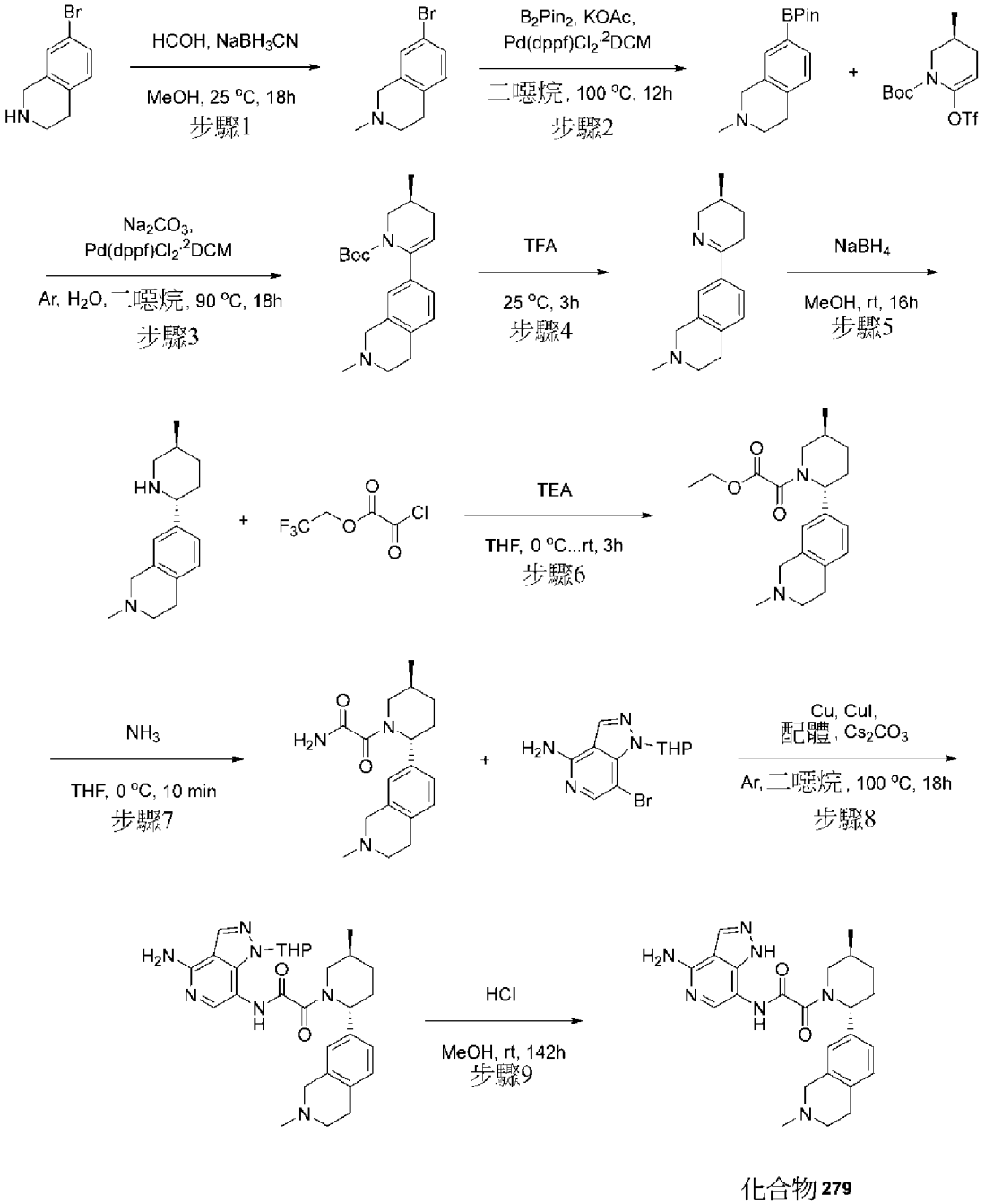
步驟 4：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 278)之合成

【2035】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.26 g，34.57 mmol，1.58 mL)添加到 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.15 g，230.45 μmol)於甲醇(454.37 μL)中之溶液中並在 25°C下攪拌 12 h。在真空中蒸發揮發物，將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中，用 TEA (60 mg)中和並提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB 100-ST 100*19 mm 5 um；5-5-25% 0-1-5min H_2O/ACN/0.1% FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(3.7 mg，6.64 μmol，2.88%產率，HCl)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.91 – 1.14 (m, 3H), 1.19 – 1.46 (m, 1H), 1.68 – 1.80 (m, 1H), 1.85 – 1.96 (m, 3H), 2.07 – 2.13 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.29 – 2.32 (m, 2H), 2.76 – 2.85 (m, 1H), 3.07 – 3.11 (m, 2H), 3.71 – 4.16 (m, 1H), 5.12 – 5.78 (m, 1H), 6.59 – 6.99 (m, 2H), 7.35 – 7.47 (m, 1H), 7.57 – 7.74 (m, 1H), 7.84 – 7.93 (m, 1H), 7.95 – 8.07 (m, 1H), 8.09 – 8.22 (m, 2H), 9.67 – 10.58 (m, 1H), 12.69 – 13.44 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 521.2；實測值 521.2；Rt = 2.133 min。

實例 242. N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 279)



化合物 279

步驟 1：7-溴-2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉之合成

【2036】　向 7-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉(10 g，40.23 mmol，HCl)及經 10-15%甲醇穩定之甲醛 37%水溶液(ACS，36.5-38.0%) (1.81 g，60.35 mmol，1.67 mL)於 MeOH (80 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(3.03 g，48.28 mmol，252.84 μL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 18 h，過濾出固體並在真空中去除溶劑。將殘餘物用水(50 mL)稀釋，將溶液之 pH 用 NaOH 調節至 10 並用 DCM (3*50 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發。藉由梯度層析(MTBE - MeOH)純化

殘餘物，得到 7-溴-2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉(6.2 g，27.42 mmol，68.15%產率)。

步驟 2：2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉之合成

【2037】 將 7-溴-2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉(6.2 g，27.42 mmol)、八甲基-2,2′-二-1,3,2-二噁硼烷(7.66 g，30.16 mmol)、乙酸鉀(4.04 g，41.13 mmol，2.57 mL)及 $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (1.12 g，1.37 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液在 100℃下加熱 12 h。等分試樣顯示 SM 之轉化。過濾反應混合物且其不經進一步處理即直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 274.2；實測值 274.2；Rt = 0.809 min。

步驟 3：rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2038】 在氬氣氣氛下向 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉(7.4 g，27.09 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(11.23 g，32.51 mmol)、碳酸鈉(8.61 g，81.27 mmol，3.40 mL)於二噁烷(120 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (1.11 g，1.35 mmol)。將所得混合物在 100℃下攪拌 18 h 並冷卻。將有機層分離，蒸發，將殘餘物溶解於 MTBE (500 mL)中，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到 rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(9 g，26.28 mmol，97.01%產率)。

【2039】 粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 343.2；Rt = 0.911 min。

步驟 4：2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉之合成

【2040】 將 rac-(3S)-3-甲基-6-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-3,4-二氫-2H-

吡啶-1-羧酸三級丁酯(9 g，26.28 mmol)於三氟乙酸(35 g，306.96 mmol，25 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 3 h。蒸發溶劑，並將殘餘物用水(50 ml)稀釋。將溶液用 MTBE (50 ml)洗滌。將水層之 pH 用 NaOH 溶液調節至 9-10，用 DCM (3*30 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到 2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉(6 g，24.76 mmol，94.21%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 243.2；實測值 243.2；Rt = 0.284 min。

步驟 5：2-甲基-7-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉之合成

【2041】 在 0℃下將硼氫化鈉(936.61 mg，24.76 mmol，872.08 μL)分批添加到經攪拌之 2-甲基-7-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉(6 g，24.76 mmol)於甲醇(70 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0℃下攪拌 2 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(20 mL)稀釋並用二氯甲烷(2*40 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到呈黃色油狀物之 2-甲基-7-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉(5 g，20.46 mmol，82.65%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 245.2；實測值 245.2；Rt = 0.574 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2042】 在 0℃下向 2-甲基-7-[rac-(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉(3 g，12.28 mmol)及三乙胺(3.73 g，36.83 mmol，5.13 mL)於 THF (80 mL)中之溶液中分批添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(4.68 g，24.55 mmol)。將所得混合物攪拌 3 h。LCMS 顯示 SM 之完全轉化。反應混合物直接用於下一步驟。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 399.2；實測值 399.2；Rt = 0.617 min。

步驟 7：2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2043】 在 10 min 期間在 0℃下透過 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(4.8 g，12.05 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液，鼓泡氨。過濾出所形成之沉澱，用 THF (30 mL)洗滌並在真空中蒸發溶劑，得到粗產物(6 g)，藉由梯度層析(MTBE - MeOH)純化該粗產物，2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(2 g，6.34 mmol，52.63%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 316.2；實測值 316.2；Rt = 0.799 min。

步驟 8：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2044】 向 2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.35 g，1.11 mmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(494.61 mg，1.66 mmol)、銅(14.10 mg，221.93 μmol)、碘化銅(I)(211.34 mg，1.11 mmol，37.60 μL)、碳酸銫(723.11 mg，2.22 mmol)及 rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(236.76 mg，1.66 mmol)之混合物中添加二噁烷(4.99 mL)。將所得混合物抽真空，用氬氣再填充三次，在 100℃下加熱 18 h 並冷卻。透過 SiO_2 薄層過濾沉澱並用 DCM (30 ml)洗滌。蒸發溶劑，得到 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，940.47 μmol，84.75%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 532.2；實測值 532.2；Rt = 0.833 min。

步驟 9：N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 279)之合成

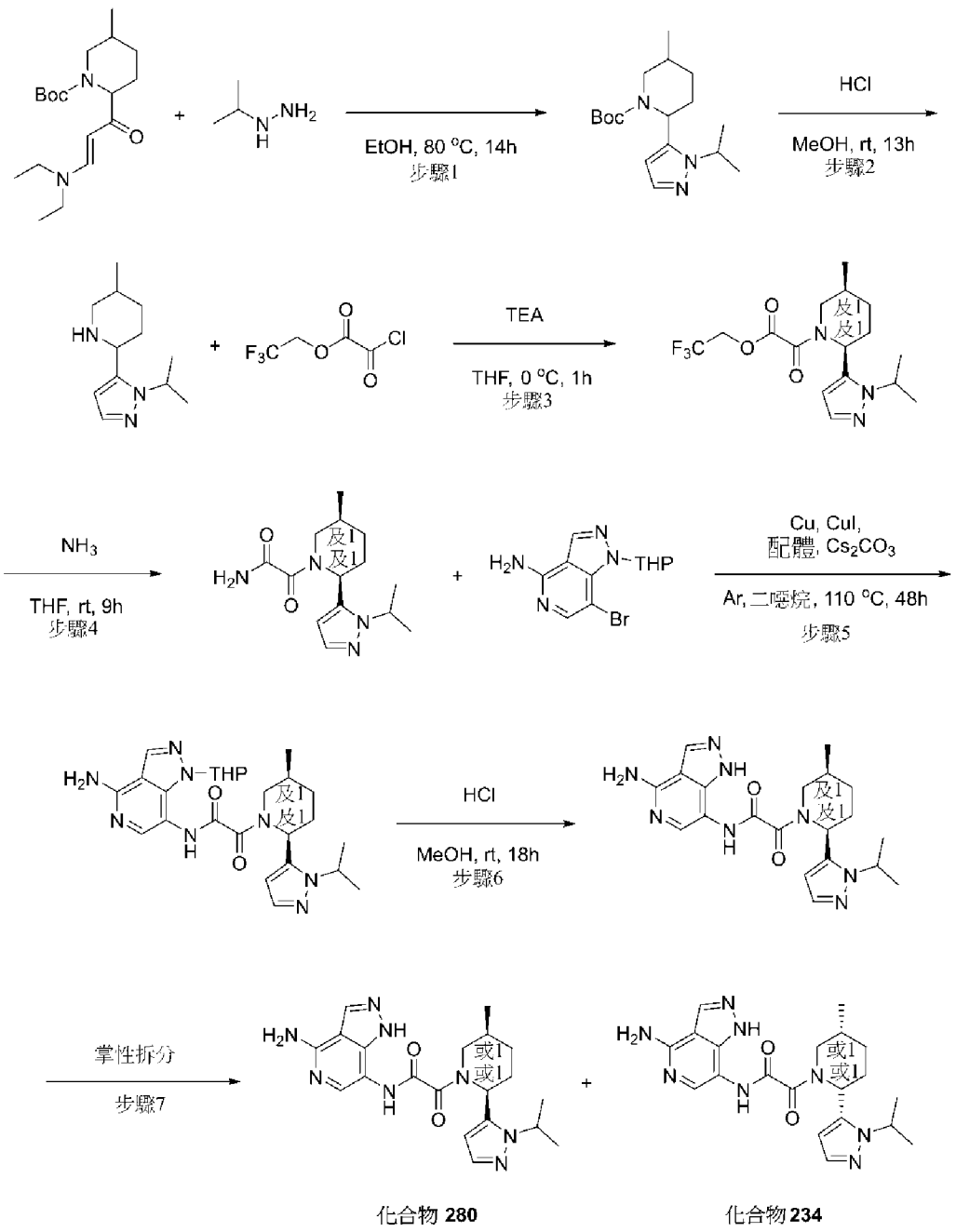
【2045】 向 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，

940.47 μmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(5 g，137.13 mmol，6.25 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 12 h 並在真空中蒸發。藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 0-0-20% 0-2-3 min H_2O/ACN/0.2%FA，流速：30 mL/min (裝載泵 4 mL/min 乙腈)；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)純化殘餘物，獲得 N-(4-胺基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(5S)-5-甲基-2-(2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基)-1-哌啶基]乙醯胺(125 mg，253.26 μmol，26.93%產率，HCO2H)。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.96 – 1.07 (m, 3H), 1.27 – 1.39 (m, 1H), 1.61 – 1.69 (m, 1H), 1.83 – 1.94 (m, 1H), 1.95 – 2.12 (m, 1H), 2.17 – 2.25 (m, 1H), 2.75 – 2.80 (m, 0.4H), 2.85 – 2.88 (m, 3H), 2.99 – 3.17 (m, 3H), 3.22 – 3.24 (m, 0.6H), 3.39 – 3.42 (m, 1H), 3.64 – 4.04 (m, 1H), 4.24 – 4.55 (m, 2H), 5.22 – 5.66 (m, 1H), 7.17 – 7.30 (m, 3H), 7.85 – 8.06 (m, 1H), 8.06 – 8.98 (m, 3H), 10.94 – 11.16 (m, 1H), 13.95 (br s, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 448.2；實測值 448.2；Rt = 1.438 min。

實例 243. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 280)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 234)



2-(2-乙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成係在文件：化合物 272、化合物 250 中給出。

步驟 1：2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2046】　將異丙基肼(1.91 g，17.26 mmol，HCl)添加到經攪拌之 2-[(E)-3-(二乙基胺基)丙-2-烯醯基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g，10.79 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流冷凝器下在 80°C下攪拌 14 h，然後冷卻並在真空中蒸發。將殘餘物與來自另一批次之殘餘物合併，用水(100 mL)稀釋並

用 MTBE (2*100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.3 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 308.2；Rt = 1.571 min。

步驟 2：2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶之合成

【2047】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(8.00 g，219.41 mmol，10 mL)添加到經攪拌之 2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.3 g，10.73 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。將反應混合物在 25℃下攪拌 13 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用 MTBE (50 mL)稀釋，然後過濾，用 MTBE (50 mL)洗滌並在真空中乾燥，得到 2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(2.4 g，8.56 mmol，79.78%產率，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 208.2；實測值 208.2；Rt = 0.774 min。

步驟 3：rac-2-((2R,5R)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2048】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(407.88 mg，2.14 mmol)逐滴添加到經攪拌之 rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-哌啶(0.5 g，1.78 mmol，2HCl)及 TEA (631.90 mg，6.24 mmol，870.39 µL)於 THF (29.86 mL)中之溶液中，在 0℃下攪拌 1 h。反應混合物用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 362.2；實測值 362.2；Rt = 1.436 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2049】 在 20℃下將氨(784.51 mg，46.07 mmol)鼓泡透過反應混合物，在 20℃下攪拌 1 h 並在 25℃下攪拌 8 h。將反應混合物過濾，用 THF (2x5 mL)洗滌固體，在真空中濃縮濾液，得到純的 2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-

5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，718.52 μmol，31.20%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 279.2；實測值 279.2；Rt = 1.059 min。

步驟 5：N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2050】 在 Ar 氣氛下將銅(2.28 mg，35.93 μmol)、碘化銅(I)(68.42 mg，359.26 μmol，12.17 μL)、碳酸銫(351.16 mg，1.08 mmol)添加到經攪拌之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.2 g，718.52 μmol)、7-溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(234.86 mg，790.37 μmol)、rac-(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(51.10 mg，359.26 μmol)於 1,4-二噁烷(6.99 mL)中之溶液中並在封閉小瓶中在 110°C下攪拌 48 h。將反應混合物過濾，用二噁烷(2x3 mL)洗滌固體，濃縮濾液，得到粗製物 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.35 g，707.66 μmol，98.49%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 495.2；實測值 495.2；Rt = 1.132 min。

步驟 6：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2051】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(1.35 g，37.11 mmol，1.69 mL)添加到 N-(4-胺基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(183.53 mg，371.08 μmol)於甲醇(6.25 mL)中之溶液中並在 20°C下攪拌 18 h。在真空中蒸發揮發物並將殘餘物提交至 HPLC (管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um；0-5-25% 0-1-6 min H_2O/ACN/0.1%FA，流速：30 mL/min)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(58 mg，141.30 μmol，38.08%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.2；Rt = 2.454 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 280)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 234)之合成

【2052】 分離外消旋 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(58.0 mg，141.30 μmol)(管柱：CHIRALPAK IA (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，70:15:15；流速：35 mL/min V(流動相) = 2.2 L / 1.7 h / 4 次注入)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2S,5S)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(Rt1(化合物 280)=12.439 min；16.9 mg，41.17 μmol，29.14%產率)及 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5R)-2-(2-異丙基吡唑-3-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(Rt2(化合物 234)=16.412 min；15.7 mg，38.25 μmol，27.07%產率)。

化合物 280：

製備型：RT (管柱：CHIRALPAK IA (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，70:15:15；流速：35 mL/min) = 12.266 min。

分析型：RT (管柱：Chiralpak IA (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 12.401 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.69 – 0.92 (m, 3H), 1.01 – 1.40 (m, 6H), 1.43 – 1.84 (m, 3H), 1.87 – 2.10 (m, 2H), 2.30 – 2.65 (m, 1H), 3.84 – 4.23 (m, 1H), 4.27 – 4.72 (m, 1H), 5.44 – 5.88 (m, 1H), 6.03 – 6.45 (m, 1H), 6.58 – 6.89 (m, 2H), 7.28 – 7.44 (m, 1H), 7.45 – 7.72 (m, 1H), 8.13 – 8.30 (m, 1H), 9.54 – 10.61 (m, 1H), 12.61 – 13.44 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.2；Rt = 2.205 min。

化合物 234：

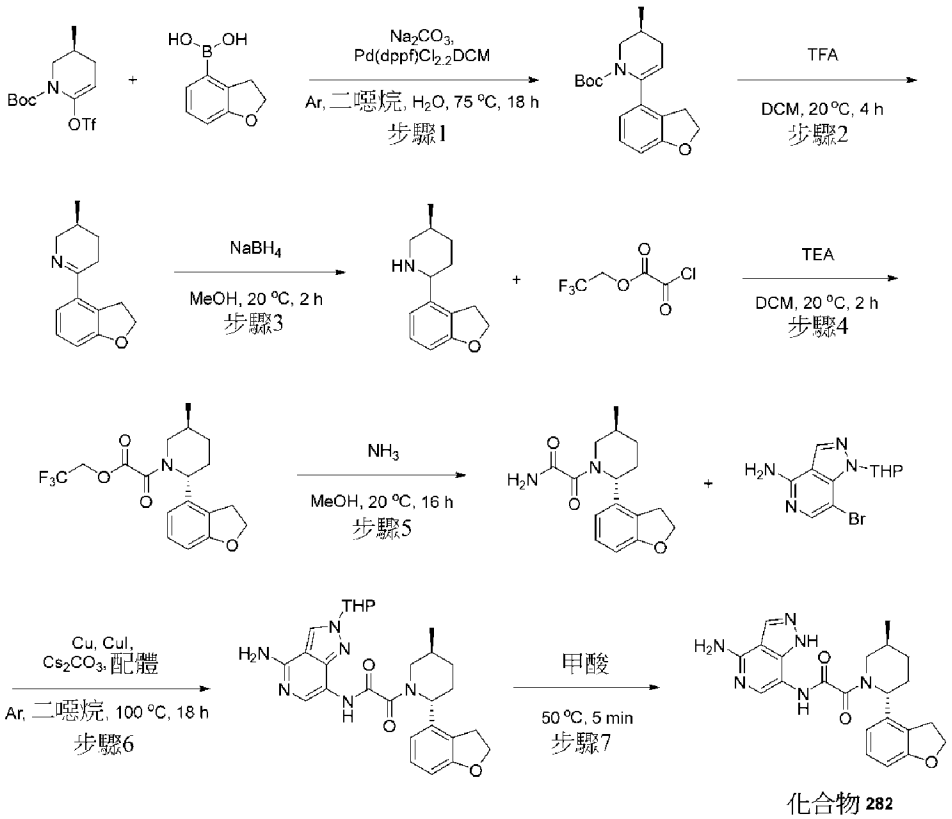
製備型：RT (管柱：CHIRALPAK IA (250x30 mm，10 mkm)；流動相：己烷:IPA:MeOH:DEA，70:15:15；流速：35 mL/min) = 17.377 min。

分析型：RT (管柱：Chiralpak IA (250x4.6 mm，5 mkm)-1；流動相：己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH，70:15:15；流速：0.6 mL/min) = 16.720 min。

^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.69 – 0.92 (m, 3H), 1.05 – 1.40 (m, 7H), 1.57 – 2.08 (m, 4H), 2.61 – 2.92 (m, 1H), 3.52 – 4.24 (m, 1H), 4.26 – 4.69 (m, 1H), 5.45 – 5.88 (m, 1H), 6.03 – 6.46 (m, 1H), 6.56 – 6.90 (m, 2H), 7.28 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.69 (m, 1H), 8.05 – 8.31 (m, 1H), 9.56 – 10.68 (m, 1H), 12.66 – 13.47 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 411.2；Rt = 2.203 min。

實例 244. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 282)



化合物 282

步驟 1：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2053】 將碳酸鉀(2.53 g，18.30 mmol)添加到 2,3-二氫苯并呋喃-4-基硼酸(1.5 g，9.15 mmol)及 rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.79 g，10.98 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(10 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 PdCl2*dppf*dcm (224.12 mg，274.45 μmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 75°C下攪拌 18 h。然後，將其在減壓下濃縮並藉由梯度管柱層析(SiO_2，Hex/MTBE)純化殘餘物，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.80 mmol，41.59%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z：計算值 260.2；實測值 260.0；Rt = 1.512 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【2054】 將三氟乙酸(4.47 g，39.20 mmol，3 mL)添加到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，3.80 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物溶於水(20 mL)中。透過脫脂棉塞過濾出不溶性焦油材料。將澄清濾液用固體 K_2CO_3 鹼化至 pH ≈ 10 並用 DCM (2x15 mL)萃取。將經合併之有機層經 K_2CO_3 乾燥並在真空中濃縮，得到 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.66 g，3.07 mmol，80.58%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 216.2；實測值 216.2；Rt = 0.615 min。

步驟 3：rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-哌啶之合成

【2055】 向經攪拌之 rac-(3S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(0.66 g，3.07 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(231.96 mg，6.13 mmol，215.98 μL)。將所得混合物在 20°C下攪拌 2 h。然後，在減壓下去除

溶劑並將殘餘物分配於水(30 mL)與 DCM (30 mL)之間。將有機層分離，經 K_2CO_3 乾燥並在*真空*中濃縮，得到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-哌啶(0.62 g，2.85 mmol，93.07%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 218.2；實測值 218.4；Rt = 0.658 min。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2056】 在0℃下將2-氯-2-側氧基-乙酸2,2,2-三氟乙酯(706.59 mg，3.71 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-哌啶(0.62 g，2.85 mmol)及三乙胺(866.11 mg，8.56 mmol，1.19 mL)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20℃且攪拌 2 h。然後，添加 10% $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)並繼續攪拌 5 min。此後，將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 372.2；Rt = 1.355 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2057】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.1 g，2.96 mmol)溶解於氨(7N 於甲醇中，15,3%w/w)(11.68 g，104.98 mmol，15 mL，15.3%純度)中。將所得反應混合物在 20℃下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除揮發物並藉由梯度管柱層析(SiO_2；$CHCl_3$/ACN)純化殘餘物，得到 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.5 g，1.73 mmol，58.54%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 289.2；Rt = 1.132 min。

步驟 6：N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-

(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2058】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(150 mg，520.22 μmol)、7-溴-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(177.77 mg，598.25 μmol)、銅(3.31 mg，52.02 μmol)、碘化銅(I)(49.54 mg，260.11 μmol，8.81 μL)、(S,S)-(+)-N,N′-二甲基-1,2-環己烷二胺(37.00 mg，260.11 μmol)及碳酸銫(254.25 mg，780.33 μmol)一起混合於二噁烷(3 mL)中。將反應燒瓶用氬氣吹掃並將所得混合物在 100°C下在惰性氣氛下攪拌 20 h。然後，將其用 DCM (10 mL)稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液，留下 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(255 mg，505.37 μmol，97.15%產率)。

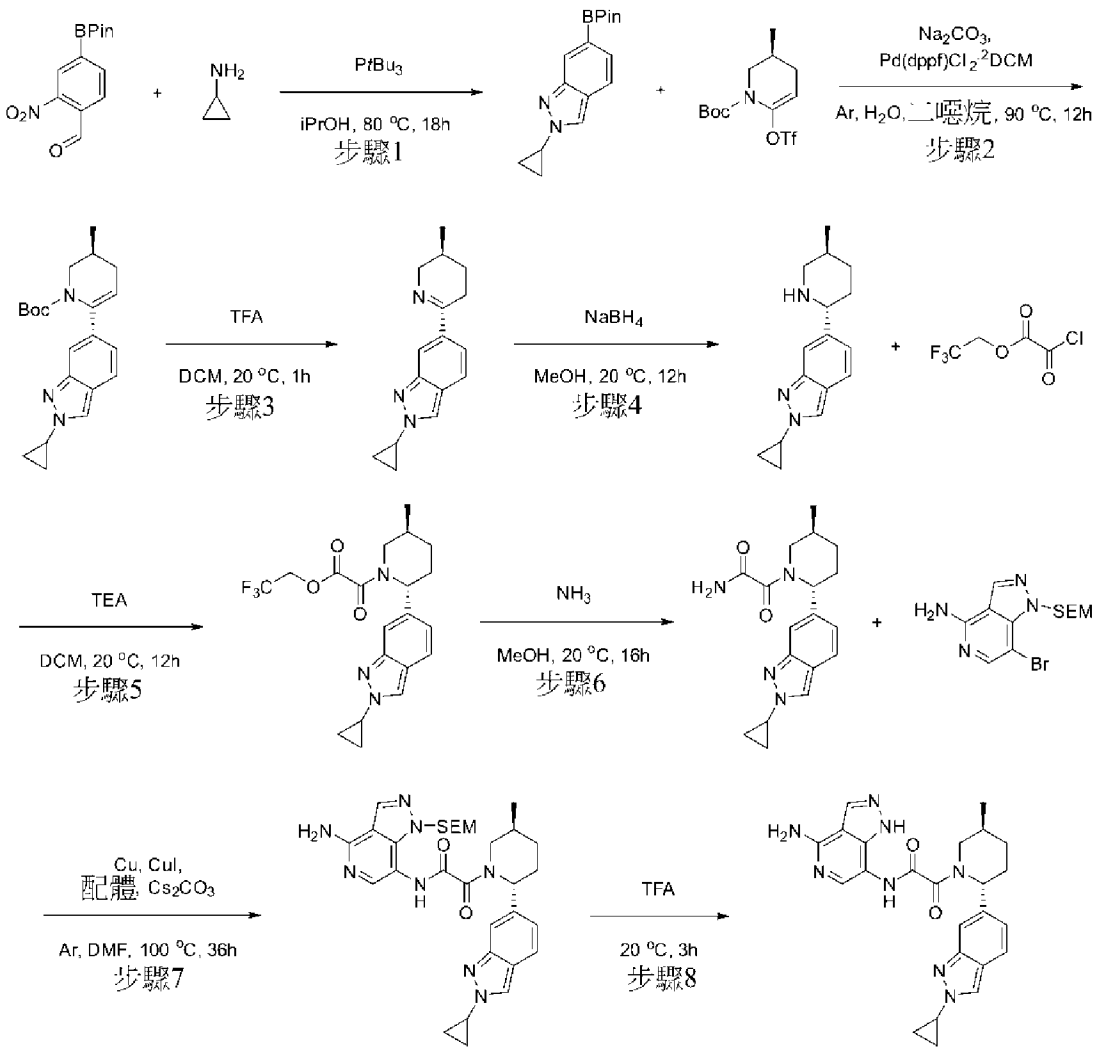
LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 505.2；實測值 505.2；Rt = 1.018 min。

步驟 7：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 282)之合成

【2059】 將 N-(4-胺基-2-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(250 mg，495.46 μmol)溶解於甲酸(2.87 g，53.01 mmol，2.35 mL，85%純度)中。將所得混合物在 50°C下攪拌 5 min。然後，對其進行 HPLC (10 – 10 – 60% 0 – 1 – 5 min H_2O/ACN/0.2%FA，流速：30 mL/min；管柱：Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19 mm 5 um)，得到 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(40 mg，95.13 μmol，19.20%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 421.2；實測值 421.2；Rt = 2.161 min。

實例 245. N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 284)



化合物 **284**

步驟 1：2-環丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑之合成

【2060】 將 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛(5 g，18.05 mmol)及環丙胺(2.06 g，36.09 mmol，2.50 mL)溶解於 i-PrOH (50 mL)中並將所得溶液在密封管中在 80°C下加熱 2 h。將反應混合物冷卻至 RT 並添加三-正丁基膦 95% (10.95 g，54.14 mmol，13.36 mL)，然後將所得混合物在密封管中在 80°C下加熱隔夜。將反應混合物在真空上濃縮。藉由 FCC (於己烷中之 MTBE 16%至 50%)純化粗產物。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-環丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1.6 g，5.63 mmol，31.20%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 285.2；Rt = 1.354 min。

步驟 2：rac-(3S)-6-(2-環丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁

酯之合成

【2061】 在氬氣下將 2-環丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(1.6 g，5.63 mmol)、rac-(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.14 g，6.19 mmol)、碳酸鈉(1.19 g，11.26 mmol，471.40 μL)及 Pd(dppf)Cl_2 • DCM (229.83 mg，281.53 μmol)混合於二噁烷(10 mL) + 水(3 mL)中，並然後在小瓶中在 90°C下隔夜攪拌 達 12 h。過濾出固體，將濾液用 EA 稀釋，將有機層分離，並將水層用額外 EA 萃取，將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空上濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。反應係成功的。獲得呈紅色膠狀物之 rac-(3S)-6-(2-環丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.11 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 354.2；實測值 354.2；Rt = 1.297 min。

步驟 3：2-環丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑之合成

【2062】 將 rac-(3S)-6-(2-環丙基吲唑-6-基)-3-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(3.11 g，8.80 mmol)溶解於 TFA (15 mL)及 DCM (15 mL)之混合物中。將所得澄清溶液在 20°C下攪拌 1 h。將反應混合物在真空上濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於水中並用 MTBE 萃取(3 次)，此後將水層用 NaOH 鹼化並用 DCM 萃取(3 次)，將經合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。該反應係成功的。獲得呈棕色固體之 2-環丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.7 g，2.76 mmol，31.40%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 254.2；Rt = 0.694 min。

步驟 4：2-環丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成

【2063】 向正經攪拌之 2-環丙基-6-[rac-(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]吲唑(0.7 g，2.76 mmol)於 MeOH (15 mL)中之懸浮液中分批添加硼氫化鈉(209.07 mg，5.53 mmol，194.66 μL)。將所得混合物在 20°C下攪拌 12 h。在減壓下去除

溶劑並將殘餘物分配於水與 DCM 之間。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-環丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.35 g，1.37 mmol，49.61%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 256.4；實測值 256.4；Rt = 0.625 min。

步驟 5：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2064】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(287.22 mg，1.51 mmol，261.11 μL)逐滴添加到 2-環丙基-6-[rac-(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(0.35 g，1.37 mmol)及 TEA (159.50 mg，1.58 mmol，219.69 μL)於 DCM (10.74 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20℃且攪拌 12 h。將反應混合物用 Na_2CO_3、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.65 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 410.1；實測值 410.1；Rt = 1.481 min。

步驟 6：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2065】 將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.6 g，1.47 mmol)溶解於 MeOH(NH_3) (15 mL)中並在 20℃下攪拌隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。所獲得之產物不經進一步純化即用於下一步驟中。該反應係成功的。獲得呈棕色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，919.14 μmol，62.72%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 327.2；Rt = 1.037 min。

步驟 7：N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2066】 在氬氣下將 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.3 g，919.14 μmol)、7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(378.64 mg，1.10 mmol)、碘化銅(I)(35.01 mg，183.83 μmol，6.23 μL)、碳酸銫(598.95 mg，1.84 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(156.89 mg，1.10 mmol)混合於 DMF (5 mL)中，並然後在小瓶中在 100°C下隔夜攪拌達 36 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min；30-60%水– MeCN + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min MeCN+FA；管柱 SunFire 19*100 mm)。反應係成功的。獲得呈棕色固體之 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.052 g，88.32 μmol，9.61%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 589.2；實測值 589.2；Rt = 1.344 min。

步驟 8：N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(化合物 284)之合成

【2067】 將 N-[4-胺基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.052 g，88.32 μmol)溶解於 TFA (302.11 mg，2.65 mmol，204.13 μL)中並在 20°C下攪拌 3 h。將反應混合物提交至 HPLC (2-10 min 0-90%水– 甲醇 + FA；流速：30 mL/min；裝載泵 4 mL/min 甲醇 + FA：管柱 SunFire 19*100 mm)。該反應係成功的。獲得呈淡黃色固體之 N-(4-胺基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(2-環丙基吲唑-6-基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(0.014 g，24.45 μmol，27.69%產率，CF_3COOH)。

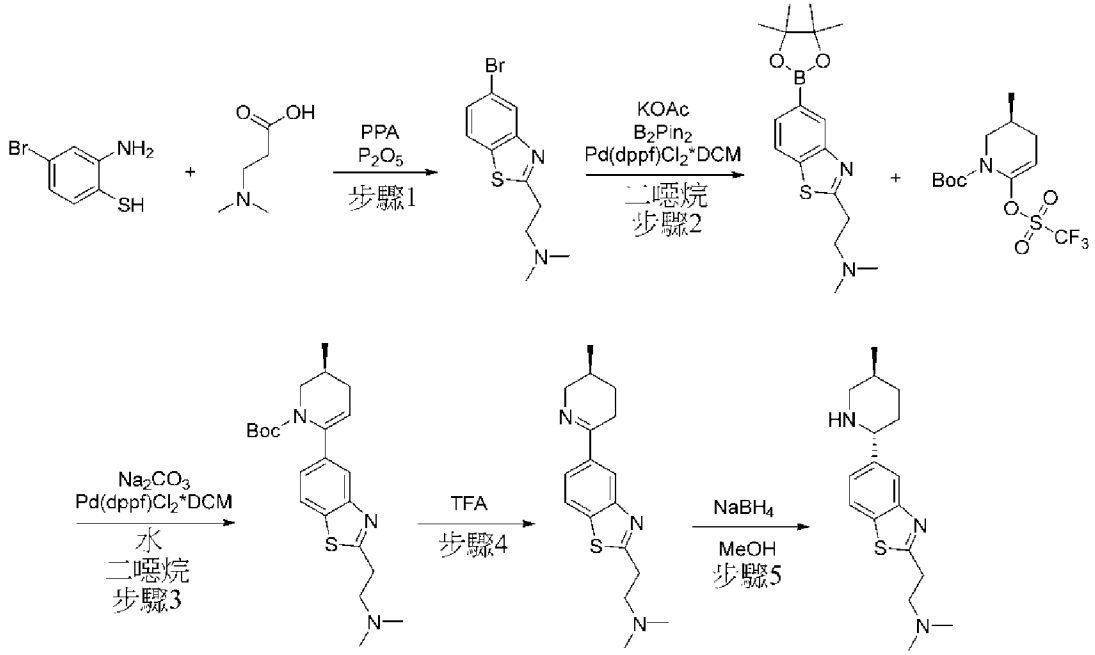
^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 – 1.07 (m, 3H), 1.07 – 1.12 (m, 2H), 1.22 – 1.28 (m,

2H), 1.28 – 1.43 (m, 1H), 1.69 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.02 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.36 (m, 1H), 2.78 – 3.03 (m, 1H), 3.72 – 4.12 (m, 2H), 5.34 – 5.73 (m, 1H), 6.91 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.86 (m, 1H), 8.16 – 8.46 (m, 2H), 10.49 – 10.86 (m, 1H), 12.50 – 13.25 (m, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 459.2；實測值 459.2；Rt = 0.685 min。

中間物

中間物 1.　N,N-二甲基-2-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙胺



中間物 1

步驟 1：2-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙胺之合成

【2068】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：6.9 g (98.75%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 0.790 min。

步驟 2：*N*,*N*-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2069】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：16.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 332.2；實測值 333.2；Rt = 0.920 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-

1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2070】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：25 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 401.2；實測值 402.2；Rt = 1.110 min。

步驟 4：(*S*)-*N*,*N*-二甲基-2-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2071】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：4.8 g 粗製物。

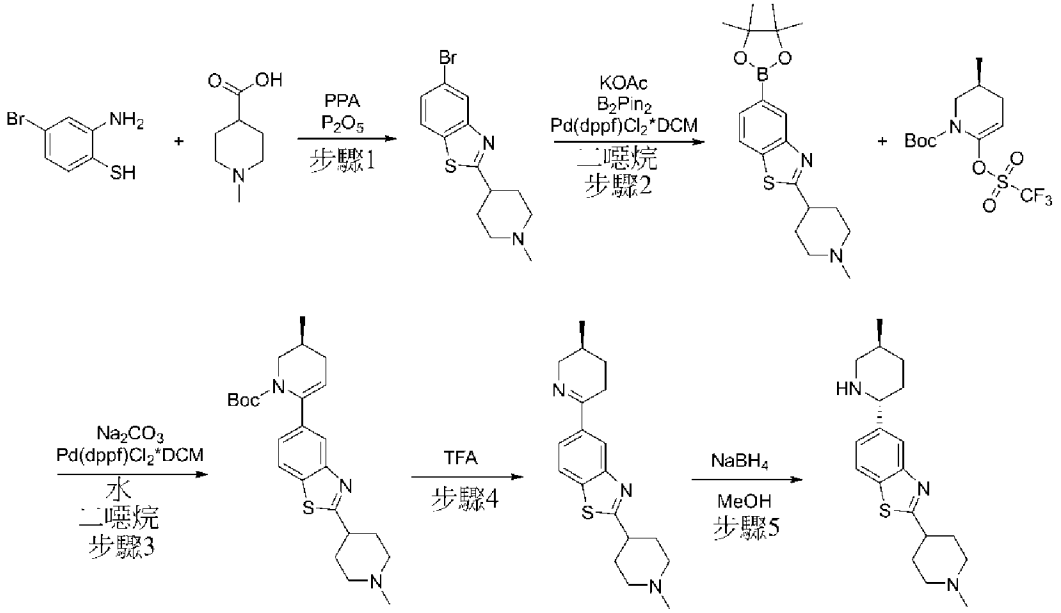
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 301.2；實測值 302.2；Rt = 0.637 min。

步驟 5：*N*,*N*-二甲基-2-(5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2072】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 0.503 min。

中間物 2.　5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑



中間物 2

步驟 1：5-溴-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2073】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：14 g (92.88%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 0.742 min。

步驟 2：2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑

之合成

【2074】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：8.5 g (92.29%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 359.2；Rt = 0.978 min。

步驟 3：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2075】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：15 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.274 min。

步驟 4：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2076】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：6 g (94.96%)。

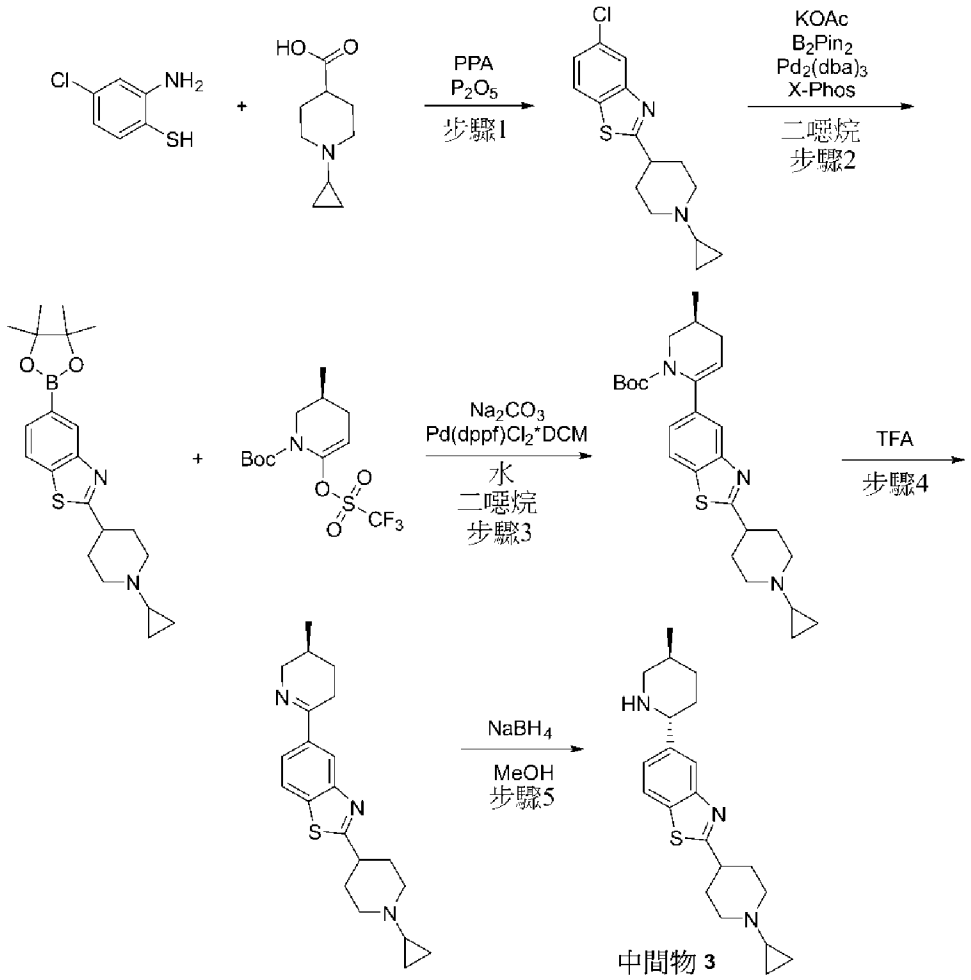
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.670 min。

步驟 5：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2077】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：4 g (66.26%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.703 min。

中間物 3.　2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑



步驟 1：5-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2078】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：8 g (90.63%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 292.2；實測值 293.2；Rt = 0.848 min。

步驟 2：2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2079】　將 5-氯-2-(1-環丙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(4 g，13.66 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.82 g，15.03 mmol)及乙酸鉀(2.68 g，27.32 mmol，1.71 mL)混合於二噁烷(70 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (625.43 mg，683.00 umol)。將反應混合物在氬氣下在 90°C 下攪拌 14 h，然後冷卻並在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-(1-

環丙基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(2.4 g，6.24 mmol，45.71%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 384.2；實測值 385.2；Rt = 1.026 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(1-環丙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2080】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：0.6 g (29.90%)。

CC 條件：藉由矽膠使用己烷/EtOAc 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 453.2；實測值 454.2；Rt = 1.372 min。

步驟 4：(*S*)-2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2081】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.3 g 粗製物。

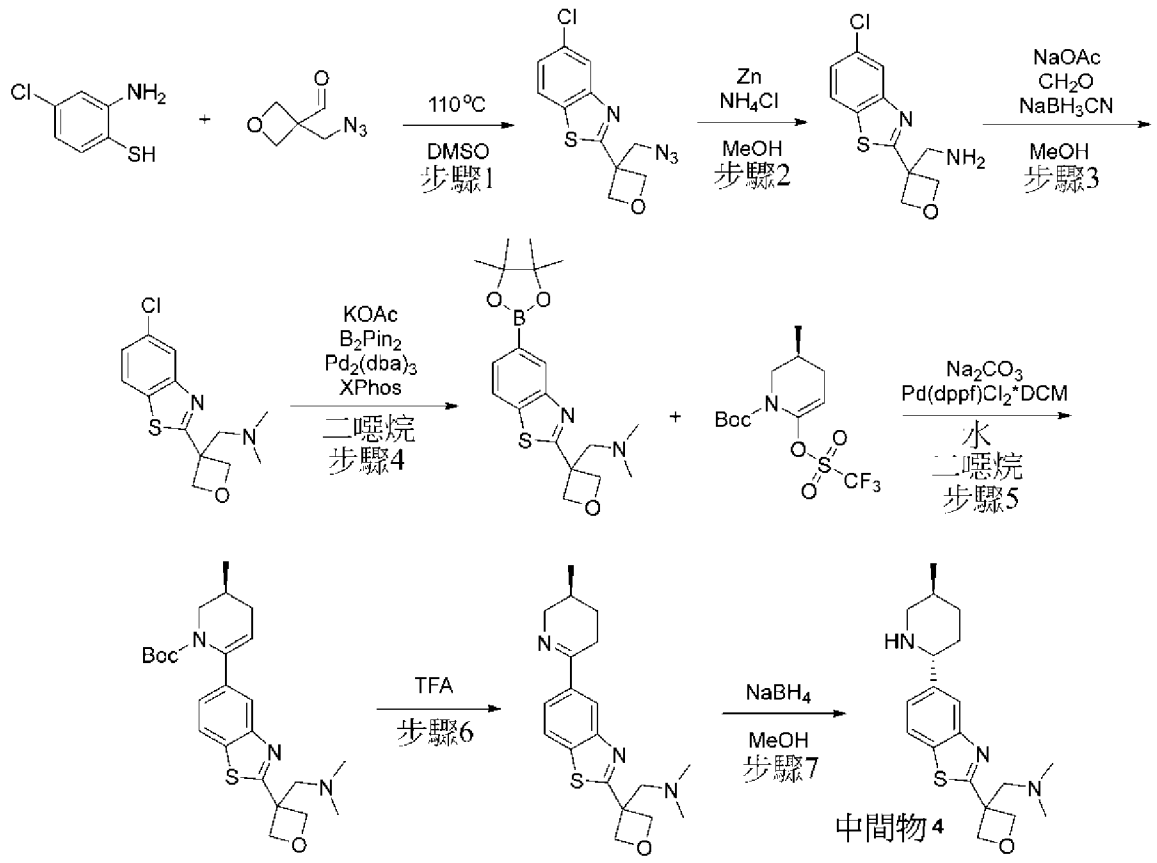
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 353.2；實測值 354.2；Rt = 0.719 min。

步驟 5：2-(1-環丙基哌啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2082】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.28 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 0.751 min。

中間物 4. N,N-二甲基-1-(3-(5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)氧呾-3-基)甲胺



步驟 1：2-(3-(疊氮基甲基)氧呾-3-基)-5-氯苯并[*d*]噻唑之合成

【2083】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：11 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 281.2；Rt = 3.578 min。

步驟 2：(3-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)氧呾-3-基)甲胺之合成

【2084】　將 2-[3-(疊氮基甲基)氧呾-3-基]-5-氯-1,3-苯并噻唑(11 g，39.18 mmol)(大約 50 ml)之粗製 MTBE 溶液用甲醇(100 mL)稀釋並添加氯化銨(12.58 g，235.10 mmol，8.22 mL)。在攪拌下在 25°C下將鋅(7.69 g，117.55 mmol)粉末分批添加到上述混合物中。將反應混合物在 25°C下攪拌 12 h，並然後過濾。將濾餅用 MeOH (2*25 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE (100ml)稀釋並用 5%硫酸氫鈉水溶液(100 ml)萃取。然後將硫酸氫胺之所得水溶液用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11 並用 DCM (2*50 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡黃色膠狀物之粗製物[3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氧呾-3-基]甲胺(1.2 g，4.71 mmol, 12.02%產率)，其直接用於下一步驟

中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 255.2；Rt = 1.985 min。

步驟 3：1-(3-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)氧咀-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺之合成

【2085】 在 25°C下將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(946.16 mg，11.66 mmol，873.64 µL，37%純度)及乙酸(518.63 mg，8.64 mmol，494.41 µL)添加到經攪拌之[3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氧咀-3-基]甲胺(1.1 g，4.32 mmol)於 MeOH (30.49 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 1 h，然後在 25°C下一次性添加氰基硼氫化鈉(542.73 mg，8.64 mmol) (發泡!)。將反應混合物在 25°C下攪拌 12 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(20 ml)稀釋並用 DCM (2*20 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡黃色膠狀物之粗製物 1-[3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氧咀-3-基]-*N*,*N*-二甲基-甲胺(1.3 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 282.2；實測值 283.2；Rt = 1.530 min。

步驟 4：*N*,*N*-二甲基-1-(3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)氧咀-3-基)甲胺)之合成

【2086】 將 1-[3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)氧咀-3-基]-*N*,*N*-二甲基-甲胺(1.4 g，4.95 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.38 g，5.45 mmol)及乙酸鉀(971.72 mg，9.90 mmol，618.93 µL)於二噁烷(35 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後在氬氣下添加 三(1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮)二鈀(226.67 mg，247.53 µmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)-[1,1'-聯苯基]-2-基]磷烷(472.02 mg，990.14 µmol)，並將反應混合物在 95°C下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並過濾。將濾餅用二噁烷(2*10 ml)洗滌並丟棄。將經合併之濾液在真空中濃縮。將殘餘物用 DCM (30 ml)稀釋並用硫酸氫鈉(1.19 g，9.90 mmol)於水(20 ml)中之溶液萃取(重複兩次)。將經合併之水層用用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 10 並用 DCM (3*25 ml)反萃取。兩個

DCM 萃取物之蒸發未顯示所需產物。其看起來像硼酸酯在水性介質中水解且以硼酸形式保留在水相中。經合併之水層(大約 100 ml)含有 *N,N*-二甲基-1-[3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]氧吡-3-基]甲胺(1.85 g，4.94 mmol，100.00%產率) (產物之理論量，大部分可能呈硼酸形式)，直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 374.2；實測值 375.2；Rt = 2.586 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)氧吡-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2087】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 443.2；實測值 444.2；Rt = 1.279 min。

步驟 6：(*S*)-*N,N*-二甲基-1-(3-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)氧吡-3-基)甲胺之合成

【2088】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：450 mg 粗製物。

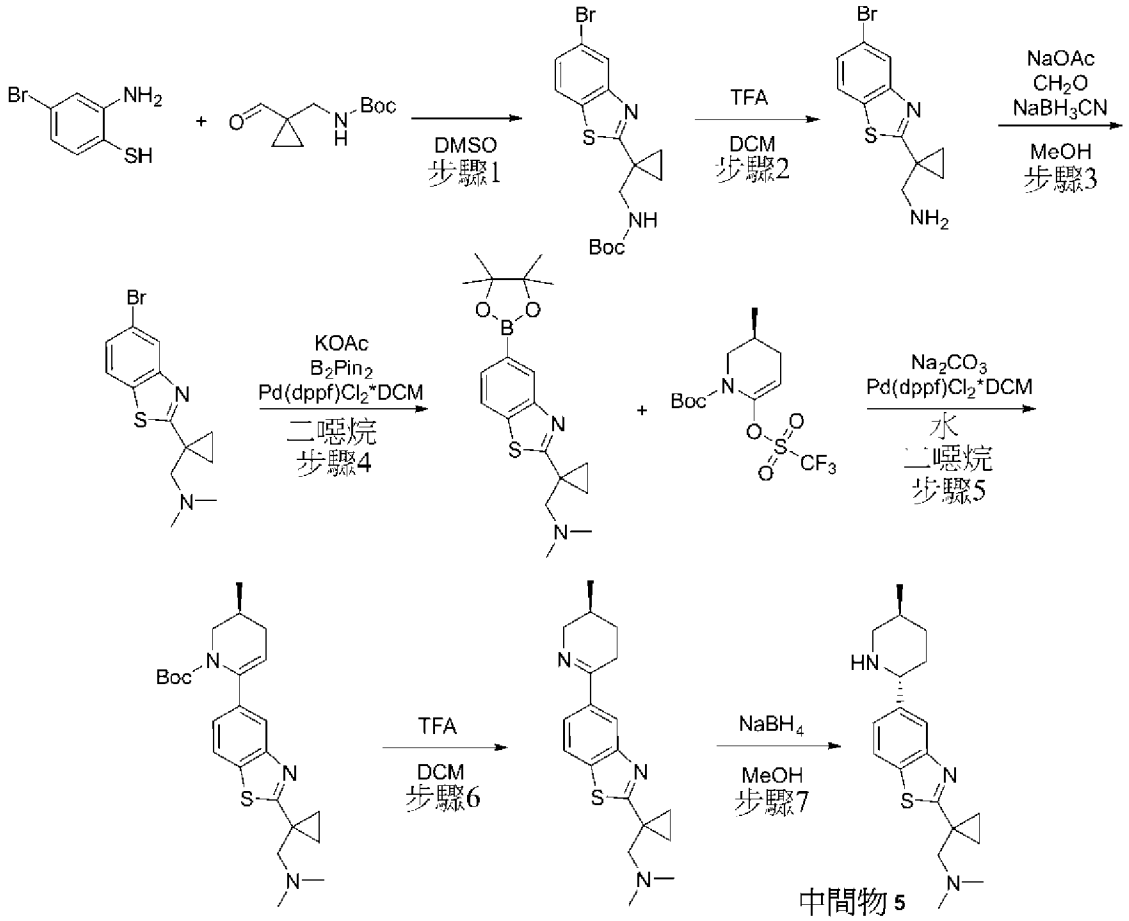
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.624 min。

步驟 7：*N,N*-二甲基-1-(3-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)氧吡-3-基)甲胺之合成

【2089】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：330 mg (72.91%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 345.2；實測值 346.2；Rt = 0.574 min。

中間物 5. *N,N*-二甲基-1-(1-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)甲胺



步驟 1：((1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)甲基)胺甲酸三級丁酯之合成

【2090】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：5.2 g (92.29%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 1.648 min。

步驟 2：(1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)甲胺之合成

【2091】　在 25°C下將 TFA (22.20 g，194.70 mmol，15 mL)一次性添加到經攪拌之 *N*-[[1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙基]甲基]胺甲酸三級丁酯(2.7 g，7.04 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用冰冷水(50 ml)稀釋並用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11。將所得混合物用 DCM (2*50 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈紅色膠狀物之粗製物[1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙基]甲胺(1.9 g，6.71 mmol，95.25%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 0.862 min。

步驟 3：1-(1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺之合成

【2092】　在 25℃下將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.6 g，19.71 mmol，1.48 mL，37%純度)及乙酸(805.79 mg，13.42 mmol，768.15 μL)添加到經攪拌之[1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙基]甲胺(1.9 g，6.71 mmol)於 MeOH (60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，然後在 25℃下一次性添加氰基硼氫化鈉(843.23 mg，13.42 mmol) (發泡!)。將反應混合物在 25℃下攪拌 18 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(40 ml)稀釋並用 DCM (2*30 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡棕色膠狀物之粗製物 1-[1-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙基]-*N*,*N*-二甲基-甲胺(1.9 g，6.10 mmol，90.99%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 2.196 min。

步驟 4：*N*,*N*-二甲基-1-(1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)甲胺之合成

【2093】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：2.19 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 359.2；Rt = 3.096 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(1-((二甲基胺基)甲基)環丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2094】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3.9 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.315 min。

步驟 6：(*S*)-*N*,*N*-二甲基-1-(1-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)甲胺之合成

【2095】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.85 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.616 min。

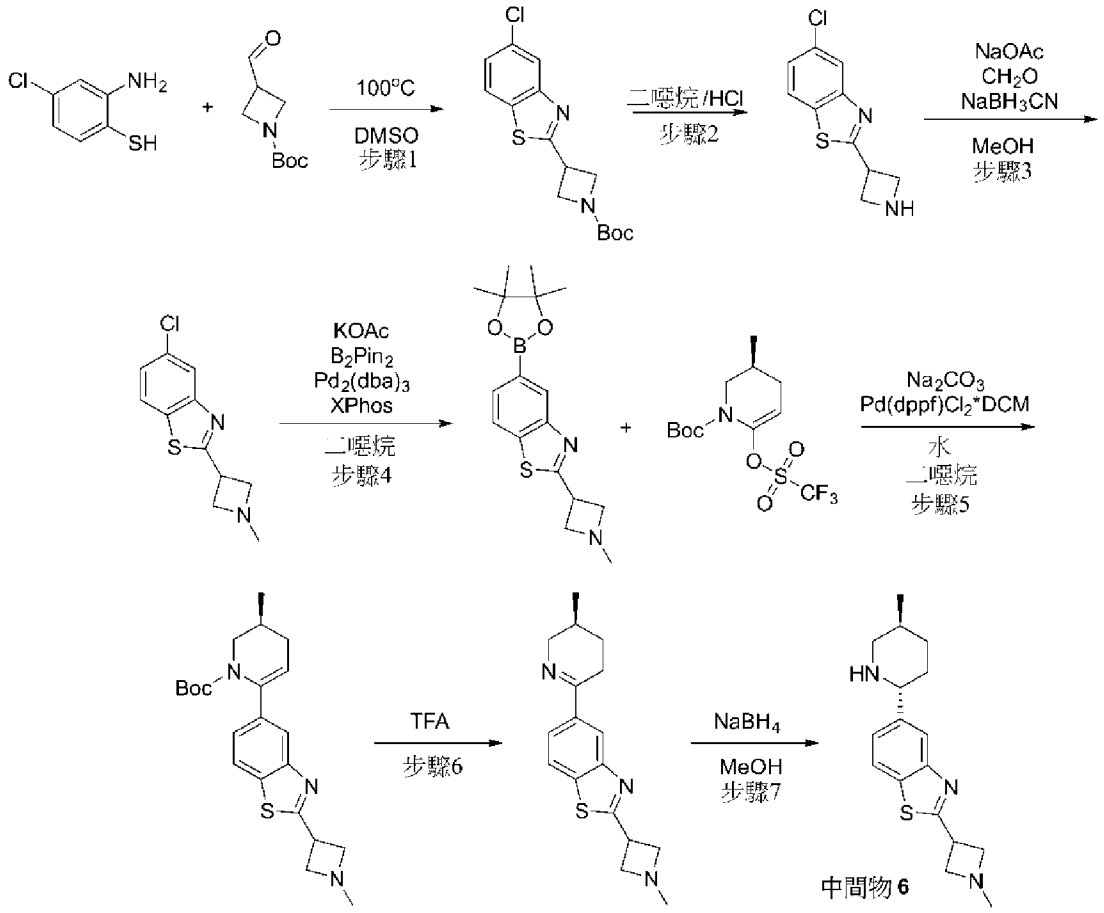
步驟 7：*N*,*N*-二甲基-1-(1-(5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丙基)

甲胺之合成

【2096】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.67 g (78.34%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.685 min。

中間物 6.　2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：3-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)吖咀-1-羧酸三級丁酯之合成

【2097】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：1.5 g (14.74%)。

CC 條件：藉由矽膠使用已烷/MTBE 作為溶析液混合物純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 324.2；實測值 325.2；Rt = 1.591 min。

步驟 2：2-(吖咀-3-基)-5-氯苯并[*d*]噻唑之合成

【2098】　將 3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)吖咀-1-羧酸三級丁酯(2 g，6.16 mmol)用氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(10.67 g，292.55 mmol，13.33 mL)處理。將所得混合物在 25°C下攪拌 12 h。過濾沉澱並另外用 MTBE 洗滌。然後在真空中乾

燥，得到 2-(吖咀-3-基)-5-氯-1,3-苯并噻唑(2 g，粗製物，HCl)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 225.2；Rt = 0.570 min。

步驟 3：5-氯-2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2099】 向經攪拌之 2-(吖咀-3-基)-5-氯-1,3-苯并噻唑(3 g，11.49 mmol，HCl)於 MeOH (24.06 mL)中之溶液中添加經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.40 g，17.23 mmol，1.29 mL，37%純度)及無水乙酸鈉(2.36 g，28.72 mmol，1.54 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 2h。然後分批添加氰基硼氫化鈉(1.44 g，22.97 mmol)。將所得混合物在 25℃下攪拌 12 h。蒸發甲醇。將殘餘物用水(50 ml)稀釋並用 DCM (3*25 ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 DCM，得到 5-氯-2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑(2.3 g，9.63 mmol，83.87%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 238.2；實測值 239.2；Rt = 1.608 min。

步驟 4：2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2100】 將 5-氯-2-(1-甲基吖咀-3-基)-1,3-苯并噻唑(2.3 g，9.63 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(2.69 g，10.60 mmol)及乙酸鉀(1.89 g，19.27 mmol，1.20 mL)混合於二噁烷(40 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (441.11 mg，481.70 μmol)。將反應混合物在氬氣下在 90℃下攪拌 14 h，然後冷卻並在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(0.6 g，1.82 mmol，18.86%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 0.942 min。

步驟 5：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2101】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：0.8 g 粗製物

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 399.2；實測值 400.2；Rt = 1.232 min。

步驟 6：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-甲基吖咀-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2102】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.5 g (83.4%)。

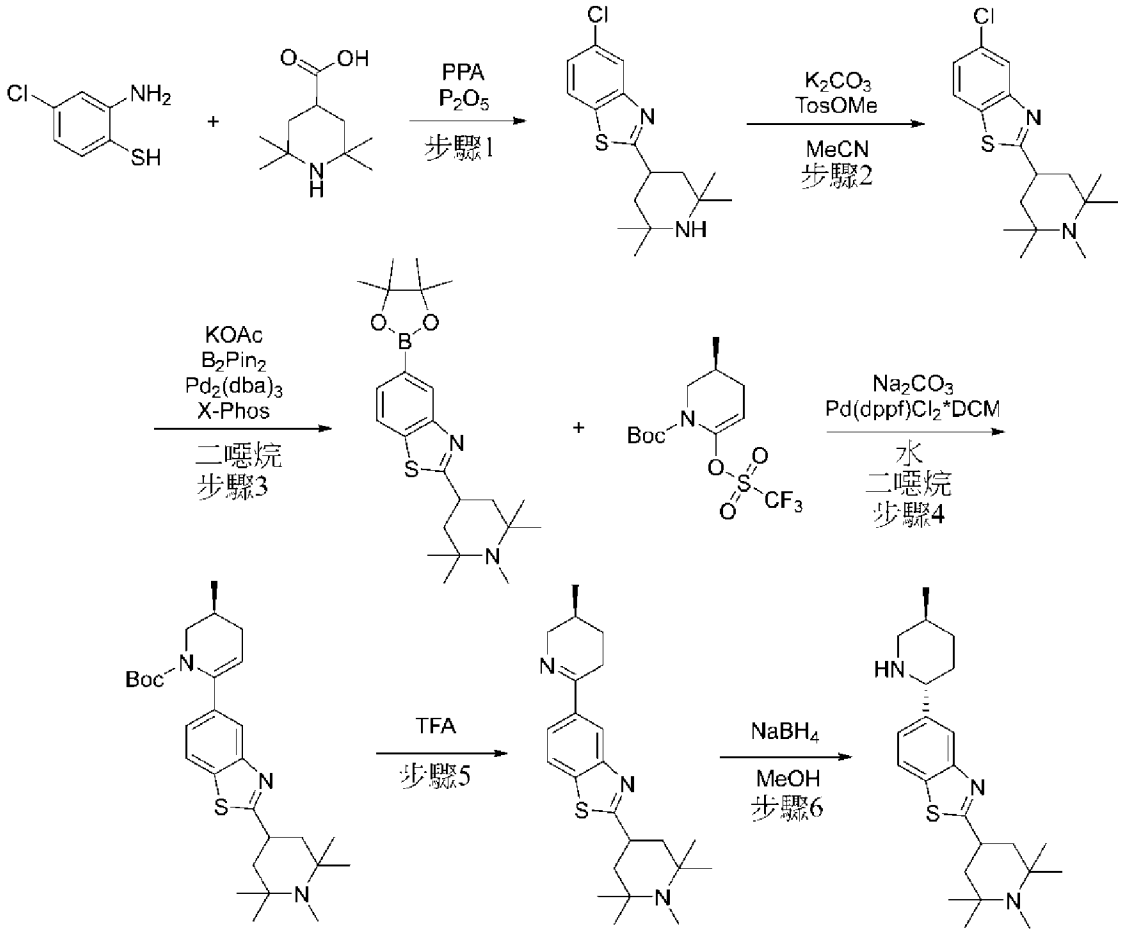
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 299.2；實測值 300.2；Rt = 0.497 min。

步驟 7：2-(1-甲基吖咀-3-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑)之合成

【2103】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.35 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 301.2；實測值 302.2；Rt = 0.556 min。

中間物 7.　5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑



中間物 7

步驟 1：5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2104】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：3.75 g (40.80%)。**CC 條件：**藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 309.2；Rt = 1.063 min。

步驟 2：5-氯-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2105】　將甲苯磺酸甲酯(2.35 g，12.64 mmol，1.91 mL)及碳酸鉀(3.18 g，22.99 mmol，1.39 mL)添加到 5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(3.55 g，11.49 mmol)於 MeCN (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在 80°C下攪拌 48 h。然後，在減壓下去除溶劑。將殘餘物懸浮於 MTBE (60 ml)中，過濾並在真空中濃縮，留下 5-氯-2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(3.89 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 322.2；實測值 323.2；Rt = 1.071 min。

步驟 3：2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2106】　將 5-氯-2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(3.89 g，12.05 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.52 g，13.85 mmol)及乙酸鉀(2.36 g，24.09 mmol，1.51 mL)一起混合於二噁烷(60 mL)中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 XPhos (1.15 g，2.41 mmol)及三(二芊亞基丙酮)二鈀(0) (551.60 mg，602.36 μmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 16 h。然後，將其在減壓下濃縮並藉由梯度管柱層析(SiO_2，MTBE/MeOH)純化殘餘物，得到 2-(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(3 g，7.24 mmol，60.09%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 414.2；實測值 415.2；Rt = 1.144 min。

步驟 4：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2107】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 483.2；實測值 484.2；Rt = 1.398 min。

步驟 5：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2108】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.2 g 粗製物。

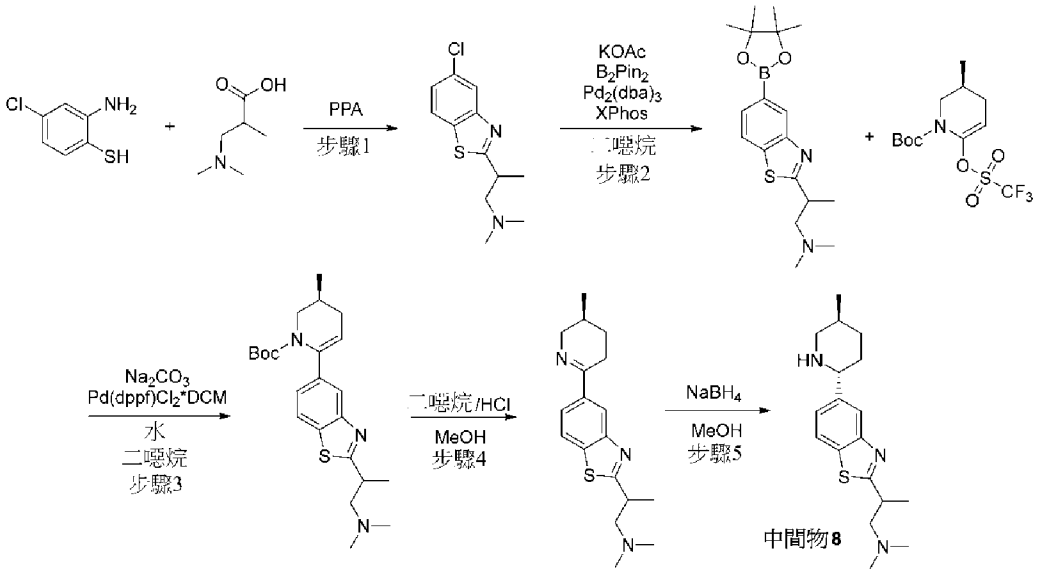
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 0.753 min。

步驟 6：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2109】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.92 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 385.2；實測值 386.2；Rt = 0.796 min。

中間物 8. *N,N*-二甲基-2-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺



步驟 1：2-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基丙-1-胺之合成

【2110】 使經攪拌之 2-胺基-4-氯-苯硫醇(1.5 g，9.40 mmol)及 2-胺基-4-氯-苯硫醇(1.5 g，9.40 mmol)於 PPA (10 mL)中之溶液在 140°C下攪拌 16 h。完成後，將反應混合物用水(200 mL)淬滅並藉由 NaOH 中和至 pH=8。將水相用 EtOAc (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。分離所需產

物 2-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基-丙-1-胺(1.5 g，5.89 mmol，62.66%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 255.2；Rt = 0.672 min。

步驟 2：*N,N*-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

【2111】 向經攪拌之 2-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基-丙-1-胺(1.5 g，5.89 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.50 g，5.89 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (1.08 g，1.18 mmol)及 XPhos (1.12 g，2.35 mmol)。將所得懸浮液在 50°C下用氬氣除氣 0.5 h。添加乙酸鉀(1.2 g，12.23 mmol，764.33 μL)。將反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(50 mL)淬滅，將水相用 $CHCl_3$ (2*50 mL)萃取。將有機相用 10%HCl (2*50ml)萃取。藉由 $NaHCO_3$ 將水相中和至 pH=8，用 $CHCl_3$ (2*50 mL)萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發。分離所需產物 *N,N*-二甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(1.4 g，4.04 mmol，68.67%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 346.2；實測值 347.2；Rt = 1.121 min。

步驟 3：(*3S*)-6-(2-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2112】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：0.7 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 416.2；Rt = 1.238 min。

步驟 4：*N,N*-二甲基-2-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

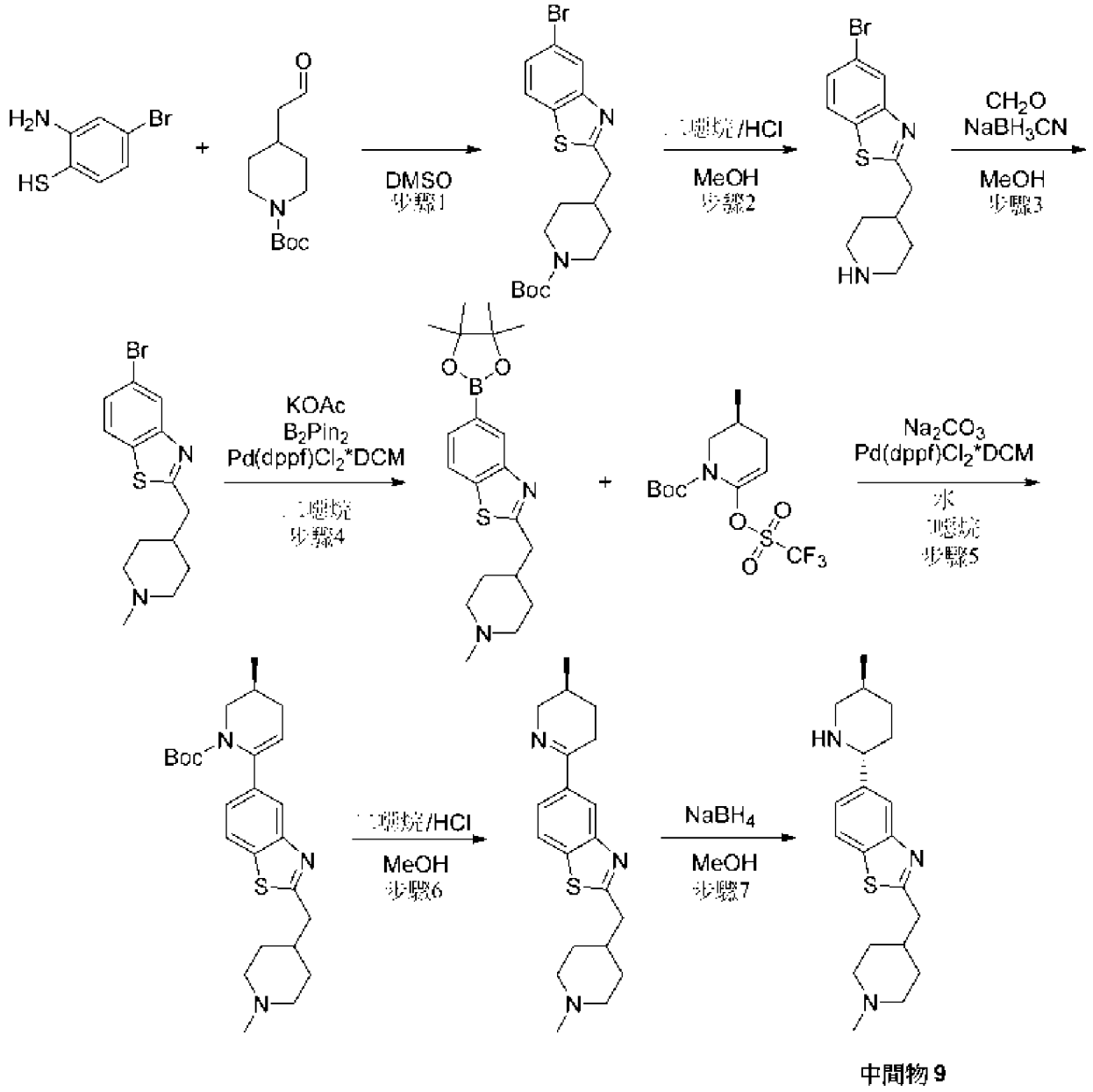
【2113】 使經攪拌之(*3S*)-6-[2-[2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(700.00 mg，1.68 mmol)於 MeOH (10 mL)及二噁烷/HCl (10 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 16h。完成後，蒸發反應混

合物，將粗產物用水(20 mL)淬滅並藉由 $NaHCO_3$ 中和至 pH=8。將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。分離所需產物 *N,N*-二甲基-2-[5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.5 g，1.58 mmol，94.10%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 316.2；Rt = 0.666 min。

步驟 5：*N,N*-二甲基-2-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

【2114】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.5 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 317.2；實測值 318.2；Rt = 0.471 min。

中間物 9.　5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：4-((5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2115】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：2.1 g (38.68%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 411.2；實測值 412.2；Rt = 1.128 min。

步驟 2：5-溴-2-(哌啶-4-基甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2116】　將 4-[(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.1 g，5.11 mmol)溶解於 MeOH (16.36 mL)及二噁烷中之 HCl (102.10 mmol)之混合物中，然後攪拌 1 h。將反應混合物在真空中濃縮，將殘餘物用 $NaHCO_3$ 之水溶液處理並將所需產物用 DCM (2*40 ml)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，在真空中蒸發，得到 5-溴

-2-(4-哌啶基甲基)-1,3-苯并噻唑(1.6 g，5.14 mmol，100.70%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 0.966 min。

步驟 3：5-溴-2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2117】 將氰基硼氫化鈉(1.62 g，25.70 mmol)添加到 5-溴-2-(4-哌啶基甲基)-1,3-苯并噻唑(1.6 g，5.14 mmol)及福馬林(2.09 g，25.70 mmol，1.93 mL，37%純度)於 MeOH (20 mL)中之混合物中並攪拌隔夜，然後濃縮。將殘餘物用 $NaHCO_3$ 之水溶液處理並將所需產物用 DCM (2*30 ml)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，得到 5-溴-2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑(1,5 g，4.61 mmol，89.71%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 1.012 min。

步驟 4：2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2118】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：1.8 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 1.139 min。

步驟 5：(*S*)-3-甲基-6-(2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2119】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：2.1 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 1.231 min。

步驟 6：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2120】 將(*3S*)-3-甲基-6-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.2 g，2.72 mmol)溶解於 MeOH (50 mL)中並向其中添加二噁烷/HCl (54.34 mmol，30 mL)。然後將其在 rt 下攪拌 2 h。蒸發反應混合物，得到 2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(0.9 g，2.64 mmol，96.99%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；

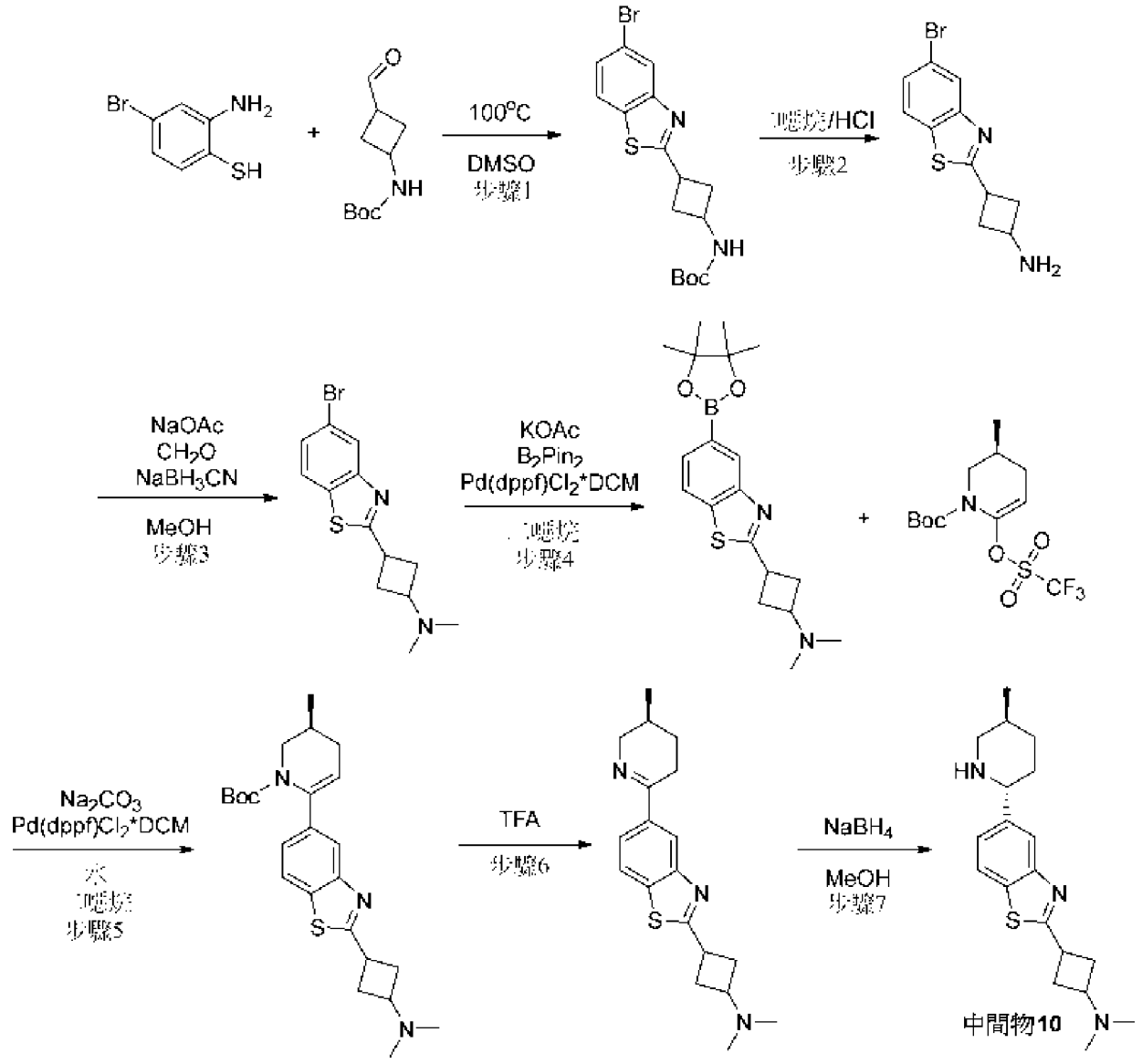
實測值 342.2；Rt = 0.694 min。

步驟 7：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2121】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.98 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.637 min。

中間物 10.　*N,N*-二甲基-3-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丁胺



步驟 1：(3-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)環丁基)胺甲酸三級丁酯之合成

【2122】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：5 g (53.24%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 383.2；實測值 384.2；Rt = 1.402 min。

步驟 2：3-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)環丁胺之合成

【2123】 將 *N*-[3-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丁基]胺甲酸三級丁酯(5 g，13.04 mmol)用氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(24.00 g，658.26 mmol，30 mL)處理。將所得混合物在 25℃下攪拌 14 h。過濾沉澱並另外用 MTBE 洗滌。然後在真空中乾燥，得到 3-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丁胺(4 g，12.51 mmol，95.93%產率，HCl)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 284.2；實測值 285.2；Rt = 0.931 min。

步驟 3：3-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基環丁胺之合成

【2124】 向經攪拌之 3-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)環丁胺(4 g，12.51 mmol，HCl)於 MeOH (71.00 mL)中之溶液中添加經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(2.54 g，31.28 mmol，2.34 mL，37%純度)及無水乙酸鈉(2.57 g，31.28 mmol，1.68 mL)。將所得混合物在 25℃下攪拌 2h。然後分批添加氰基硼氫化鈉(1.57 g，25.03 mmol)。將所得混合物在 25℃下攪拌 12 h。蒸發 MeOH。將殘餘物用水(100 ml)稀釋並用 DCM (3*50 ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空中蒸發 DCM，得到 3-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基-環丁胺(3.9 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 0.829 min。

步驟 4：*N*,*N*-二甲基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丁胺之合成

【2125】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：4 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 359.2；Rt = 1.029 min。

步驟 5：(*S*)-6-(2-(3-(二甲基胺基)環丁基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2126】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：7 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.057 min。

步驟 6：(*S*)-*N*,*N*-二甲基-3-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環

丁胺之合成

【2127】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.635 min。

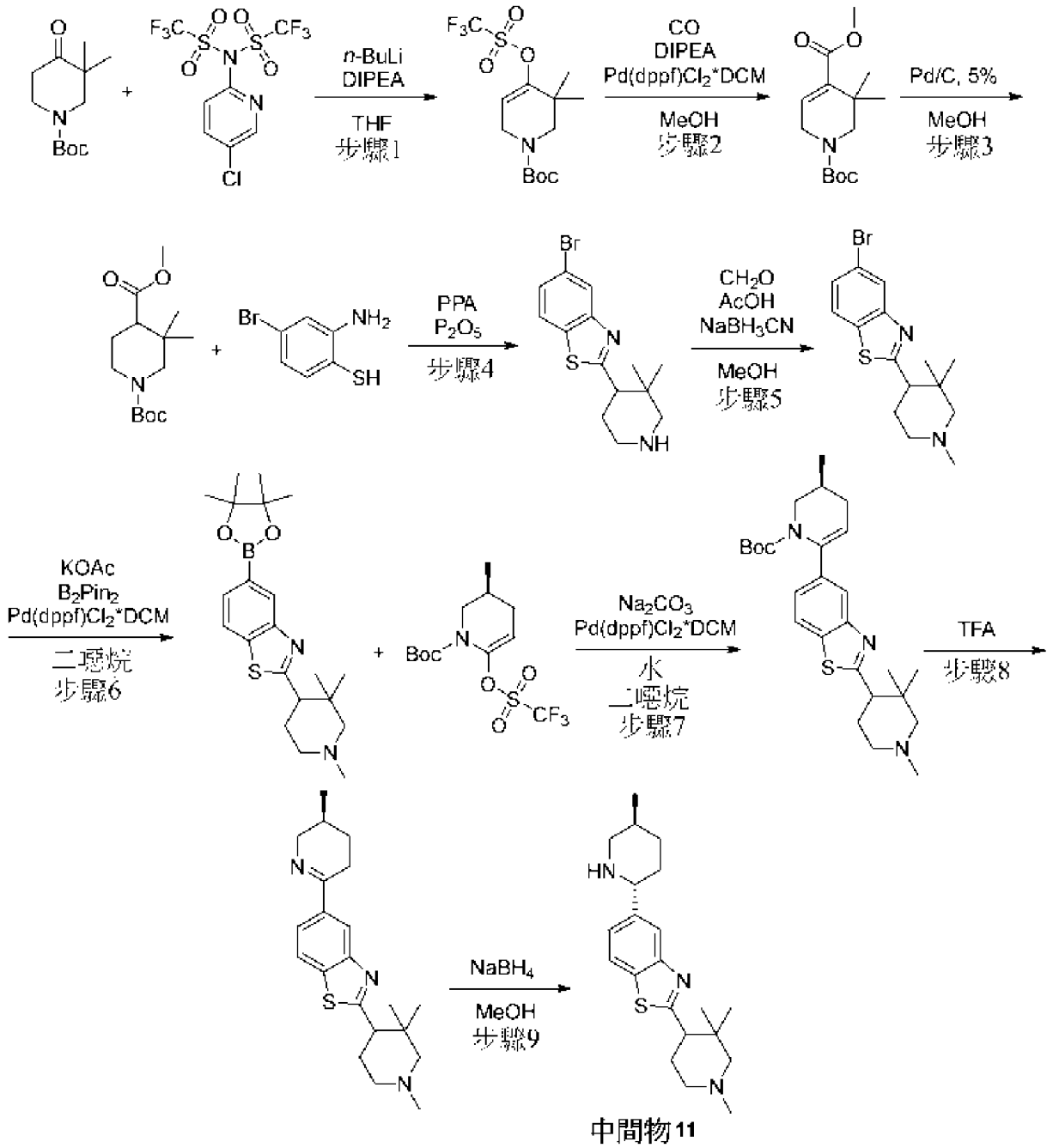
步驟 7：*N,N*-二甲基-3-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)環丁胺之合成

【2128】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：80 mg (2.65%)。

HPLC 條件：管柱：Chromatorex C18 100*19 mm，5 μM；0-1-6 min 45-45-85% 水-MeOH，流速：30 ml/min；(裝載泵 4ml/min MeOH)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 1.324 min。

中間物 11. 5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：5,5-二甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2129】 藉由使 DIPEA (14.47 g，142.98 mmol，20.15 mL)於 200 mL 四氫呋喃中之溶液與在氬氣下包裝於可轉售 ChemSeal 瓶中之正丁基鋰(2.2M 於己烷中)(8.45 g，131.98 mmol，60 mL)反應來原位產生 LDA。在將該溶液冷卻至-78°C 後，逐滴添加 3,3-二甲基-4-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(25 g，109.99 mmol)於 100ml THF 中之溶液，保持反應溫度低於-70°C。在添加完成後，將反應混合物

在-78℃下攪拌 1 h，並然後在 5 min 內添加 *N*-(5-氯-2-吡啶基)-1,1,1-三氟-*N*-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(43.19 g，109.99 mmol)於 100 mL 四氫呋喃中之溶液。使溶液升溫至 0℃並攪拌 90 min，並倒入到 150ml NH_4Cl 水溶液中，攪拌 10min 並用 EtOAc (3*30ml)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析使用 EtOAc:Hex (1:9，v:v)作為溶析液(Rt = 0.5)來純化粗產物，得到 3,3-二甲基-4-(三氟甲基磺醯氧基)-2,6-二氫吡啶-1-羧酸三級丁酯(18 g，50.09 mmol，45.54%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 359.2；實測值 360.2；Rt = 1.650 min。

步驟 2：5,5-二甲基-5,6-二氫吡啶-1,4(*2H*)-二羧酸 1-三級丁基 4-甲基酯之合成

【2130】 將 3,3-二甲基-4-(三氟甲基磺醯氧基)-2,6-二氫吡啶-1-羧酸三級丁酯(18 g，50.09 mmol)、DIPEA (7.77 g，60.11 mmol，10.47 mL)及 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM (2.05 g，2.50 mmol)溶解於無水 MeOH (350 mL)中。將反應混合物在高壓容器中在 40 atm CO (48.15 g，1.50 mol，60.87 mL)壓力下在 80℃下加熱 17 h。然後將溶劑蒸發至乾燥並將混合物倒入到 200 ml 水中。將混合物用 DCM (3×100 ml)萃取，將有機物經 Na_2SO_4 乾燥，透過薄 SiO_2 墊過濾並蒸發至乾燥，得到 3,3-二甲基-2,6-二氫吡啶-1,4-二羧酸 O1-三級丁基 O4-甲基酯(15 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 269.2；實測值 270.2；Rt = 1.486 min。

步驟 3：3,3-二甲基哌啶-1,4-二羧酸 1-三級丁基 4-甲基酯之合成

【2131】 將 3,3-二甲基-2,6-二氫吡啶-1,4-二羧酸 O1-三級丁基 O4-甲基酯(15 g，55.69 mmol)溶解於 MeOH (200 mL)中並添加 5%活性碳糊鈀 5R437 (4 g，37.59 mmol)。將混合物在 H_2 下在 50℃及 40 psi 下攪拌 70 h，透過矽藻土過濾，並蒸發至乾燥，獲得 3,3-二甲基哌啶-1,4-二羧酸 O1-三級丁基 O4-甲基酯(10 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 271.2；實測值 272.2；Rt = 1.347 min。

步驟 4：5-溴-2-(3,3-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑)之合成

【2132】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：1.8 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 1.044 min。

步驟 5：5-溴-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2133】　在 25°C下將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(597.72 mg，19.91 mmol，551.91 μL)及乙酸(683.11 mg，11.38 mmol，651.20 μL)添加到經攪拌之 5-溴-2-(3,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(1.85 g，5.69 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 0.5 h，然後在 25°C下一次性添加氰基硼氫化鈉(714.85 mg，11.38 mmol) (發泡!)。將反應混合物在 25°C下攪拌 18 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(20 ml)稀釋並用 DCM (2*20 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到粗製物 5-溴-2-(1,3,3-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(1.3 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 340.2；Rt = 1.040 min。

步驟 6：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2134】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：1.6 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 0.944 min。

步驟 7：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2135】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.2 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 455.2；實測值 456.2；Rt = 1.316 min。

步驟 8：5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

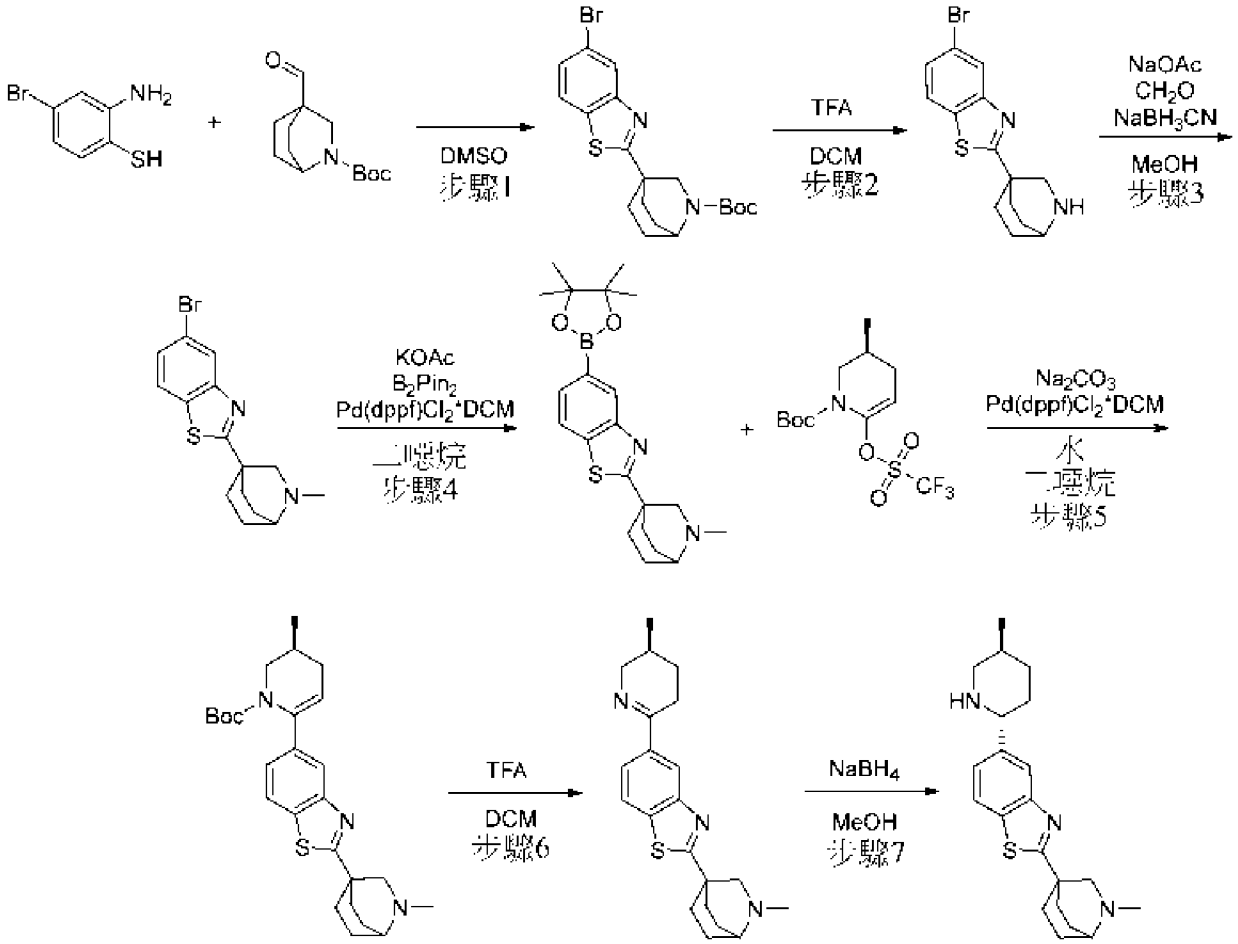
【2136】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.4 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 0.726 min。

步驟 9：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,3,3-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2137】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 358.2；Rt = 0.634 min。

中間物 12. 2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



中間物12

步驟 1：4-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛烷-2-羧酸三級丁酯之合成

【2138】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1B 製備。產率：2.82 g (79.7%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 423.2；實測值 424.2；Rt = 1.572 min。

步驟 2：2-(2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-溴苯并[*d*]噻唑之合成

【2139】　將 TFA (7.56 g，66.29 mmol，5.11 mL)添加到 4-(5-溴-*3a,7a*-二氫-1,3-

苯并噻唑-2-基)-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛烷-2-羧酸三級丁酯(2.82 g，6.63 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 4 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-(2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-溴-1,3-苯并噻唑(3 g，粗製物，TFA)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 323.2；實測值 324.2；Rt = 1.025 min。

步驟 3：5-溴-2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2140】 將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.12 g，13.75 mmol，1.03 mL，37%純度)及乙酸鈉(1.69 g，20.63 mmol，1.11 mL)添加到 2-(2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-溴-1,3-苯并噻唑(3 g，6.88 mmol，TFA)於 MeOH (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 1 h，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(864.27 mg，13.75 mmol)。此後，繼續攪拌 18 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於 15% K_2CO_3 水溶液(30 ml)與 DCM (50 ml)之間。將有機層分離，經固體 K_2CO_3 乾燥並在減壓下濃縮，得到 5-溴-2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-1,3-苯并噻唑(2.37 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 337.2；實測值 338.2；Rt = 1.026 min。

步驟 4：2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2141】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：2.95 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 384.2；實測值 385.2；Rt = 1.183 min。

步驟 5：(*S*)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2142】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：4.14 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 453.2；實測值 454.2；Rt = 1.189 min。

步驟 6：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)

苯并[*d*]噻唑之合成

【2143】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.98 g 粗製物。

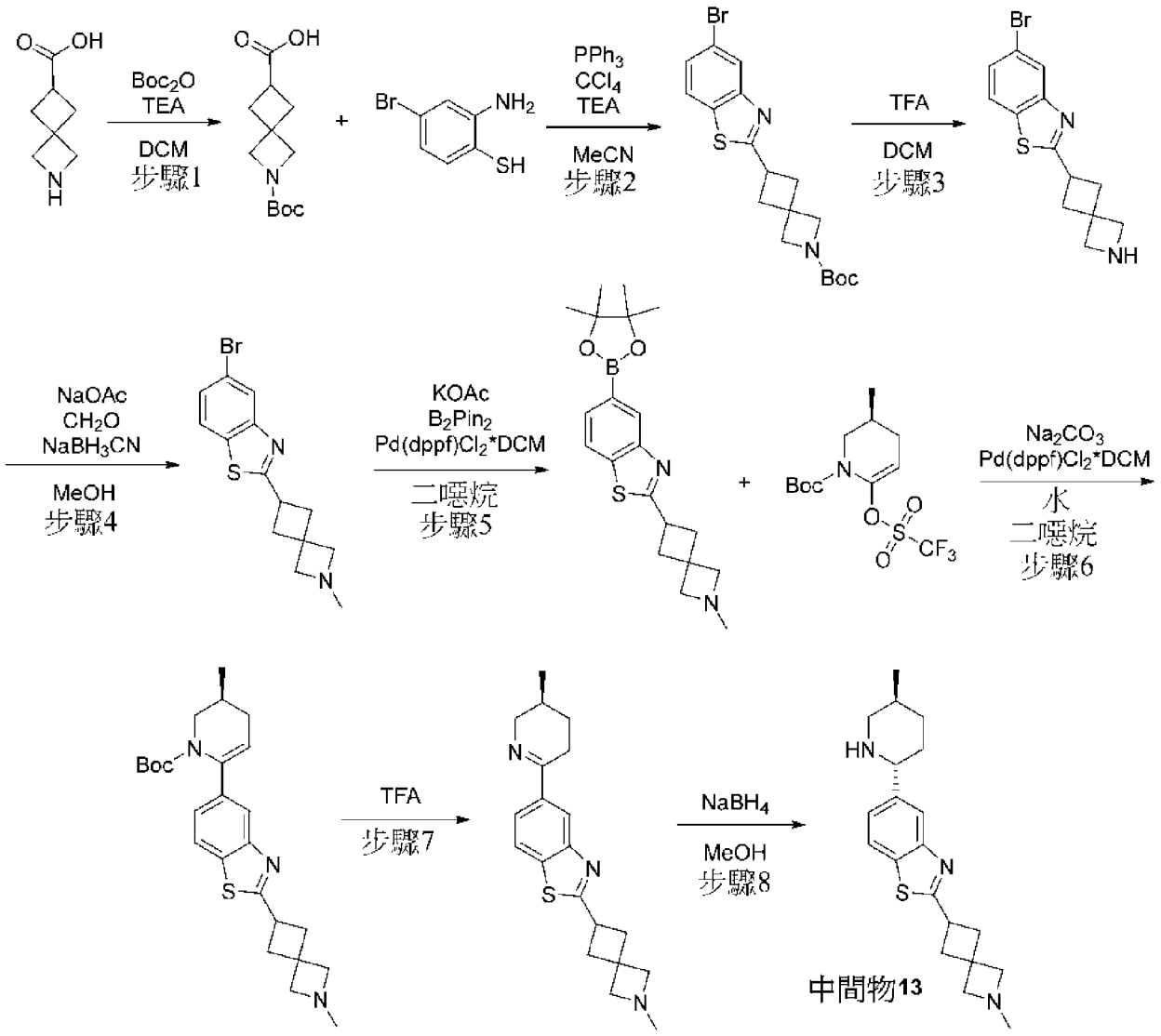
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 353.2；實測值 354.2；Rt = 0.723 min。

步驟 7：2-(2-甲基-2-氮雜雙環[*2.2.2*]辛-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2144】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.71 g (85.87%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 0.781 min。

中間物 13. 2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-6-羧酸之合成

【2145】 將二碳酸二三級丁酯(7.88 g，36.12 mmol，8.29 mL)逐滴添加到 2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-6-羧酸(6.11 g，34.40 mmol，HCl)於 DCM (102.40 mL)及 TEA (8.70 g，85.99 mmol，11.99 mL)中之懸浮液中。將所得反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。然後，添加 10% $NaHSO_4$ 水溶液(80 ml)並繼續攪拌 5 min。此後，將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，留下 2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-6-羧酸(8.8 g，粗製物)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 1.51 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.90 (m, 4H)。

步驟 2：6-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-2-羧酸三級丁酯之合成

【2146】 將三苯基膦(516.35 mg，1.97 mmol)一次性添加到 2-三級丁氧基羰基-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-6-羧酸(190 mg，787.46 μmol)、2-胺基-4-溴-苯硫醇(160.71 mg，787.46 μmol)、四氯化碳(795.00 mg，5.17 mmol，0.5 mL)及 TEA (398.41 mg，3.94 mmol，548.78 μL)之溶液中。由於放熱反應，所得反應混合物短暫升溫至大約 50-60°C。此後，將其在 20°C下攪拌 18 h。然後，在減壓下去除揮發物並將殘餘物用 MTBE (100 ml)研磨。過濾出所得輕質沉澱。在減壓下濃縮濾液並藉由梯度管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc)純化殘餘物，得到 6-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-2-羧酸三級丁酯(4.6 g，11.24 mmol，31.53%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 409.2；實測值 410.2；Rt = 1.581 min。

步驟 3：5-溴-2-(2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2147】 將三氟乙酸(12.81 g，112.38 mmol，8.66 mL)添加到 6-(5-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-氮雜螺[*3.3*]庚烷-2-羧酸三級丁酯(4.6 g，11.24 mmol)於 DCM (60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 5 h。然後，將其在減壓下濃縮，留下 2-(2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-溴-1,3-苯并噻唑(5 g，粗製物，TFA)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 309.2；實測值 310.2；Rt = 0.830 min。

步驟 4：5-溴-2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2148】 將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(711.21 mg，23.68 mmol，656.70 μL)及乙酸鈉(1.94 g，23.68 mmol，1.27 mL)添加到 2-(2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-溴-1,3-苯并噻唑(5 g，11.84 mmol，TFA)於 MeOH (60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20℃下攪拌 1 h，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(1.49 g，23.68 mmol)。此後，繼續攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於 15% K_2CO_3 水溶液(30 ml)與 DCM (50 ml)之間。將有機層分離，經固體 K_2CO_3 乾燥並在減壓下濃縮，留下 5-溴-2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑(3.8 g，11.76 mmol，99.27%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 323.2；實測值 324.2；Rt = 1.079 min。

步驟 5：2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2149】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：1.5 g (34.46%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 370.2；實測值 371.2；Rt = 2.997 min。

步驟 6：(*S*)-3-甲基-6-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2150】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 439.2；實測值 440.2；Rt = 1.166 min。

步驟 7：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2151】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：700 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 339.2；實測值 340.2；Rt = 0.774 min。

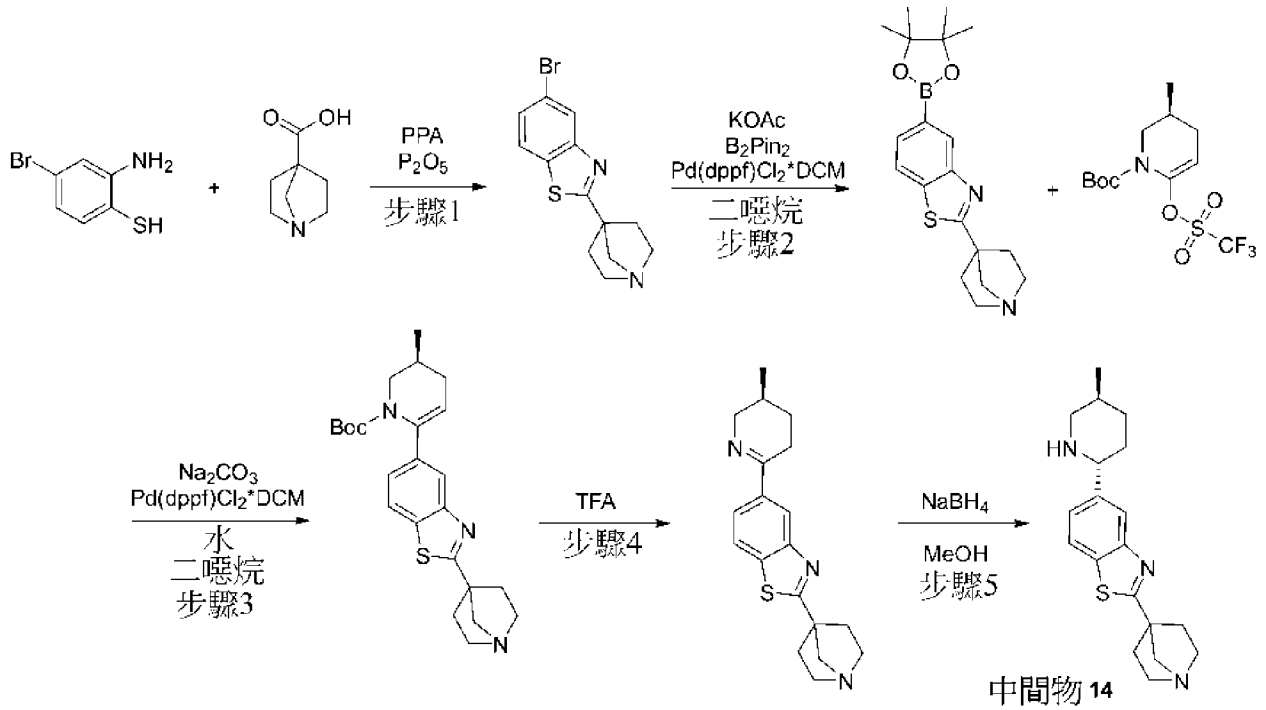
步驟 8：2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑

之合成

【2152】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：600 mg (72.91%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 0.770 min。

中間物 14. 2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成



步驟 1：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-5-溴苯并[*d*]噻唑之合成

【2153】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：3.5 g (92.4%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 309.2；實測值 310.2；Rt = 0.961 min。

步驟 2：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2154】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 357.2；Rt = 1.025 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2155】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 425.2；實測值 426.2；Rt = 1.254 min。

步驟 4：(*S*)-2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2156】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：6 g 粗製物。

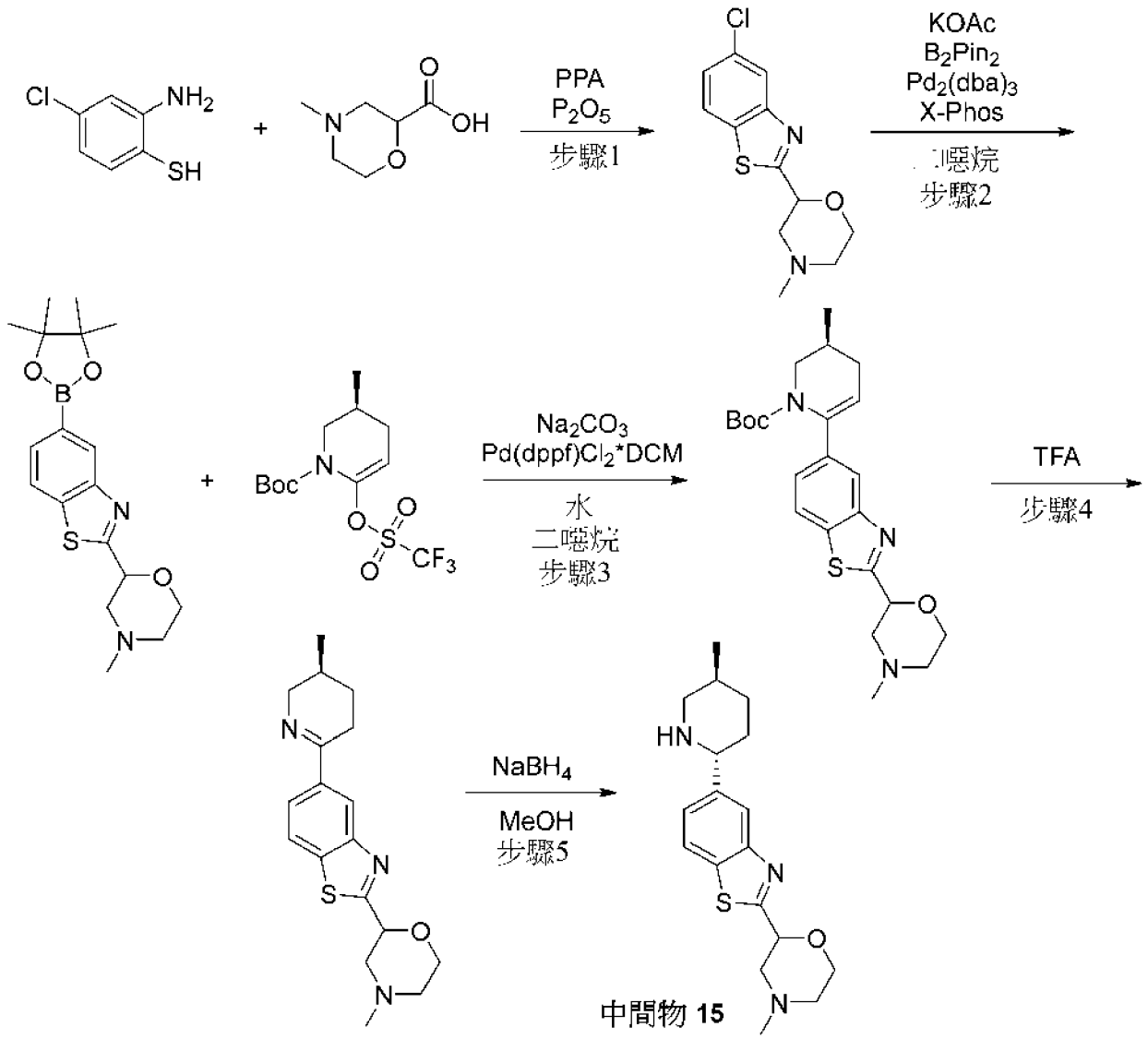
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.683 min。

步驟 5：2-(1-氮雜雙環[*2.2.1*]庚-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2157】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.709 min。

中間物 15. 4-甲基-2-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)嗎啉



步驟 1：2-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-4-甲基嗎啉之合成

【2158】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：11.5 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 268.2；實測值 269.2；Rt = 0.966 min。

步驟 2：4-甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)嗎啉之合成

【2159】　將 2-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-嗎啉(11.5 g，42.79 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(11.95 g，47.07 mmol)及乙酸鉀(8.40 g，85.58 mmol，5.35 mL)混合於二噁烷(150 mL)中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填，將該操作重複三次，然後在氬氣下添加

三(二芊亞基丙酮)二鈀(0) (1.57 g，1.71 mmol)及 XPhos (3.26 g，6.85 mmol)。將反應混合物在氬氣下在 95℃下攪拌 18 h，然後冷卻，過濾並在減壓下濃縮。藉由梯度層析(MTBE-MeOH)純化殘餘物，得到 4-甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]嗎啉(11 g，30.53 mmol，71.36%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 1.012 min。

步驟 3：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(4-甲基嗎啉-2-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2160】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 1.232 min。

步驟 4：4-甲基-2-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)嗎啉之合成

【2161】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.3 g 粗製物。

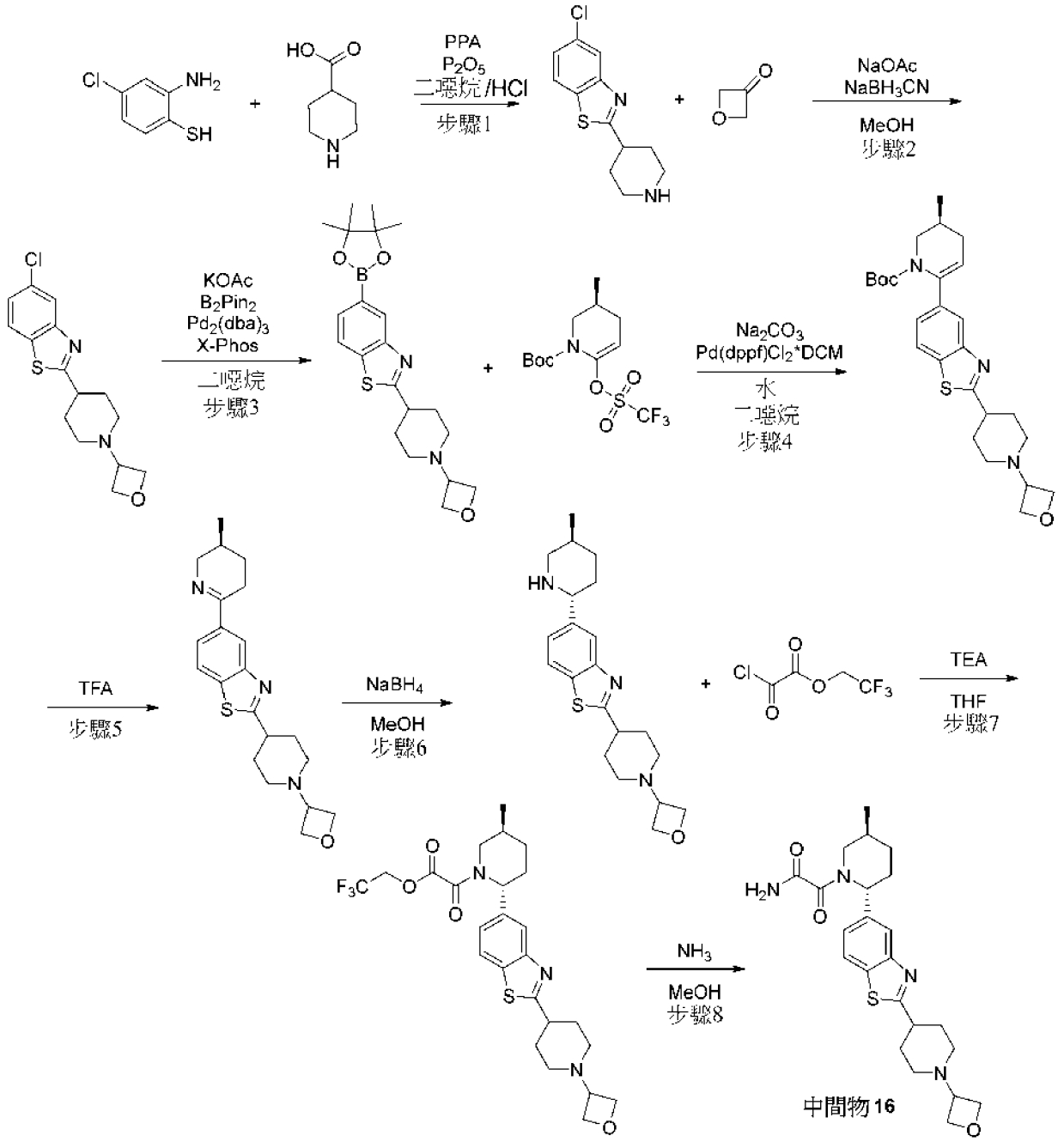
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.673 min。

步驟 5：4-甲基-2-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)嗎啉之合成

【2162】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.9 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 331.2；實測值 332.2；Rt = 0.695 min。

中間物 16. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



步驟 1：5-氯-2-(哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2163】　在攪拌下將五氧化二磷(V)(50 g，352.25 mmol)分批添加到磷酸(60 g，612.27 mmol，35.29 mL)中。將所得混合物在 80-90°C下攪拌，直到形成澄清溶液，然後在氬氣下一次性添加哌啶-4-羧酸(15 g，116.14 mmol)及 2-胺基-4-氯-苯硫醇(18.54 g，116.14 mmol)並將所得混合物在氬氣下在 160°C下攪拌 15 h，然後冷卻並用水(500 ml)稀釋。過濾所得沉澱，將其轉移至燒杯並用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11。將所得混合物用 DCM (2*250 ml)萃取。將經合併之有機萃取

物經硫酸鈉乾燥，然後將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(157.50 g，600.44 mmol，150 mL，13.9%純度)緩慢添加到產物之無水二氯甲烷溶液中。過濾所得沉澱，用 DCM (3*50 ml)洗滌並在真空中乾燥，得到呈綠色固體之 5-氯-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(22 g，67.55 mmol，58.16%產率，2HCl)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 252.2；實測值 253.2；Rt = 0.963 min。

步驟 2：5-氯-2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2164】 在 25℃下將氧呾-3-酮(1.33 g，18.42 mmol，1.19 mL)一次性添加到經攪拌之 5-氯-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(4 g，12.28 mmol，2HCl)及無水乙酸鈉(2.52 g，30.70 mmol，1.65 mL)於 MeOH (100 mL)中之混合物中。將所得混合物在 25℃下攪拌 2 h，然後一次性添加氰基硼氫化鈉(1.54 g，24.56 mmol)。將反應混合物在 25℃下攪拌 15 h，然後在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物用水(40 ml)稀釋並用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 10-11。將所得混合物用 DCM (2*75 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈綠色固體之 5-氯-2-[1-(氧呾-3-基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(3.5 g，11.33 mmol，92.28%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 308.2；實測值 309.2；Rt = 1.776 min。

步驟 3：2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2165】 將 5-氯-2-[1-(氧呾-3-基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(3.5 g，11.33 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(3.17 g，12.47 mmol)及乙酸鉀(2.22 g，22.67 mmol，1.42 mL)於二噁烷(100 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後在氬氣下添加三(1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮)二鈀(518.90 mg，566.66 umol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)-[1,1'-聯苯基]-2-基]磷烷(1.08 g，2.27 mmol)，並將反應混合物在 95℃下攪拌 36

h。將反應混合物冷卻並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析使用氯仿/MeCN 梯度(0-100% MeCN)純化殘餘物，得到呈綠色固體之 2-[1-(氧呾-3-基)-4-哌啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(2.6 g，6.49 mmol，57.30%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 1.113 min。

步驟 4：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2166】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：2.7 g (88.52%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 $CHCl_3$/MeCN 梯度(0-100% MeCN)作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 469.2；實測值 470.2；Rt = 1.233 min。

步驟 5：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2167】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：900 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 369.2；實測值 370.2；Rt = 0.484 min。

步驟 6：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2168】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：650 mg (71.83%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 371.2；實測值 372.2；Rt = 0.625 min。

步驟 7：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

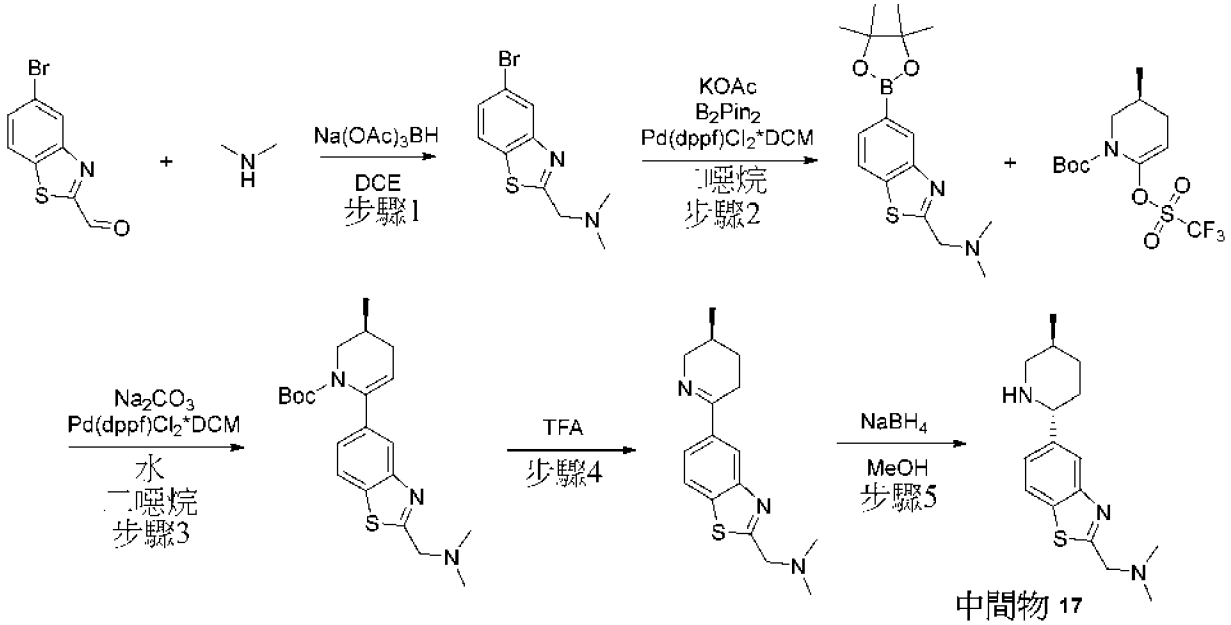
【2169】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：475 mg 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 525.2；實測值 526.2；Rt = 1.144 min。

步驟 8：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-(氧呾-3-基)哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2170】 將 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-(氧呾-3-基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(475 mg，903.76 μmol)溶解於氨(7N於 MeOH 中) (3.90 g，34.31 mmol，5 mL，15%純度)中。將所得混合物在 20°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除揮發物，留下 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[1-(氧呾-3-基)-4-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(325 mg，734.34 μmol，81.25%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 442.2；實測值 443.2；Rt = 0.725 min。

中間物 17. *N,N*-二甲基-1-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)甲胺



步驟 1：1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基甲胺之合成

【2171】 藉由一般程序流程 S2 步驟 1C 製備。產率：3.7 g (82.58%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 271.2；實測值 272.2；Rt = 0.801 min。

步驟 2：*N,N*-二甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)甲胺之合成

【2172】 藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：12.91 g (70.07%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 DCM/MeCN (梯度)作為溶析液混合物來純化粗產物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 318.2；實測值 319.2；Rt = 0.758 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-((二甲基胺基)甲基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2173】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 387.2；實測值 388.2；Rt = 1.192 min。

步驟 4：(*S*)-*N*,*N*-二甲基-1-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)甲胺之合成

【2174】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：3.04 g 粗製物。

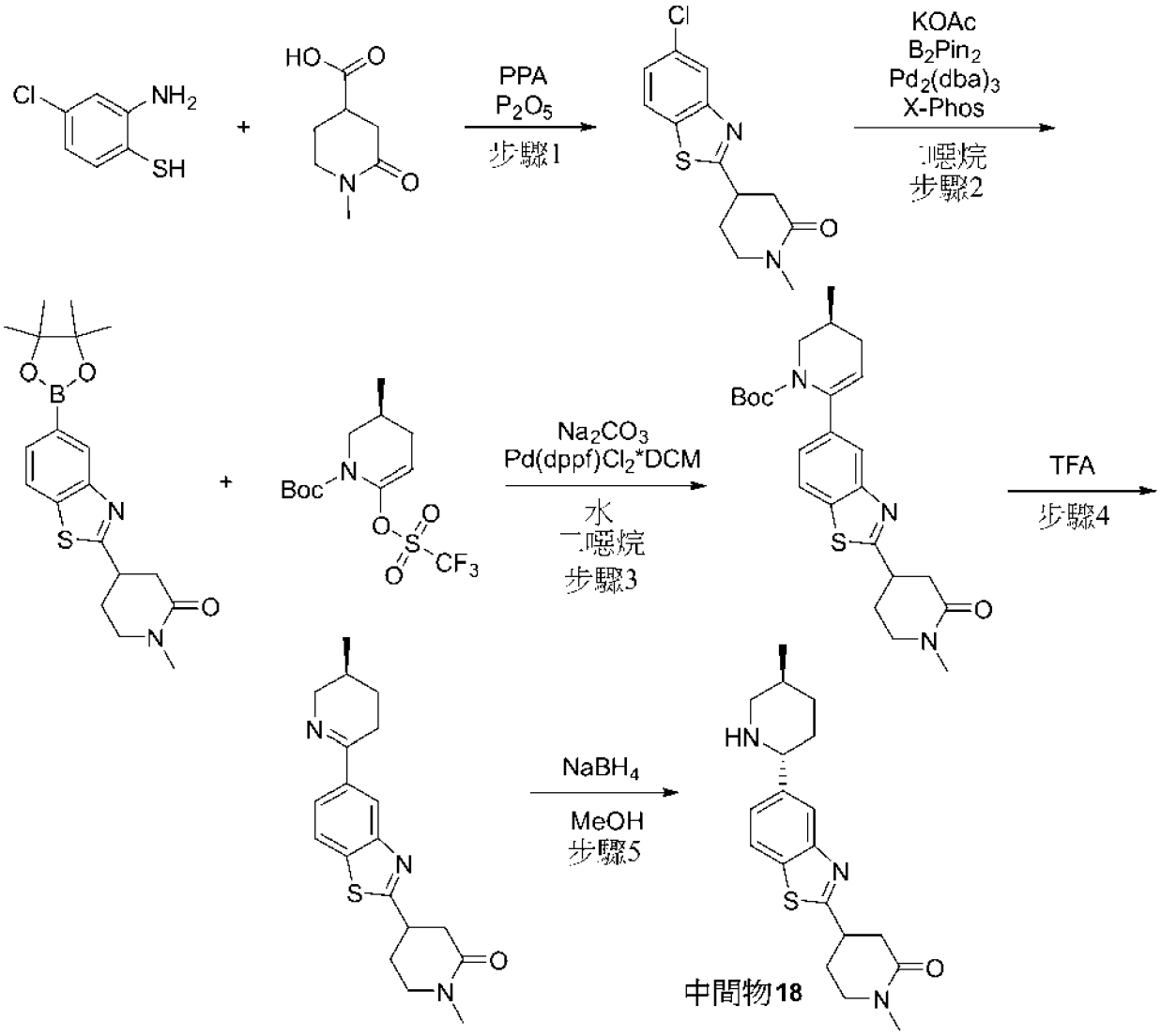
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 287.2；實測值 288.2；Rt = 0.602 min。

步驟 5：*N*,*N*-二甲基-1-(5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)甲胺之合成

【2175】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：2.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 289.2；實測值 290.2；Rt = 0.686 min。

中間物 18. 1-甲基-4-(5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-2-酮



步驟 1：4-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-1-甲基哌啶-2-酮之合成

【2176】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：3.1 g (35.25%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 $CHCl_3$/MTBE (梯度 10-100% MTBE)作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 281.2；Rt = 1.118 min。

步驟 2：1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-2-酮之合成

【2177】　將三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (303.31 mg，331.23 umol)及 XPhos (631.61 mg，1.32 mmol)添加到 4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-哌啶-2-酮(3.1 g，11.04 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二

噁硼烷(3.64 g，14.35 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後在氬氣流下添加乙酸鉀(2.17 g，22.08 mmol，1.38 mL)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100℃下攪拌 12 h，然後冷卻並在真空中蒸發，倒入水(200ml)中並用 DCM (2x100 ml)萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，留下 5 g 粗產物，藉由矽膠管柱層析使用 $CHCl_3$/MeCN 梯度(10-100% MeCN)純化 5 g 該粗產物，得到 1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-2-酮(3 g，8.06 mmol，72.99%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 1.299 min。

步驟 3：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2178】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 4.017 min。

步驟 4：1-甲基-4-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-2-酮之合成

【2179】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.1 g 粗製物。

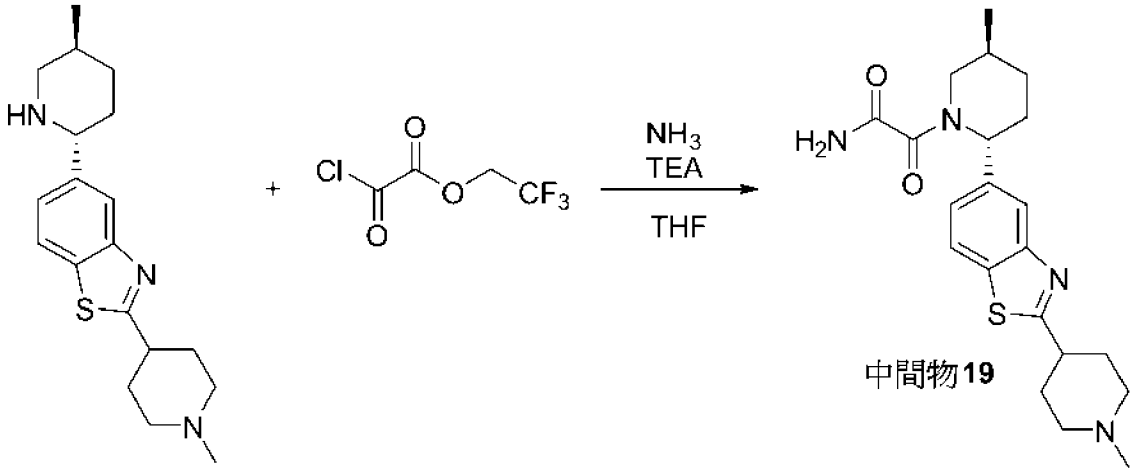
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 0.860 min。

步驟 5：1-甲基-4-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)哌啶-2-酮之合成

【2180】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.706 min。

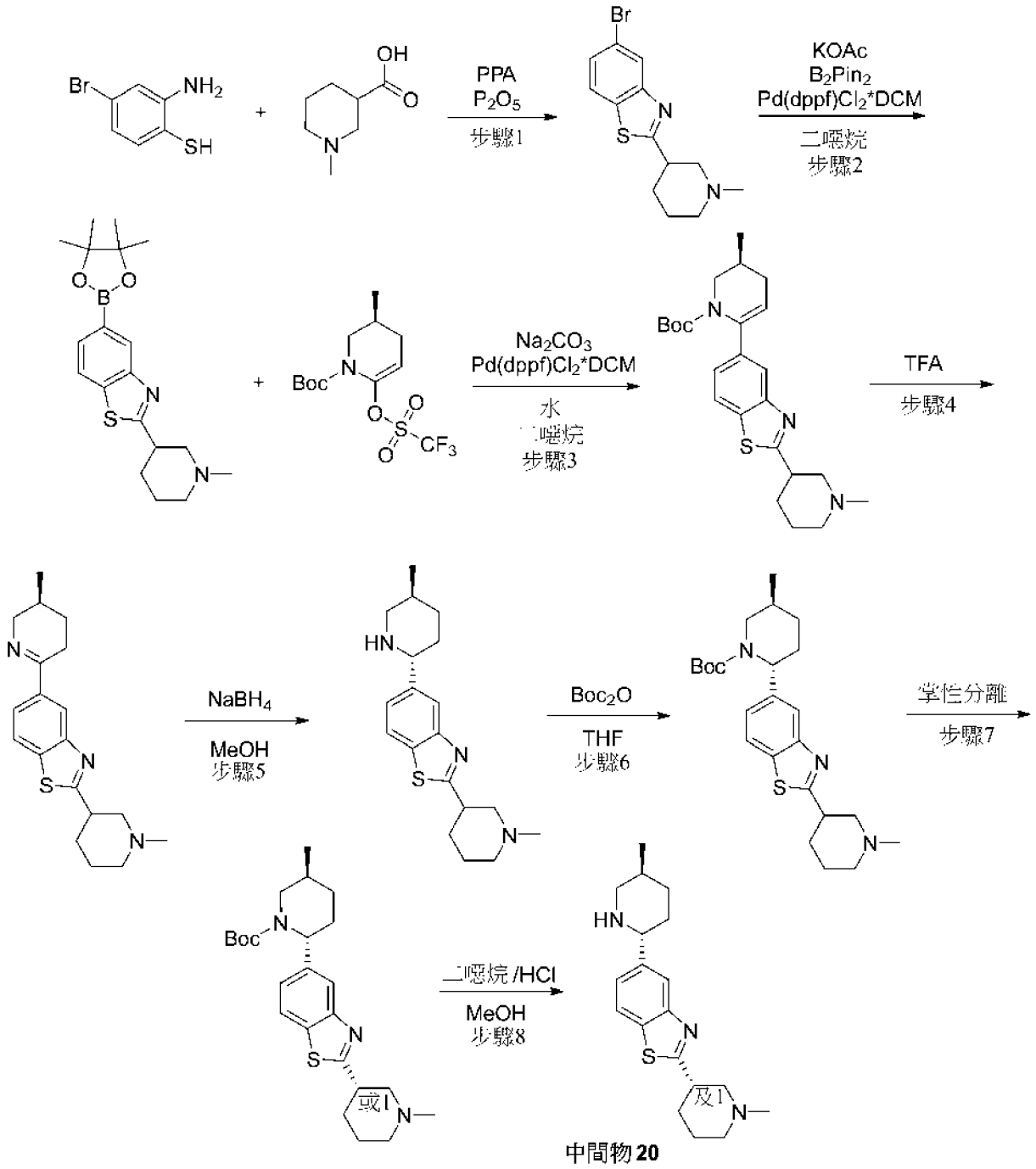
中間物 19. 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺



中間物19

【2181】 在 25°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.04 g，5.46 mmol)緩慢添加到經攪拌之 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(1.5 g，4.55 mmol)及 TEA (921.30 mg，9.10 mmol，1.27 mL)於無水 THF (50 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25°C下攪拌 0.5 h，然後在 25°C下將氣態氨鼓泡透過反應混合物達 0.5 h。過濾所得氯化銨沉澱並丟棄，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色固體之粗製物 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(1.6 g，3.99 mmol，87.75%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 0.867 min。

中間物 20. (*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3S*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



步驟 1：5-溴-2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2182】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：4.3 g (93.99%)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 0.990 min。

步驟 2：2-(1-甲基哌啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2183】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：4.9 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 359.2；Rt = 0.965 min。

步驟 3：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2184】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：5.8 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.150 min。

步驟 4：5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2185】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.656 min。

步驟 5：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2186】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.8 g (59.63%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.491 min。

步驟 6：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2187】 向 2-(1-甲基-3-哌啶基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(1.5 g，4.55 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加二碳酸二三級丁酯(993.53 mg，4.55 mmol，1.04 mL)。將所得混合物在 25°C下攪拌 3 h 並藉由 HPLC (裝置(流動相，管柱)：系統 55-95% 0-5min H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH，流速：30ml/min (裝載泵 4ml/min MeCN) 目標質量 429 管柱：XBridge BEH C18 5um 130A)純化，獲得(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.99 g，2.30 mmol，50.62%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 3.390 min。

步驟 7：掌性分離

【2188】 對外消旋(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]

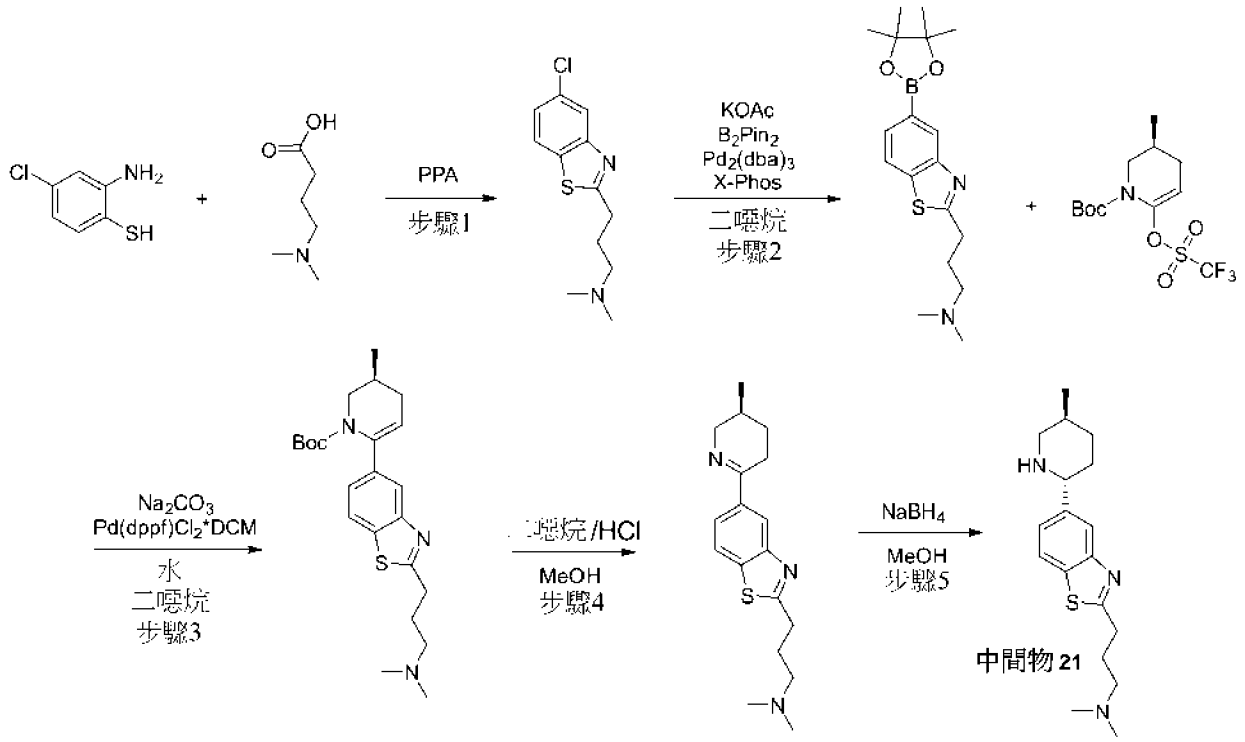
哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.99 g，2.30 mmol)進行掌性分離(管柱：Chiralpak AD-H-III (250*20 mm，5 mkm)，己烷- IPA-MeOH，80-10-10，12 ml/min)，獲得(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-[(*3S*)-1-甲基-3-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(384 mg，893.82 μmol，77.58%產率)。

【2189】　在分析條件(管柱：AD-H，己烷-IPA-MeOH，80-10-10，0.8 ml/min 作為流動相)下該異構物之保留時間 11.83 min。

保留時間：11.83 min

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 429.2；實測值 430.2；Rt = 1.099 min。

中間物 21. (*S*)-*N*,*N*-二甲基-3-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺



步驟 1：3-(5-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺之合成

【2190】　使經攪拌之 2-胺基-4-氯-苯硫醇(1 g，6.26 mmol)及 4-(二甲基胺基)丁酸(1.3 g，7.76 mmol，HCl)於 PPA (5 mL)中之溶液在 120°C下攪拌 16h。完成後，將反應混合物用水(100 mL)淬滅並藉由 NaOH 中和至 pH=8。將水相用 EtOAc

(2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。分離所需產物 3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基-丙-1-胺(1.2 g，4.71 mmol，75.19%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 254.2；實測值 255.2；Rt = 0.909 min。

步驟 2：*N,N*-二甲基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

【2191】 向經攪拌之 3-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基-丙-1-胺(0.6 g，2.35 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(0.6 g，2.36 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 Pd_2dba_3 (0.4 g，436.82 μmol)及 XPhos (0.4 g，839.10 μmol)。將所得懸浮液在 50°C下用氬氣除氣 0.5 h。添加乙酸鉀(0.5 g，5.09 mmol，318.47 μL)。將反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)淬滅，將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將有機相用 10%HCl (2*40ml)萃取。藉由 $NaHCO_3$ 將水相中和至 pH=8，用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中蒸發。分離所需產物 *N,N*-二甲基-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.8 g，2.31 mmol，98.10%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 346.2；實測值 347.2；Rt = 0.940 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(3-(二甲基胺基)丙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2192】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：0.4 g 粗製物。

CC 條件：藉由矽膠使用 EtOAc/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 415.2；實測值 416.2；Rt = 1.033 min。

步驟 4：(*S*)-*N,N*-二甲基-3-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

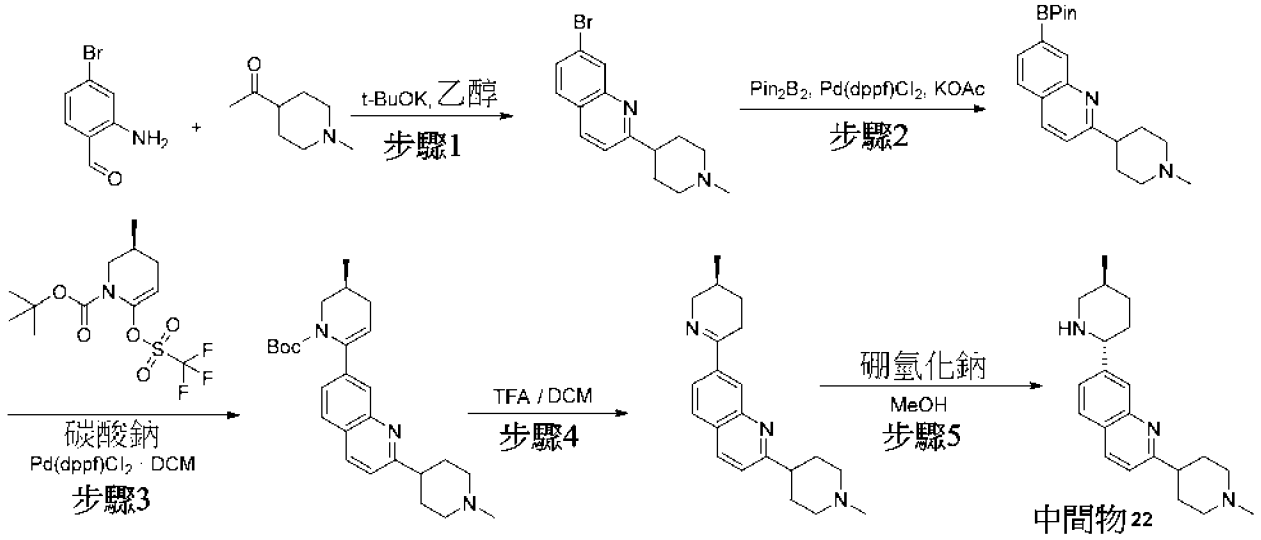
【2193】 使經攪拌之(*3S*)-6-[2-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-3-甲

基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(400.00 mg，962.49 μmol)於 MeOH (10 mL)及二噁烷/HCl (10 mL)中之溶液在 25°C下攪拌 16h。完成後，蒸發反應混合物，將粗產物用水(20 mL)淬滅並藉由 $NaHCO_3$ 中和至 pH=8。將水相用 $CHCl_3$ (2*20 mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。分離所需產物 *N,N*-二甲基-3-[5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑-2-基]丙-1-胺(0.3 g，950.95 μmol，98.80%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 315.2；實測值 316.2；Rt = 0.671 min。

步驟 5：*N,N*-二甲基-3-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙-1-胺之合成

【2194】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：0.3 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 317.2；實測值 318.2；Rt = 0.754 min。

中間物 22. 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉



步驟 1：7-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)喹啉

【2195】 將 2-胺基-4-溴-苯甲醛(1.3 g，6.50 mmol)、1-(1-甲基-4-哌啶基)乙酮(917.72 mg，6.50 mmol)及三級丁醇鈉(1.25 g，13.00 mmol)混合於乙醇(20 mL)中並在 80°C下攪拌 12 h。將 RM 在真空中濃縮，然後用 DCM 處理，用水洗滌。將有機相經 Na2SO4 乾燥並蒸發，得到 7-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)喹啉(1.65 g，粗製

物)。LCMS(ESI): [M + *1*]$^+$ m/z：計算值 304.1；實測值 305；Rt = 0.934 min。

步驟 2：2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉

【2196】 將 7-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)喹啉(1.95 g，6.39 mmol) (300 mg)、雙(頻哪醇)二硼 (2.11 g，8.31 mmol)及乙酸鉀(1.88 g，19.17 mmol，1.20 mL)於二噁烷(30.03 mL)中之混合物用氬氣除氣 10 min。接著添加 Pd(dppf)Cl2*DCM (521.75 mg，638.90 μmol)並將反應混合物在 80°C下加熱 12 h。將反應混合物過濾，然後在真空中濃縮。將殘餘物用 MTBE-Hex (1:1)之混合物處理，過濾並然後在減壓下濃縮，得到 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(3 g，粗製物)。LCMS(ESI): [M+ *1*]$^+$ m/z：計算值 352.3；實測值 353.2；Rt = 1.119 min。

步驟 3：(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯

【2197】 在氬氣下將 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉(2.8 g，7.95 mmol)、碳酸鈉(2.53 g，23.84 mmol，998.15 μL)、(3S)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(2.74 g，7.95 mmol)及 Pd(dppf)Cl2*DCM (0.5 g，612.75 μmol)混合於 H2O (15 mL)及二噁烷(50 mL)中並在 75°C下攪拌 12 h。將反應混合物用水稀釋並將所需產物用 DCM 萃取，經 Na2SO4 乾燥並在真空中濃縮。獲得(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4 g，粗製物)。LCMS(ESI): [M+1]$^+$ m/z：計算值 421.3；實測值 422.2；Rt = 1.174 min。

步驟 4：2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉

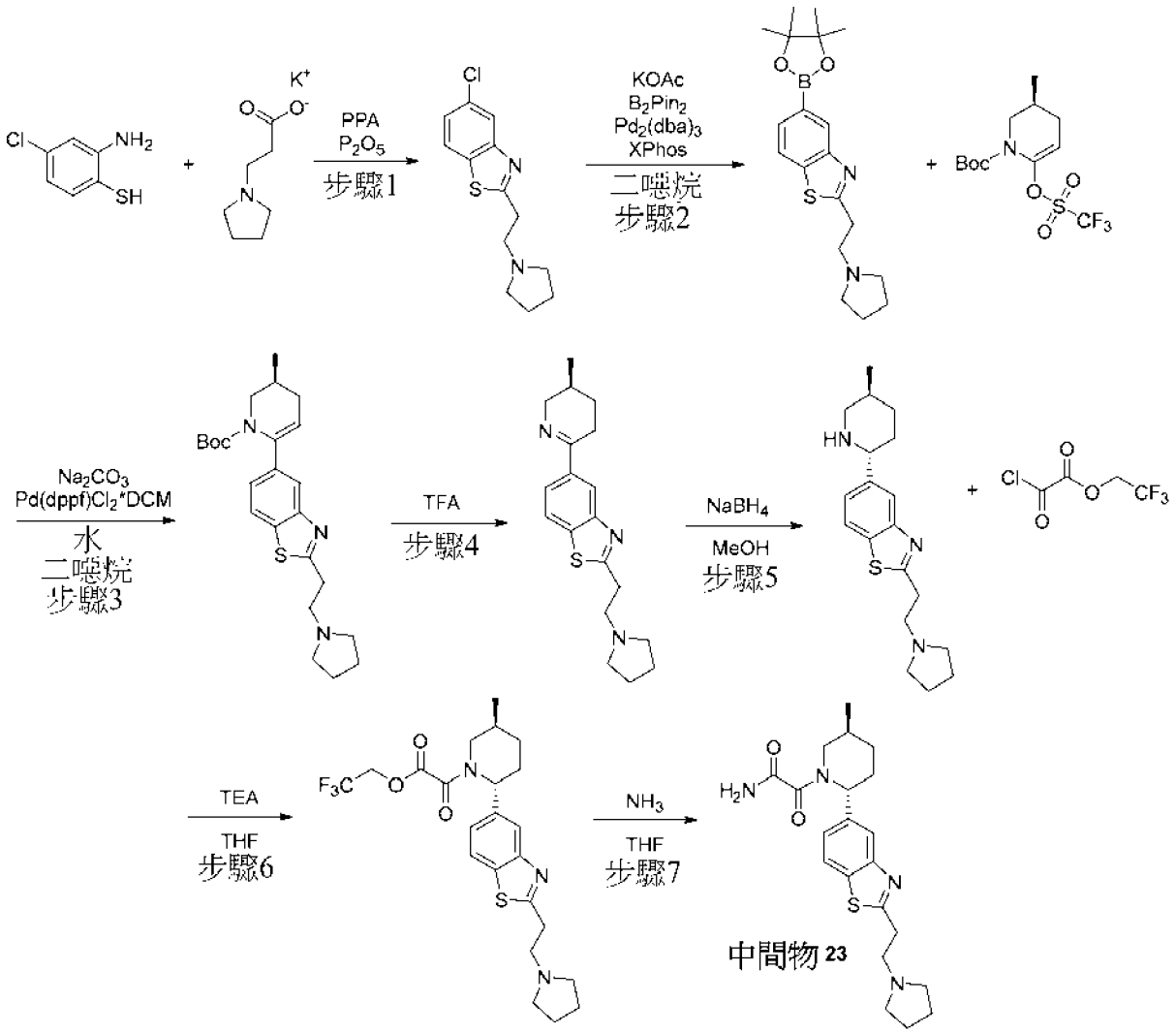
【2198】 將(3S)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-喹啉基]-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4 g，9.49 mmol)溶解於 DCM (40 mL)中並添加 CF3COOH (15 g，9.49 mmol)。將 RM 攪拌 2 h，然後濃縮。將殘餘物用 MTBE 處理兩次。將黑色

膠狀物用 $NaHCO_3$ 之水溶液處理並然後用 DCM 萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並然後在真空中濃縮，得到 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 321.2；實測值 322.2；Rt = 0.682 min。

步驟 5：2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉

【2199】　向 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(3S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]喹啉(1 g，2.49 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(188.30 mg，4.98 mmol，175.33 μL)，然後攪拌隔夜。將 RM 在真空中濃縮，然後用 DCM 處理，過濾並蒸發，得到 2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]喹啉(0.75 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 323.2；實測值 324.2；Rt = 0.705 min。

中間物 23. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



步驟 1：5-氯-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2200】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：4.3 g (51.46%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 266.2；實測值 267.2；Rt = 1.014 min。

步驟 2：2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2201】　將乙酸鉀(3.16 g，32.23 mmol，2.01 mL)添加到 5-氯-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑(4.30 g，16.12 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(4.50 g，17.73 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後在氬氣流下添加三(二苄亞

基丙酮)二鈀(0) (737.96 mg，805.88 umol)及 XPhos (1.54 g，3.22 mmol)。將所得混合物在惰性氣氛下在 90°C下攪拌 18 h。然後添加吡咯啶 40%水溶液(0.5 eq.)並將反應混合物在 60°C下再攪拌 12 h。然後，將其冷卻，用 EtOAc (200 mL)稀釋並用 Na_2CO_3 (50 mL，飽和水溶液)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮並藉由矽膠急速層析用 0 至 100 百分比 $CHCl_3$-MeCN-MeOH 梯度溶析來純化殘餘物，得到產物 2-(2-吡咯啶-1-基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(2.2 g，6.14 mmol，38.10%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 358.2；實測值 359.2；Rt = 1.001 min。

步驟 3：(*S*)-3-甲基-6-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2202】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：3 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.251 min。

步驟 4：(*S*)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2203】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.681 min。

步驟 5：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2204】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 329.2；實測值 330.2；Rt = 0.720 min。

步驟 6：4,4,4-三氟-1-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)丁烷-1,2-二酮之合成

【2205】 藉由一般程序流程 S3 步驟 1 製備。產率：0.86 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 483.2；實測值 484.2；Rt = 1.182 min。

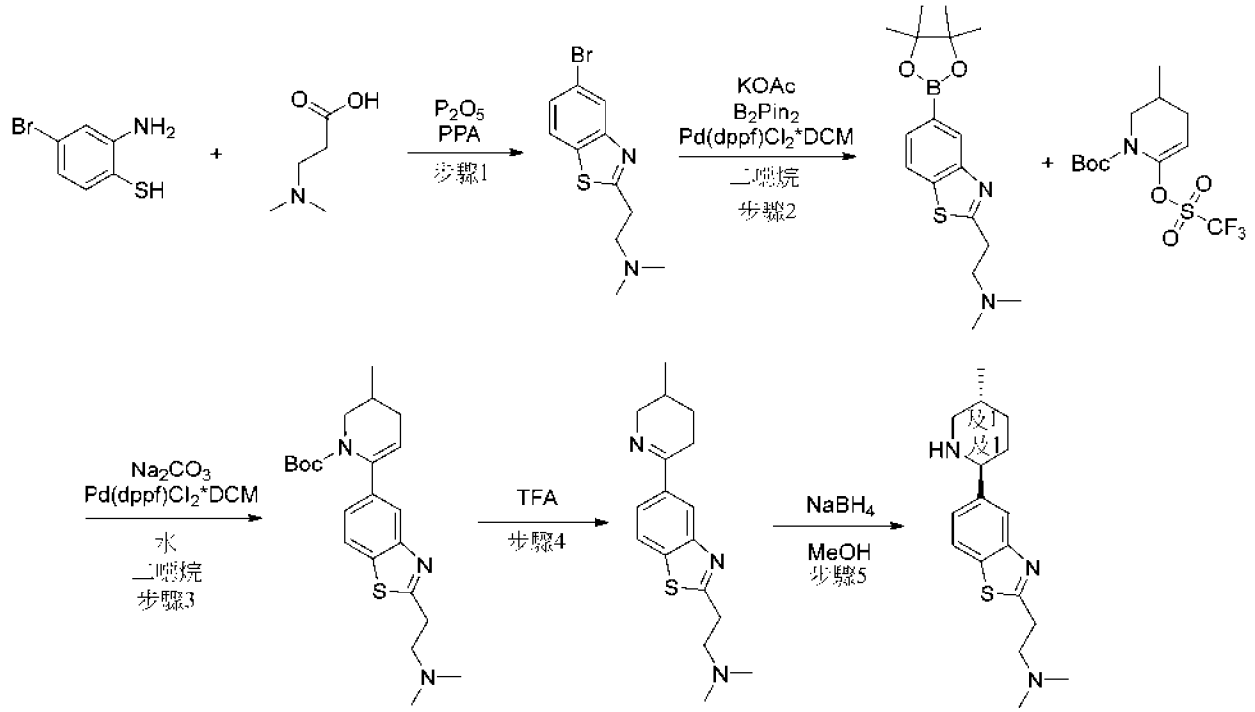
步驟 7：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-

基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2206】 藉由一般程序流程 S3 步驟 2 製備。產率：0.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 400.2；實測值 401.2；Rt = 0.734 min。

中間物 24. *rac-N,N*-二甲基-2-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺



中間物**24**

步驟 1：2-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基乙胺之合成

【2207】 藉由一般程序流程 S4 步驟 1A 製備。產率：1 g (11.18%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 $CHCl_3$/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 0.824 min。

步驟 2：*N,N*-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2208】 藉由一般程序流程 S4 步驟 2 製備。產率：1.1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 332.2；實測值 333.2；Rt = 1.004 min。

步驟 3：6-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-

羧酸三級丁酯之合成

【2209】　藉由一般程序流程 S4 步驟 3 製備。產率：1.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 401.2；實測值 402.2；Rt = 1.064 min。

步驟 4：*N*,*N*-二甲基-2-(5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2210】　藉由一般程序流程 S4 步驟 4 製備。產率：1.3 g 粗製物。

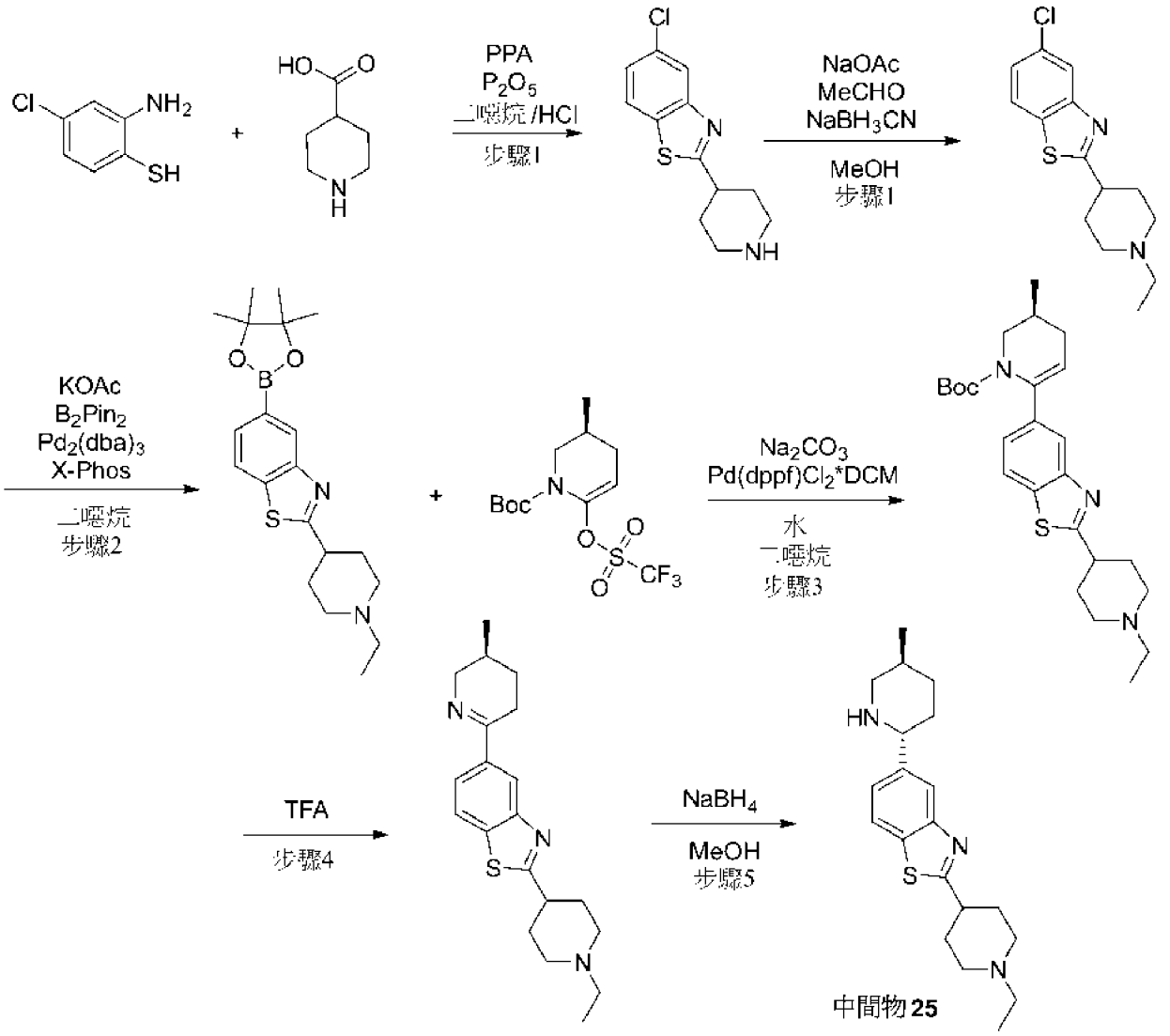
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 301.2；實測值 302.2；Rt = 0.641 min。

步驟 5：*rac*-*N*,*N*-二甲基-2-(5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2211】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.2 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 0.486 min。

中間物 25. 2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-((*2R*,*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：5-氯-2-(哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2212】　在攪拌下將五氧化二磷(V)(50 g，352.25 mmol)分批添加到磷酸(60 g，612.27 mmol，35.29 mL)中。將所得混合物在 80-90°C下攪拌，直到形成澄清溶液，然後在氬氣下一次性添加哌啶-4-羧酸(15 g，116.14 mmol)及 2-胺基-4-氯-苯硫醇(18.54 g，116.14 mmol)並將所得混合物在氬氣下在 160°C下攪拌 15 h，然後冷卻並用水(500 ml)稀釋。過濾所得沉澱，將其轉移至燒杯並用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11。將所得混合物用 DCM (2*250 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，然後將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(157.50 g，600.44 mmol，150 mL，13.9%純度)緩慢添加到產物之無水二氯甲烷溶液中。過濾所得沉澱，用 DCM (3*50 ml)洗滌並在真空中乾燥，得到呈綠色固體之 5-氯-2-(4-哌啶基)-1,3-

苯并噻唑(22 g，67.55 mmol，58.16%產率，2HCl)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 252.2；實測值 253.2；Rt = 0.963 min。

步驟 1：5-氯-2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2213】 在 25°C下將乙醛(973.88 mg，22.11 mmol，790.23 uL)一次性添加到經攪拌之 5-氯-2-(4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(4 g，12.28 mmol，2HCl)及無水乙酸鈉(2.52 g，30.70 mmol，1.65 mL)於 MeOH (100 mL)中之混合物中。將所得混合物在 25°C下攪拌 2 h，然後在 25°C下一次性添加氰基硼氫化鈉(1.54 g，24.56 mmol)。將反應混合物在 25°C下攪拌 12h，LCMS 顯示僅存在起始材料。添加更多乙醛(1.08 g，24.56 mmol)，並將反應混合物在 25°C下攪拌 24 h，且然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(40 ml)稀釋並用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 10-11。將所得混合物用 MTBE (2*150 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡黃色固體之 5-氯-2-(1-乙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(2.4 g，8.55 mmol，69.59%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 281.2；Rt = 2.381 min。

步驟 2：2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2214】 將 5-氯-2-(1-乙基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(2.4 g，8.55 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(2.39 g，9.40 mmol)及乙酸鉀(1.68 g，17.09 mmol，1.07 mL)於二噁烷(100 mL)中之混合物抽真空並然後用氬氣回填。將該操作重複兩次，然後在氬氣下添加三(1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮)二鈀(391.31 mg，427.33 umol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)-[1,1'-聯苯基]-2-基]磷烷(814.86 mg，1.71 mmol)，並將反應混合物在 95°C下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析使用 MTBE/MeOH 梯度(0-100% MeOH)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之 2-(1-乙基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(1.2 g，3.22 mmol，37.71%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 1.181 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2215】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 2.481 min。

步驟 4：(*S*)-2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2216】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：250 mg 粗製物。

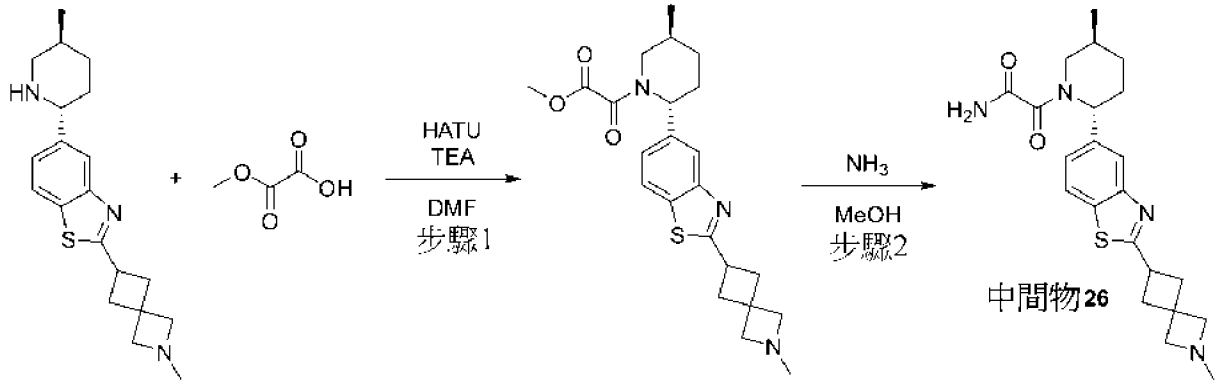
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 0.567 min。

步驟 5：2-(1-乙基哌啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2217】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：130 mg (51.69%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 344.2；Rt = 0.610 min。

中間物 26. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



【2218】 *2-(2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑之合成係在中間物 13 中給出。*

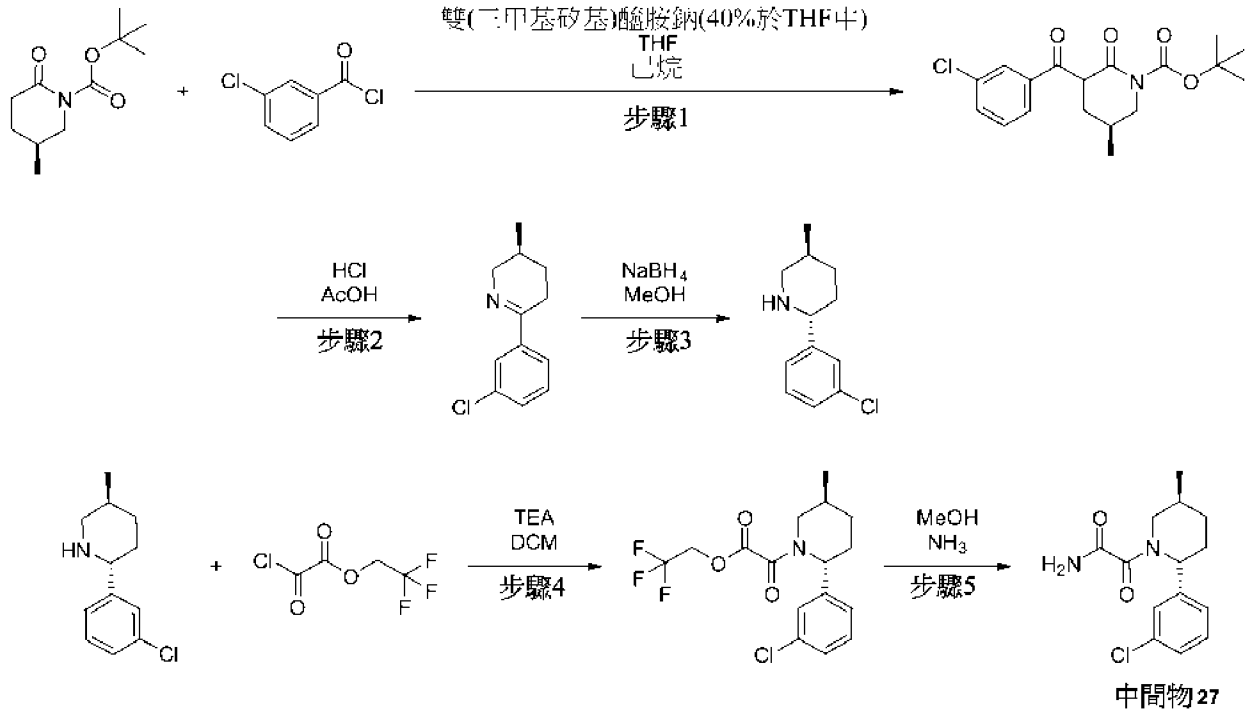
步驟 1：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸甲酯之合成

【2219】 向經攪拌之 2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-5-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(975 mg，2.85 mmol)、2-甲氧基-2-側氧基-乙酸(445.63 mg，4.28 mmol)及 TEA (1.44 g，14.27 mmol，1.99 mL)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加 HATU (1.74 g，4.57 mmol，2.39 mL)。將所得反應混合物在 20°C下攪拌 4 h。然後，將其用水(40 ml)稀釋並用乙酸乙酯(70 ml)萃取。將有機層用水(2x30 ml)及鹽水(30 ml)連續洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(1.24 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 1.051 min。

步驟 2：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2220】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(1.24 g，2.90 mmol)溶解於氨(7N 於 MeOH 中) (15.58 g，139.97 mmol，20 mL，15.3%純度)中。將所得溶液在 45°C下攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑，留下 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[2-(2-甲基-2-氮雜螺[*3.3*]庚-6-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-1-哌啶基]乙醯胺(1.21 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 412.2；實測值 413.2；Rt = 0.862 min。

中間物 27. 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺



步驟 1：(5S)-3-(3-氯苯甲醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2221】　在-78°C下將雙(三甲基矽基)醯胺鈉(40%於 THF 中) (18.1 g，39.4 mmol，20.2 mL，40%純度)逐滴添加到(5S)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.00 g，18.8 mmol)於四氫呋喃(35.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在-78°C下攪拌 1 h。逐滴添加 3-氯苯甲醯基氯(3.28 g，18.8 mmol)於己烷(10.0 mL)中之溶液。將所獲得之混合物緩慢升溫至 20°C並在此溫度下攪拌 2 h。將反應混合物用 15% $NaHSO_4$ 水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用 20% NaCl 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到呈紅色油狀物之(5S)-3-(3-氯苯甲醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.10 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z：計算值 350.15；實測值 250.0；Rt = 1.369。

步驟 2：(3S)-6-(3-氯苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶之合成

【2222】　將(5S)-3-(3-氯苯甲醯基)-5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.10 g，20.2 mmol)溶解於乙酸(40.0 mL)中並分批添加鹽酸 36% w/w 水溶液(28.6 g，283 mmol，35.8 mL，36%純度)。將所獲得之混合物在 100°C下攪拌 12 h。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物分配於 1N HCl 與 MTBE 之間。將有機層分離

並丟棄。將水層用 10% NaOH 鹼化至 pH=10 並用 DCM 萃取。將 DCM 層合併，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，獲得呈紅色液體之(3S)-6-(3-氯苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.23 g，10.7 mmol，53.2%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 208.11；實測值 208.2；Rt = 0.614。

步驟 3：(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-哌啶之合成

【2223】 在 0°C下向(3S)-6-(3-氯苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶(2.23 g，10.7 mmol)於 MeOH (30.0 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(406 mg，10.7 mmol，378 μL)。將所得混合物在 RT 下攪拌 2 h。將反應混合物在*真空*中濃縮。將殘餘物用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並在*真空*中濃縮，得到呈紅色液體之(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-哌啶(1.90 g，9.06 mmol，84.4%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 210.13；實測值 210.0；Rt = 0.854。

步驟 4：2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2224】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(363 mg，1.91 mmol)逐滴添加到 rac-(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-哌啶(0.40 g，1.91 mmol)及 TEA (579 mg，5.72 mmol，798 μL)於 DCM (20.0 mL)中之溶液中。使所得混合物升溫至 20°C 並攪拌 12 h。將反應混合物用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到呈紅色膠狀物之 2-側氧基-2-[rac-(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.61 g，1.68 mmol，87.9%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 364.11；實測值 364.0；Rt = 1.394。

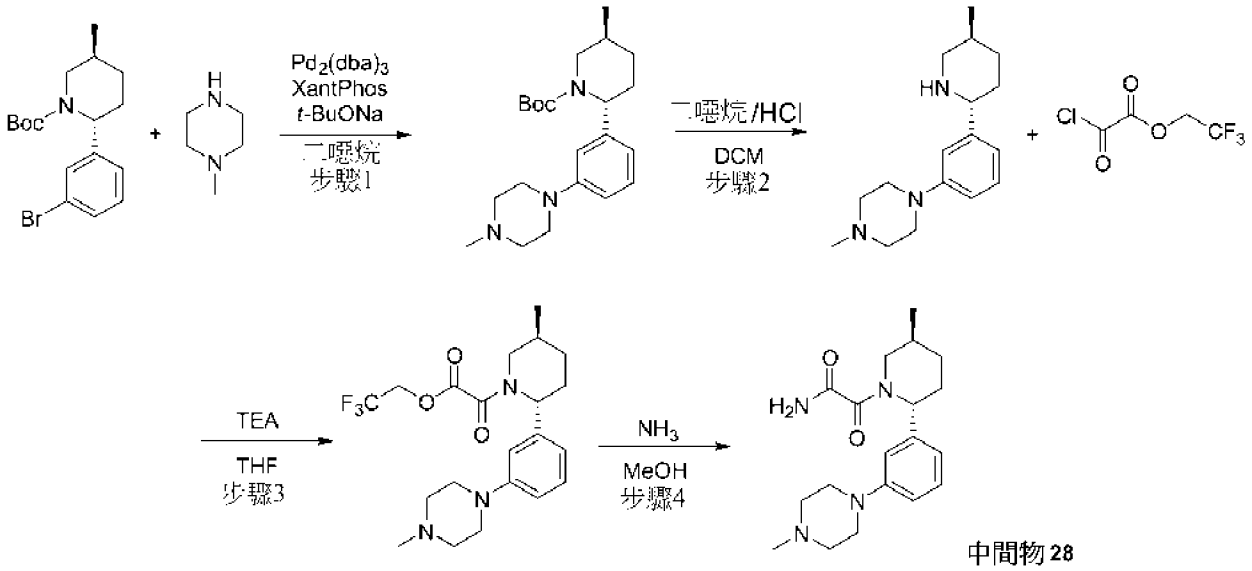
步驟 5：2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺之合成

【2225】 將 2-側氧基-2-[(2R,5S)-2-(3-氯苯基)-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.61 g，1.68 mmol)溶解於 MeOH(NH_3) (21.0 mL)中。將反應混合物攪拌隔夜。將所獲得之混合物在*真空*中濃縮，得到呈淡黃色膠狀物之 2-((2R,5S)-2-(3-

氯苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺(0.42 g，1.48 mmol，88.2%產率)。

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 281.12；實測值 281.0；Rt = 1.101。

中間物 28. 2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



中間物 28

步驟 1：(*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2226】 將(*2R,5S*)-2-(3-溴苯基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.03 g，2.91 mmol)、1-甲基哌嗪(291.20 mg，2.91 mmol，322.48 μL)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(168.22 mg，290.73 μmol)及三級丁醇鈉(419.09 mg，4.36 mmol)一起混合於二噁烷(15 mL)中並將所得混合物抽真空且用氬氣回填三次。將三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (133.11 mg，145.36 μmol)添加到先前混合物中並將所得混合物在100°C(油浴)下加熱隔夜。將反應混合物冷卻並用水(50ml)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3*50ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2*50ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，獲得(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 373.2；實測值 374.2；Rt = 0.991 min。

步驟 2：1-甲基-4-(3-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯基)哌嗪之合成

【2227】 將(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g，2.94 mmol)溶解於 DCM (15 mL)中，然後添加二噁烷/HCl (2.94 mmol，5 mL)並將其在 rt 下攪拌 16 h。藉由過濾收集不溶性材料，將濾餅用額外量之 MTBE 洗滌並風乾，得到 1-甲基-4-[3-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]哌嗪(750 mg，2.42 mmol，82.19%產率，HCl)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 273.2；實測值 274.2；Rt = 0.675 min。

步驟 3：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2228】 在 0°C下向 1-甲基-4-[3-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]苯基]哌嗪(750 mg，2.42 mmol，HCl)及 TEA (538.81 mg，5.32 mmol，742.16 μL)於 THF (15.00 mL)中之溶液中添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(461.08 mg，2.42 mmol)。在 20°C下攪拌 16 h 後，將所得混合物蒸發至乾燥並溶解於 DCM 中。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到呈棕色固體之 2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(715 mg，1.67 mmol，69.11%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

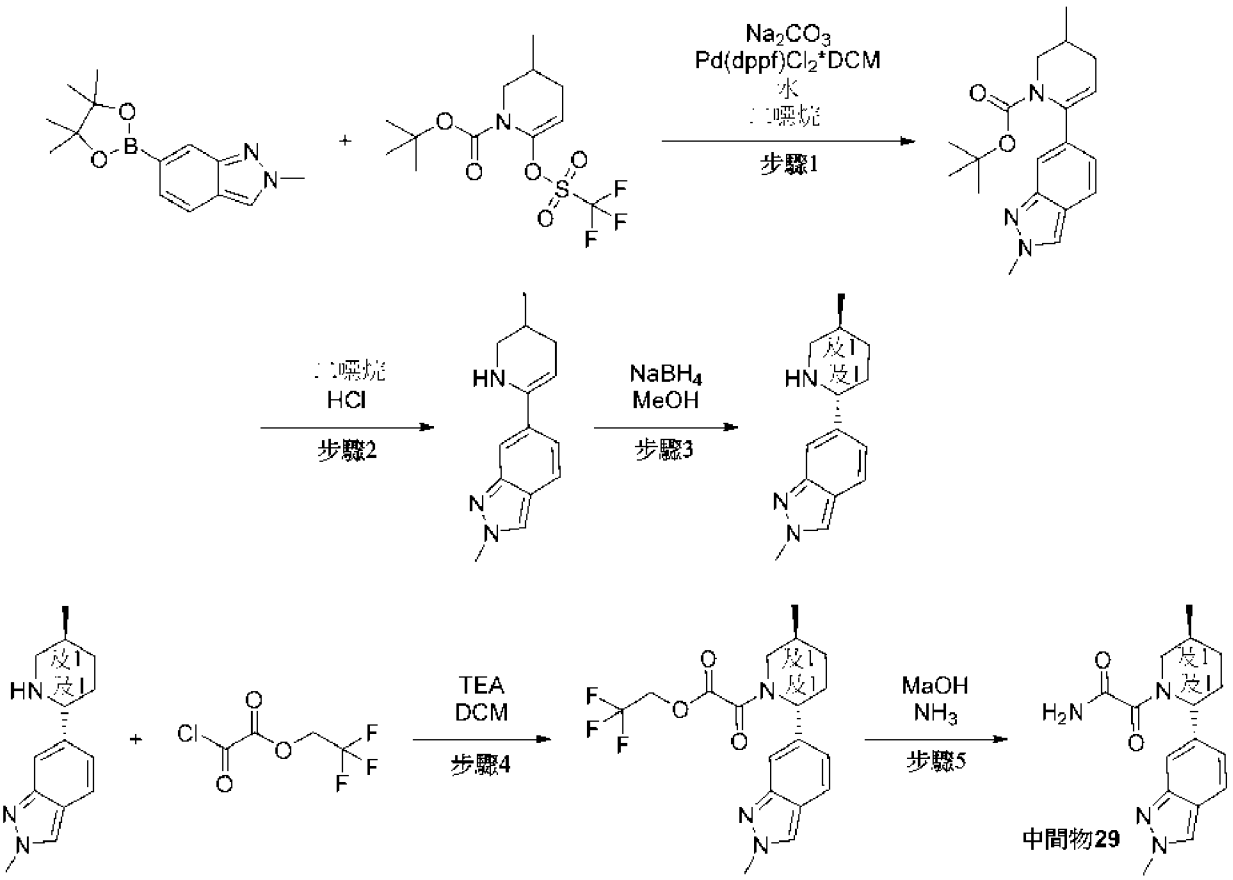
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 427.2；實測值 428.2；Rt = 0.980 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-5-甲基-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2229】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(715 mg，1.67 mmol)於 $MeOH/NH_3$ (5N) (20 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 18 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-哌啶基]乙醯胺(528 mg，1.53 mmol，91.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 344.2；實測值 345.2；Rt = 0.793 min。

中間物 29. 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺



步驟 1：3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2230】　將 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吲唑(6.01 g，23.3 mmol)、3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8.85 g，25.6 mmol)及碳酸鈉(4.94 g，46.6 mmol)混合於水(30.0 mL)及二噁烷(120 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並然後用氬氣回填。向其中添加環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(951 mg，1.16 mmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 16 h。將所獲得之混合物添加到 EtOAc 溶液(200 mL)中。將有機相用鹽水(3*100mL)洗滌並在減壓下濃縮。將殘餘物用 MTBE (200 mL)稀釋。將所獲得之混合物攪拌 30 分鐘並過濾。將濾液在*真空*中濃縮，得到呈紅色固體之 3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7.80 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 328.23；實測值 328.4；Rt = 1.357。

步驟 2：2-甲基-6-(3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基)吲唑之合成

【2231】 將 3-甲基-6-(2-甲基吲唑-6-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7.80 g，23.8 mmol)及二噁烷/HCl (100 mL)之混合物在 24℃室溫下攪拌。將反應混合物在*真空*中濃縮。將殘餘物倒入水(20.0 mL)中並用 K_2CO_3 鹼化至 pH~10。將水相用 $CHCl_3$ (3*15.0 mL)萃取。將經合併之有機層乾燥並在*真空*中濃縮，得到 2-甲基-6-(3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基)吲唑(5.00 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 228.17；實測值 228.2；Rt = 0.678。

步驟 3：2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑之合成(

【2232】 在 0℃下向 2-甲基-6-(3-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基)吲唑(5.00 g，22.0 mmol)於 MeOH (100 mL)中之混合物中添加硼氫化鈉(1.25 g，33.0 mmol)。使所得混合物在 r.t.下攪拌 72 h。將所獲得之混合物在*真空*中濃縮。將殘餘物用水(80.0mL)淬滅。將水相用 $CHCl_3$ (3*30.0mL)萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀物之 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(4.30 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 230.19；實測值 230.2；Rt = 0.895。

步驟 4：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

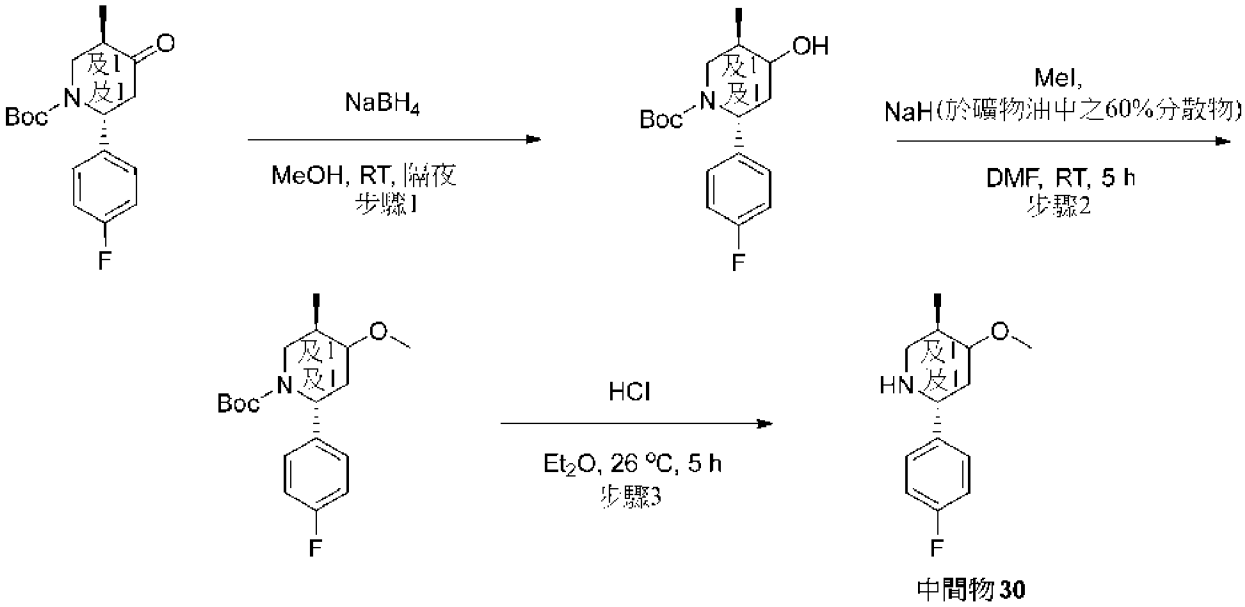
【2233】 在 0℃下將 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(2.00 g，8.72 mmol)逐滴添加到 2-甲基-6-[(2R,5S)-5-甲基-2-哌啶基]吲唑(2.00 g，8.72 mmol)及三乙胺(1.06 g，10.5 mmol，1.46 mL)於 DCM (50.0 mL)中之混合物中。將所得混合物在 TLC 控制下攪拌 1 小時。將有機相用鹽水(2*30.0mL)洗滌，分離，乾燥並在*真空*中濃縮，得到呈黑色油狀物之 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(2.95 g，7.70 mmol，88.2%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 384.17；實測值 384.2；Rt = 1.231。

步驟 5：2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺之合

成

【2234】　在25℃下使2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(0.90 g，2.35 mmol)於 MeOH/NH_3 (15.0 mL)中之混合物攪拌隔夜。將所獲得之混合物在減壓下濃縮，得到呈棕色固體之 2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(2-甲基吲唑-6-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯胺(0.40 g，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 301.18；實測值 301.2；Rt = 1.023。

中間物 30. rac-(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶



中間物 30

步驟 1：(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-羥基-5-甲基-哌啶-1-羧酸 rac-三級丁酯之合成

【2235】　將硼氫化鈉(221.56 mg，5.86 mmol，207.07 uL)分批添加到(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-4-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.60 g，11.71 mmol)於無水 MeOH (36 mL)中之溶液中並然後升溫至室溫隔夜。藉由添加氯化銨飽和水溶液來淬滅反應物。用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取並將有機層合併。用飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在減壓下濃縮濾液，得到(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-羥基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.52 g，11.38 mmol，97.14%產率) (2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-羥基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.52 g，11.38 mmol，97.14%產率)。LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z：計算值 210.2；實測值 210.2；Rt = 1.240 min。

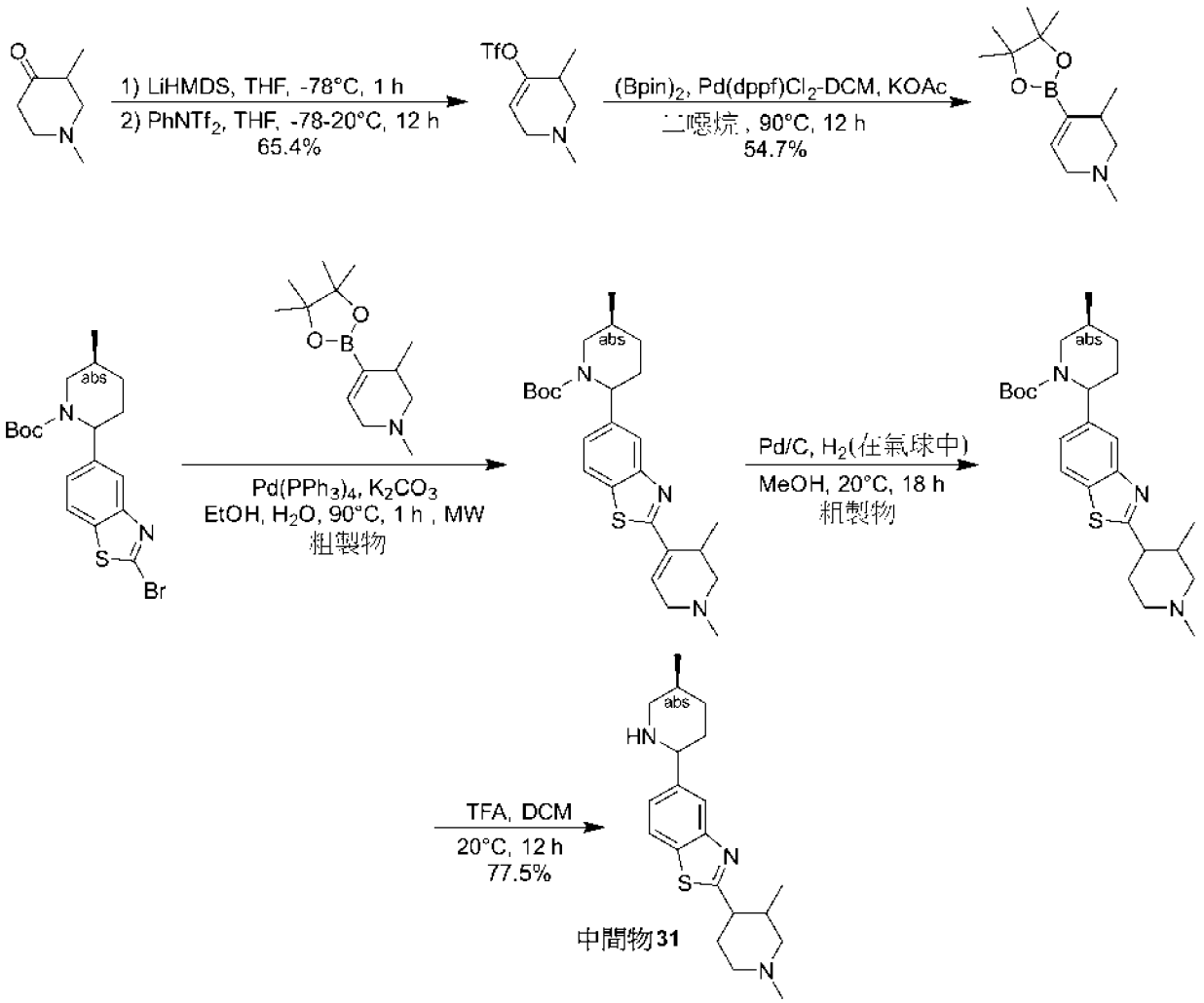
步驟 2：(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶-1-羧酸 rac-三級丁酯之合成

【2236】 將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(73.35 mg，3.19 mmol)添加到(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-羥基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(329 mg，1.06 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中。將混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加碘甲烷(452.83 mg，3.19 mmol，198.61 uL)。將混合物攪拌 5 h。添加水(10 mL)並將混合物用乙醚(2×10 mL)萃取。將經合併之有機流份用水(4×10 mL)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO4)並在減壓下蒸發溶劑，得到標題化合物(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(303 mg，936.92 umol，88.10%產率)。LCMS(ESI): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 224.2；Rt = 1.525 min。

步驟 3：rac-(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶之合成

【2237】 向(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(303.00 mg，936.92 umol)中添加 ET_2O/HCl (10 mL)並將混合物在 26°C下攪拌 5 h。5 小時後，蒸發溶劑，獲得(2R,5R)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶(223 mg，粗製物)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 224.2；Rt = 0.666 min。

中間物 31. 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑



步驟 1：(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基) 三氟甲烷磺酸酯之合成

【2238】 將 1,3-二甲基哌啶-4-酮(1.5 g，0.0118 mol)於 THF (10 mL)中之混合物密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在-78°C下逐滴添加 1M 雙(三甲基矽基)疊氮化鋰/THF (17 mL，17.0 mmol)，將混合物在-78°C下攪拌 1 小時，然後添加 THF (10 mL)中之 $PhNTf_2$ (6.3 g，0.176 mol)。將溶液在 20°C下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL * 2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~80%，流速 = 30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基) 三氟甲烷磺酸酯(2 g，65.4%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 5.83 (br s, 1 H), 3.21 -

3.28 (m, 1 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 2.99 (br dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1 H), 2.80 (br s, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 4 H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z：計算值 260.0，實測值 260.0。

步驟 2：1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶之合成

【2239】 向(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基) 三氟甲烷磺酸酯(2 g，7.71 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(2.43 g，9.56 mmol)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(650 mg，0.796 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 CH_3COOK (2.29 g，0.0233 mol)。將所得混合物密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在 N_2 下在 90°C下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (50 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL * 2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，EtOAc/MeOH，其中 MeOH 0~20%，流速＝30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈棕色固體之 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(1 g，54.7%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 238.2，實測值 238.1。

步驟 3：(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2240】 在微波管中將(5S)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，0.729 mmol)、1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(300 mg，1.27 mmol)、K_2CO_3 (300 mg，2.17 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg，0.104 mmol)溶於 EtOH (10 mL)及 H_2O (1 mL)中。將密封管在微波中在 90°C下加熱 1 小時。將所得混合物藉由添加水(20 mL)來淬滅並用 EtOAc (20 mL

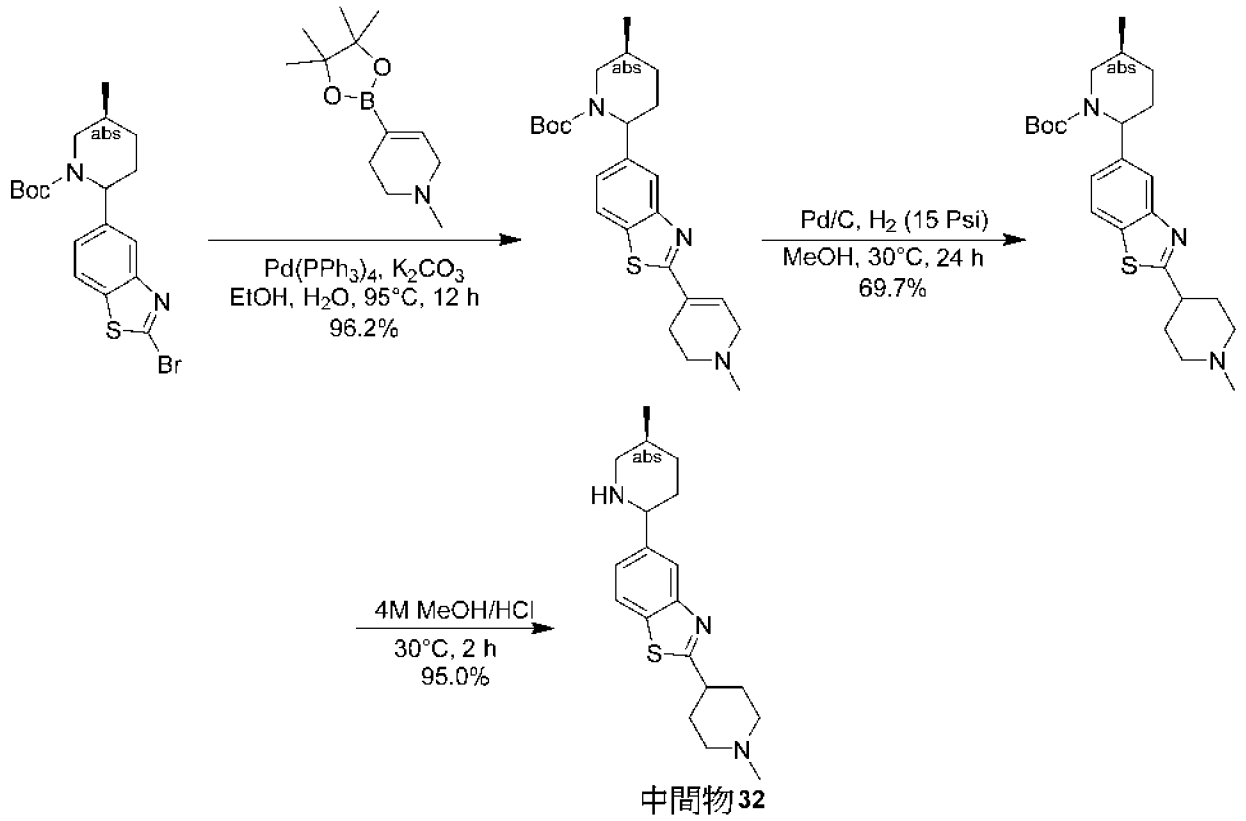
* 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL * 2)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；24 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~100%，流速 = 30 mL/min，254nm)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 442.2，實測值 442.2。

步驟 4：(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2241】 向(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg，0.679 mmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg，10% Pd/C 及 50%水，wt%)。將所得混合物密封並在真空下除氣且用 H_2 吹掃三次，並然後在 H_2 下(在氣球中)在 20°C下攪拌 18 小時。將所得混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(250 mg，粗製物)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 442.2，實測值 444.3。

步驟 5：2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成 向(5S)-2-[2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(250 mg，0.564 mmol)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加 TFA (0.8 mL，10.4 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 12 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之 2-(1,3-二甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(150 mg，77.5%產率)。

中間物 32. 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑



中間物32

步驟 1：(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2242】 將(5S)-2-(2-溴-1,3-苯并噻唑-5-基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(10 g，24.3 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(8 g，35.9 mmol)、K_2CO_3 (10 g，72.4 mmol)、鈀;三苯基磷烷(3 g，2.60 mmol)、EtOH (100 mL)及 H_2O (20 mL)之混合物在 95℃下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL * 2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，DCM/MeOH，其中 MeOH 0~20%，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈黃色固體之(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(10 g，96.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.89 - 7.97 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.78 (d, *J*

= 13.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.91 (m, 5H), 2.41 - 2.57 (m, 6H), 1.74 - 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 8H), 1.06 - 1.11 (m, 3H)。

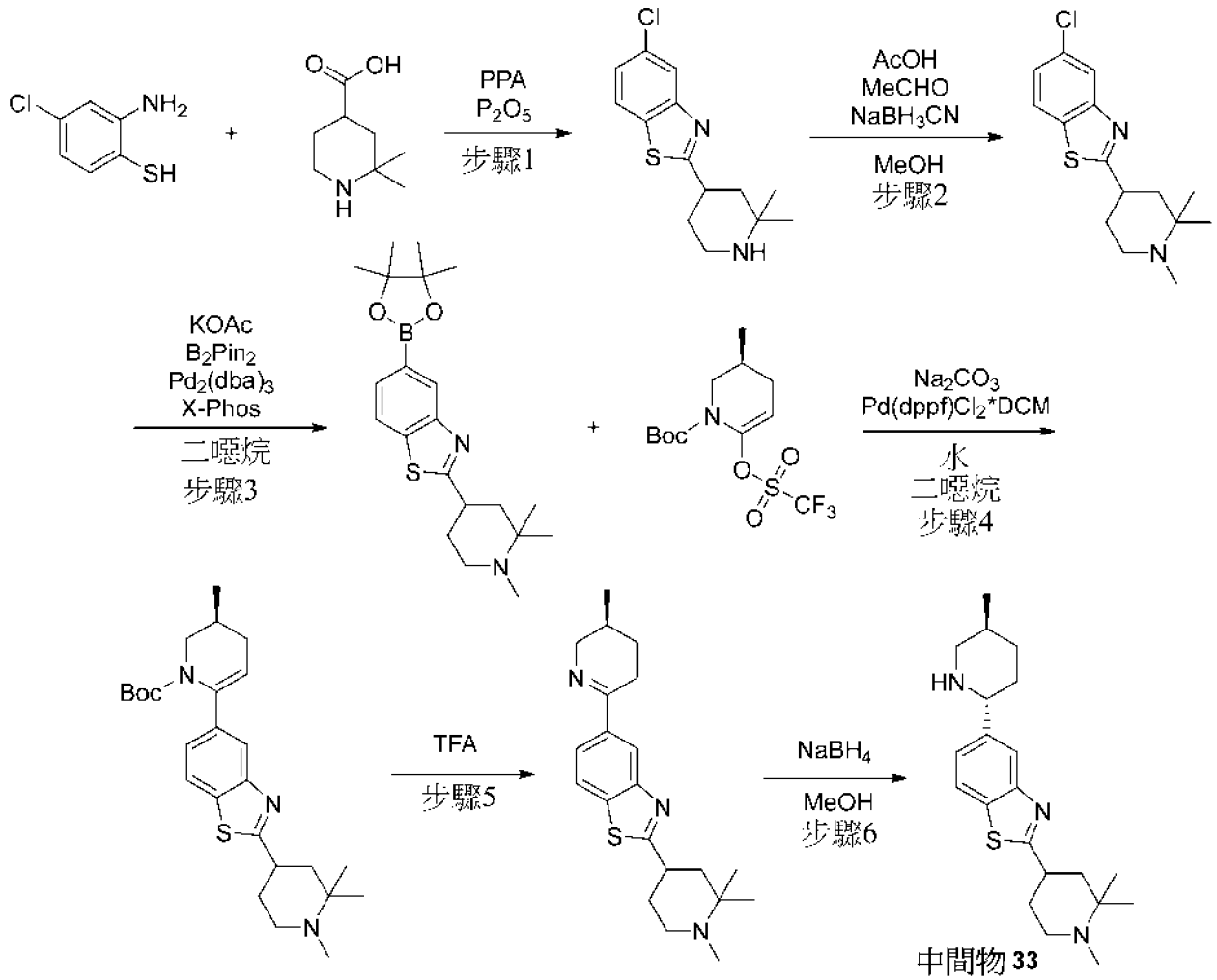
步驟 2：(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2243】 將(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(10 g，23.4 mmol)、Pd/C (10 g，10% Pd 及 50%水，wt%)及 MeOH (100 mL)之混合物在 30°C下攪拌 24 小時(15 Psi)。將混合物過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，69.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 1 H), 5.40 (br t, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 3.78 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 3.02 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 5 H), 1.75 - 2.02 (m, 5 H), 1.43 - 1.51 (m, 10 H), 1.32 - 1.40 (m, 2 H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

步驟 3：2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑之合成

【2244】 將(5S)-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，16.3 mmol)及 4M HCl/MeOH (19.9 mL，79.6 mmol)之混合物在 30°C下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體之 2-(1-甲基-4-哌啶基)-5-[(5S)-5-甲基-2-哌啶基]-1,3-苯并噻唑(5.1 g，95.0%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 330.2，實測值 330.2。

中間物 33. 5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：5-氯-2-(2,2-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2245】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：6.8 g (77.52%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 281.2；Rt = 0.859 min。

步驟 2：5-氯-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2246】　將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(577.47 mg，19.23 mmol，533.21 μL)及乙酸(1.15 g，19.23 mmol，1.10 mL)添加到 5-氯-2-(2,2-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(2.7 g，9.61 mmol)於 MeOH (60 mL)中之溶液中。將所得混合物在 20°C下攪拌 1 h，之後向其中添加氰基硼氫化鈉(1.21 g，19.23 mmol)。此後，繼續攪拌 16 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於 10% K_2CO_3 水溶液(20 ml)與 DCM (40 ml)之間。將有機層分離，經固體 K_2CO_3 乾燥並在減壓

下濃縮，留下 5-氯-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(2.7 g，9.16 mmol，95.24%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 295.2；Rt = 1.019 min。

步驟 3：5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2247】 將 5-氯-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(2.7 g，9.16 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(2.67 g，10.53 mmol)及乙酸鉀(1.80 g，18.31 mmol，1.14 mL)一起混合於二噁烷(50 mL)中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後，在氬氣流下添加 XPhos (873.10 mg，1.83 mmol)及三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (419.28 mg，457.87 μmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 16 h。然後，將其在減壓下濃縮並藉由梯度管柱層析(SiO_2，MTBE/MeOH)純化殘餘物，得到 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(1,2,2-三甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(1.96 g，5.07 mmol，55.40%產率)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 386.2；實測值 387.2；Rt = 1.101 min。

步驟 4：(*3S*)-3-甲基-6-(2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2248】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：2.5 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 455.2；實測值 456.2；Rt = 1.357 min。

步驟 5：5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

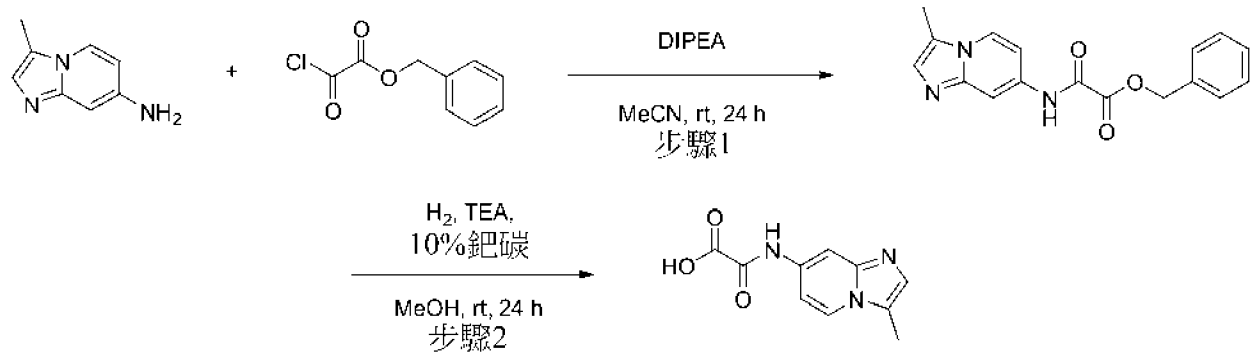
【2249】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：1.6 g 粗製物。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 355.2；實測值 356.2；Rt = 0.716 min。

步驟 6：5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2250】 藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.2 g (74.58%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 357.2；實測值 358.2；Rt = 0.715 min。

中間物 34. 2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸



中間物 34

步驟 1. 2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸苄酯之合成

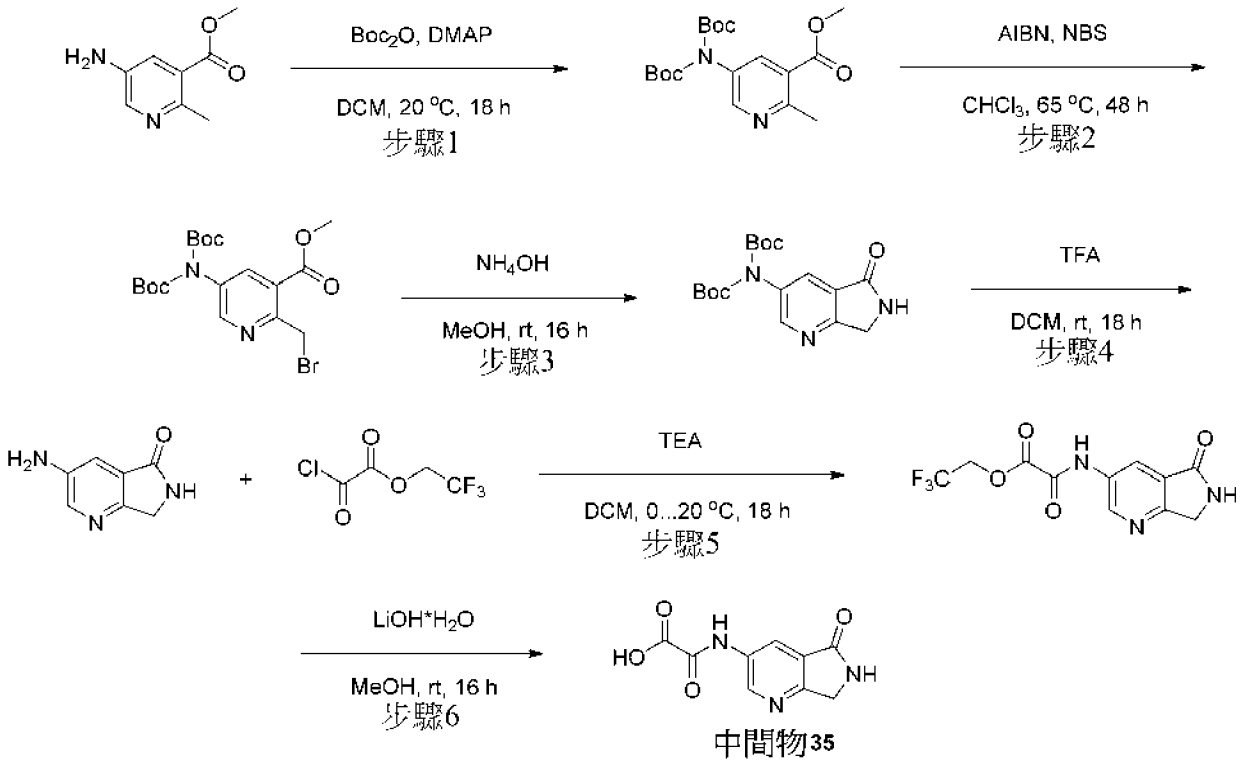
【2251】 在 0℃下將 2-氯-2-側氧基-乙酸苄酯(1.30 g，6.54 mmol)於 MeCN 中之溶液逐滴添加到經攪拌之 3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺(1.2 g，5.45 mmol，2HCl)及 DIPEA (3.52 g，27.26 mmol，4.75 mL)於 MeCN (100 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至 25℃並攪拌 12 h。然後在真空中蒸發探針並偵測起始胺。添加 2-氯-2-側氧基-乙酸苄酯(1.30 g，6.54 mmol)及 DIPEA (3.52 g，27.26 mmol，4.75 mL)。使反應混合物升溫至 25℃並攪拌 12 h。然後在真空中蒸發反應物。將殘餘物用水洗滌並乾燥，得到呈黃色固體之 2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸苄酯(1.4 g，4.53 mmol，83.02%產率)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 310.2；實測值 310.2；Rt = 0.907 min。

步驟 2. 2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸之合成

【2252】 將2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸苄酯(0.4 g，1.29 mmol)及 10%鈀碳(13.76 mg，129.32 μmol)於 MeOH (74.47 mL)中之混合物在氫氣氣氛下在 25℃下攪拌 24 h。過濾產物及催化劑之所得懸浮液，用甲醇(2*100 ml)洗滌，並然後再次懸浮於甲醇(500 mL)中。添加 TEA (392.57 mg，3.88 mmol，540.72 μL)並將所得混合物攪拌 0.1 h。自催化劑過濾產物之三乙基銨鹽之所得溶液並在真空中濃縮，得到呈淡黃色固體之 2-[(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

-7-基)胺基]-2-側氧基-乙酸(0.2 g，912.42 μmol，70.56%產率)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 220.2；實測值 220.2；Rt = 0.584 min。

中間物 35. 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸



步驟 1. 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯之合成

【2253】 將二碳酸二三級丁酯(16.42 g，75.22 mmol，17.26 mL)逐滴添加到 5-胺基-2-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(5 g，30.09 mmol)及 4-二甲基胺基吡啶(183.80 mg，1.50 mmol)於 DCM (120.00 mL)中之溶液中。將所得溶液在 20°C下攪拌 18 h 並用水稀釋。將有機層分離並用檸檬酸水溶液(2*50ml)洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並蒸發。藉由管柱層析(Interchim 120 g SiO2,HEX-MTBE 0~100%，流速 = 70mL/min，cv=12.8)純化所得粗材料，獲得 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(1.6 g，4.37 mmol，14.51%產率)及 5-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(5.4 g，20.28 mmol，67.40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.37 (s, 18H), 2.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 367.2；實測值 367.2；Rt = 1.383 min。

步驟 2. 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯之合成

【2254】 將 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(1.39 g，3.79 mmol)、2,2′-氮雜雙(2-甲基丙腈) (124.59 mg，758.72 μmol)及 N-溴琥珀醯亞胺(810.22 mg，4.55 mmol，386.19 μL)溶解於氯仿(30 mL)中，並將混合物在 65℃下加熱 48 h。在將反應混合物以冰冷卻後，蒸發溶劑並將所得殘餘物用 MTBE 稀釋。藉由過濾分離沉澱，並在減壓下濃縮濾液，獲得 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯(1.5 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 455.0；實測值 455.0；Rt = 1.556 min。

步驟 3. N-三級丁氧基羰基-N-(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯之合成

【2255】 將 5-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯(1.5 g，3.37 mmol)、氫氧化銨 28%溶液(3.54 g，101.05 mmol，3.94 mL)及甲醇(20 mL)之混合物在 25℃下攪拌 16 h。將所得溶液用水(20ml)稀釋並藉由過濾收集所得沉澱，獲得 N-三級丁氧基羰基-N-(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(592 mg，粗製物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.47 (s, 18H), 4.46 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 350.2；實測值 350.2；Rt = 1.197 min。

步驟 4. 3-胺基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮之合成

【2256】 將 N-三級丁氧基羰基-N-(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(592 mg，1.69 mmol)於 TFA (5 mL)及 DCM (5 mL)中之溶液在 rt 下攪拌 16 h。將溶劑蒸發，以獲得 3-胺基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.9 g，粗製物，CF_3COOH)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 264.2；實測值 264.2；Rt = 0.737 min。

步驟 5. 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸 2,2,2-

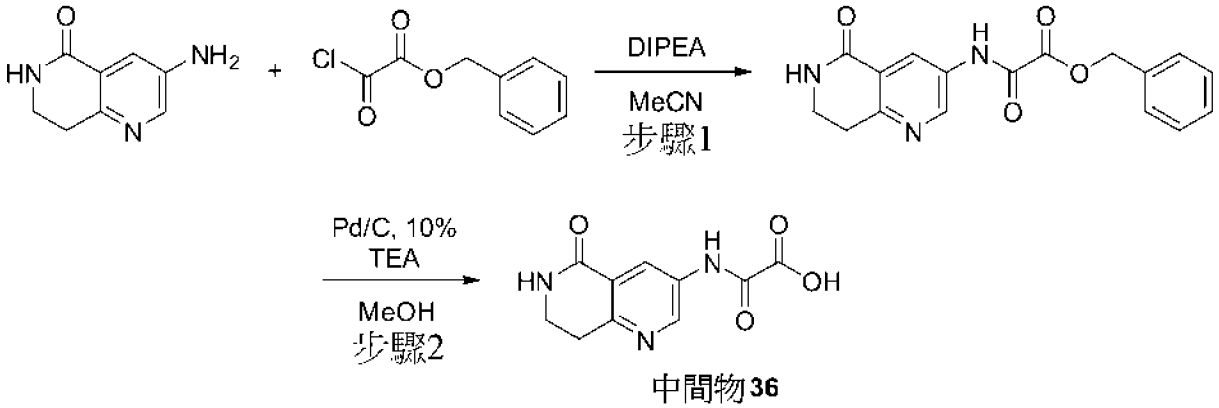
三氟乙酯之合成

【2257】 在0°C下將2-氯-2-側氧基-乙酸2,2,2-三氟乙酯(651.49 mg，3.42 mmol)逐滴添加到 3-胺基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.9 g，3.42 mmol，CF_3COOH)及三乙胺(1.04 g，10.26 mmol，1.43 mL)於 DCM (20 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 18 h。然後，將其用水(2x10ml)洗滌並將經合併之有機流份在減壓下濃縮，得到粗產物(具有TFA*Et3N)。QA 顯示反應產生水解產物，藉由管柱層析(Interchim；40 g SiO2,MTBE-MeOH 0~100%，流速 = 50 mL/min，cv=19)純化該產物，得到 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸(130 mg，587.79 μmol，17.19%產率)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 222.0；實測值 222.0；Rt = 0.389 min。

步驟 6. 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸之合成

【2258】 向 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸2,2,2-三氟乙酯於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物 98%並將所得混合物在 rt 下攪拌 16 h。然後將所得混合物蒸發至乾燥，得到 2-側氧基-2-[(5-側氧基-6,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)胺基]乙酸。

中間物 36. 2-側氧基-2-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基)乙酸



中間物36

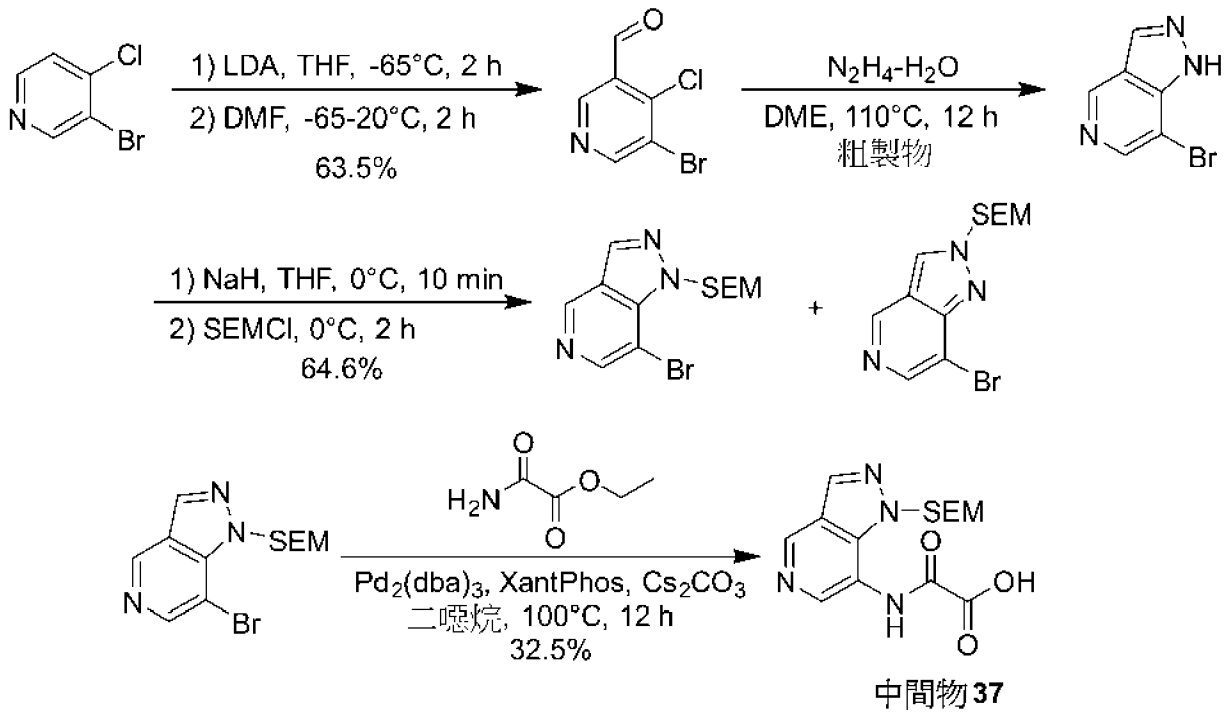
步驟 1：2-側氧基-2-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基)乙酸苄酯之合成

【2259】 將 2-氯-2-側氧基-乙酸苄酯(6.67 g，33.57 mmol)逐滴添加到冰冷的 3-胺基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-5-酮(4.98 g，30.52 mmol)及 DIPEA (4.73 g，36.62 mmol，6.38 mL)於 MeCN (100 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並將所得混合物在 20℃下攪拌 15 h。然後，在減壓下蒸發掉揮發物並將殘餘物用水(50 ml)研磨。過濾所得棕色固體，用已烷(30 ml)沖洗並乾燥，得到 2-側氧基-2-[(5-側氧基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-3-基)胺基]乙酸苄酯(9.4 g，28.89 mmol，94.68%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.98 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.42 (m, 5H), 8.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.912 min。

步驟 2：2-側氧基-2-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基)乙酸之合成

【2260】 將 10%鈀碳(1 g，939.67 umol，10%純度)添加到 2-側氧基-2-[(5-側氧基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-3-基)胺基]乙酸苄酯(9.4 g，28.89 mmol)於 MeOH (150 mL)及 TEA (5.85 g，57.79 mmol，8.05 mL)之懸浮液中。將所得混合物在 40℃下在氫氣氣氛(氣球壓力)下攪拌 16 h。然後，過濾出催化劑並將濾液用 4N 二噁烷/HCl 酸化至 pH≈3。過濾所得灰色沉澱並乾燥，得到 2-側氧基-2-[(5-側氧基-7,8-二氫-*6H*-1,6-萘啶-3-基)胺基]乙酸(6.45 g，27.42 mmol，94.91%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.96 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M]^+$m/z：計算值 235.4；實測值 236.2；Rt = 0.410 min。

中間物 37. 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸



步驟 1：5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛之合成

【2261】 在-65°C下在 N_2 下向 2M LDA/THF (35 mL，70.0 mmol)於 THF (20 mL)中之混合物中逐滴添加 3-溴-4-氯-吡啶(11 g，57.2 mmol)。將所得混合物在-65°C下攪拌 2 小時。在-65°C下添加 N,N-二甲基甲醯胺(5.4 mL，69.7 mmol)並將反應物在 20°C下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加 NH_4Cl 水溶液(100 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；80 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~30%，流速 = 30 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(8 g，63.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 - 10.40 (m, 1H), 9.02 - 9.18 (m, 1H), 8.83 - 8.95 (m, 1H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 221.9，實測值 221.9。

步驟 2：7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成

【2262】 將 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(6.1 g，27.7 mmol)於肼(10 mL，17.0 mol)及 DME (40 mL)中之混合物在 110°C下攪拌 12 小時。將所得混合物過濾並在減壓

下濃縮，得到呈黃色固體之 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(5.6 g，粗製物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.42 (d, J =13.1 Hz, 2 H)。

步驟 3：2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷及 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷之合成

【2263】 在 0℃下向 7-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(5.6 g，28.3 mmol)於 DMF (60 mL)中之混合物中緩慢添加 NaH (2 g，50.0 mmol，60wt%於礦物油中)，將混合物在 0℃下攪拌 10 分鐘。然後逐滴添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(5.6 mL，31.6 mmol)。將所得混合物在 0℃下攪拌 2 小時。將所得混合物藉由添加水(100 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。將經合併之有機層用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL * 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析(ISCO®；40 g AgelaFlash® Silica Flash 管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0~15%，流速 = 50 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到 **P1** 及 **P2**。

【2264】 獲得 **P1**：呈黃色油狀物之 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(6 g，64.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.64 (t, J =7.9 Hz, 2 H), 0.85 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 330.0，實測值 329.9。

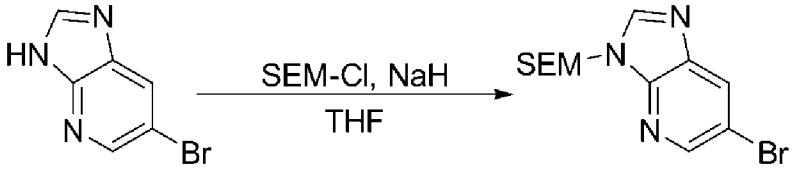
【2265】 **P2**：呈黃色油狀物之 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1 g，10.8%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 330.0，實測值 329.9。

步驟 4：2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸之合成

【2266】 向 2-[(7-溴吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(6 g，18.3 mmol)及 2-胺基-2-側氧基-乙酸乙酯(6.42 g，54.8 mmol)於二噁烷(70 mL)中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (9.09 g，27.9 mmol)、XantPhos (1.80 g，3.61 mmol)及

$Pd_2(dba)_3$ (1.68 g，1.83 mmol)。將所得混合物密封並在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在 100°C下在 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 2)萃取。將經合併之水層在減壓下濃縮。藉由急速層析(Biotage®，管柱：SepaFlash® Sphercial C18，60 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.05 v% NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0-23%，25 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 2-側氧基-2-[[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]胺基]乙酸(2 g，32.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.93 (d, J =13.1 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 0.89 - 0.99 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)；LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 337.1，實測值 337.0。

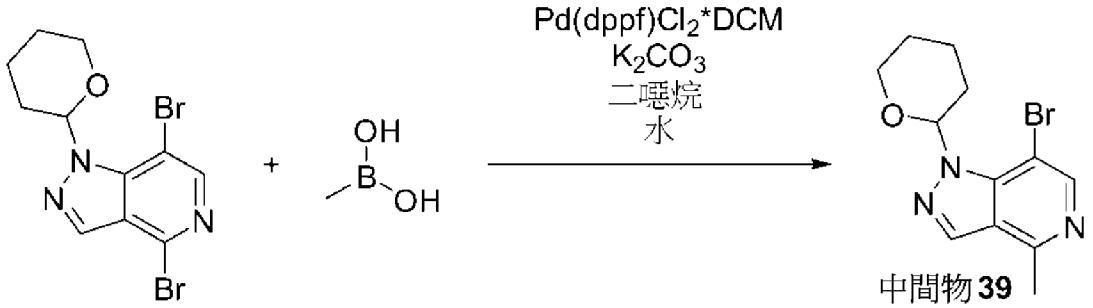
中間物 38. 2-[(6-溴咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷



中間物 **38**

【2267】 在 0°C(冰水浴)下向經攪拌之 6-溴-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶(5 g，25.25 mmol)於 THF (80 mL)中之溶液中分批添加氫化鈉(60%於油分散物中，1.51 g，37.87 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 小時。1 小時後，添加 2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(4.63 g，27.77 mmol，4.92 mL)並將所得反應混合物在室溫下攪拌 5 小時。5 小時，將反應混合物用水(80 mL)淬滅並用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化所獲得之殘餘物，得到 2-[(6-溴咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2.5 g，7.62 mmol，30.16%產率)及 2-[(6-溴咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(3.85 g，11.73 mmol，46.45%產率)。^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) – 0.04 (s, 9H), 0.93 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 5.65 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

中間物 39. 7-溴-4-甲基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶

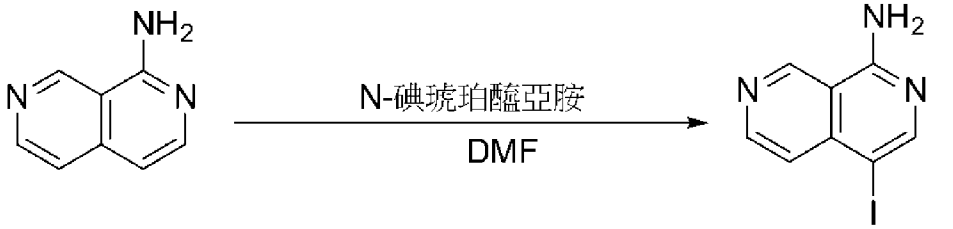


中間物 **39**

【2268】 *4,7-二溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶之合成係在實例 105 中給出。*

【2269】 將甲基硼酸(332 mg，5.54 mmol)分批添加到 4,7-二溴-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(1.00 g，2.77 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (50.7 mg，69.3 μmol)及碳酸鉀 - 顆粒(1.91 g，13.9 mmol，836 μL)於水(5.00 mL) / 二噁烷(25.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在 100°C下攪拌 72h。將所得混合物過濾並在*真空*中濃縮。對殘餘物進行 CC (Companion；40g SiO_2；$CHCl_3$- MeCN 0 - 20%)，得到呈米黃色固體之 7-溴-4-甲基-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-c]吡啶(0.36 g，1.22 mmol，43.9%產率)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 296.05 及 298.05；實測值 298.0；Rt = 0.874。

中間物 40. 4-碘-2,7-萘啶-1-胺

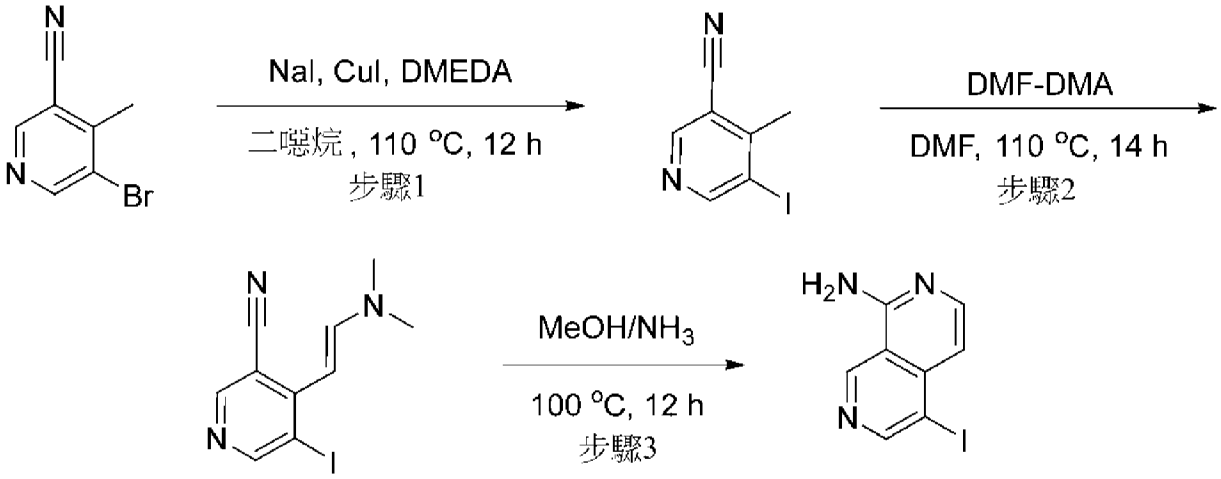


中間物 **40**

【2270】 向 2,7-萘啶-1-胺(1.25 g，8.61 mmol)於 DMF (15 mL)中之溶液中添加 N-碘琥珀醯亞胺(2.13 g，9.47 mmol)。將所得混合物在 20°C下攪拌 16 h。然後，將其倒入到水與冰之混合物中並藉由過濾收集不溶性材料，將濾餅用額外量之水(約 50mL)洗滌並將固體再溶解於 EtOAc (250mL)中，經 Na2SO4 乾燥並在真

空上濃縮，獲得 4-碘-2,7-萘啶-1-胺(2.16 g，7.97 mmol，92.54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.42 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 270.9；實測值 272.0；Rt = 0.788 min。

中間物 41. 5-碘-2,7-萘啶-1-胺



中間物 **41**

步驟 1：5-碘-4-甲基-吡啶-3-甲腈之合成

【2271】 向 5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲腈(5 g，25.38 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加碘化銅(I)(241.65 mg，1.27 mmol，43.00 uL)及 1,2-二甲基伸乙基二胺(223.70 mg，2.54 mmol)。將反應混合物攪拌 5 min，之後添加碘化鈉(3.99 g，26.65 mmol，1.09 mL)。然後將反應物在 110°C下攪拌隔夜。在等分試樣中藉由 LCMS 偵測起始受質。將碘化鈉(3.80 g，25.38 mmol，1.04 mL)添加到反應物中並將其在 110°C下攪拌隔夜。在藉由 LCMS 監測到反應完成後，在減壓下濃縮所得懸浮液並添加水且用 EtOAc (2*100 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到具有 80%純度之 5-碘-4-甲基-吡啶-3-甲腈(4 g，16.39 mmol，64.59%產率)且其不經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.68 (s, 3H), 8.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 244.0；實測值 245.0；Rt = 1.091 min。

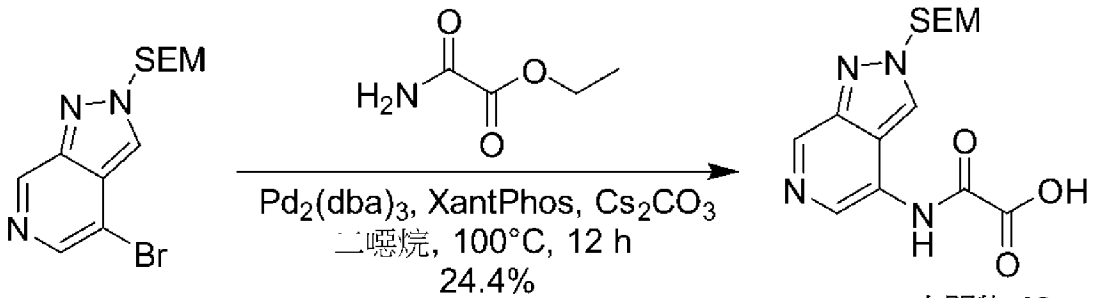
步驟 2：4-[(E)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-碘-吡啶-3-甲腈之合成

【2272】 將 5-碘-4-甲基-吡啶-3-甲腈(4 g，16.39 mmol)溶解於 DMF (50 mL)中並添加二甲基甲醯胺-二甲基縮醛(3.91 g，32.78 mmol，4.39 mL)。然後將反應混合物在 110°C下加熱 14 h。蒸發溶劑並用熱 MTBE 洗滌粗製物。此後，在真空中蒸發 MTBE，得到 4-[(E)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-碘-吡啶-3-甲腈(4 g，13.37 mmol，81.59%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02 (s, 6H), 5.08 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

步驟 3：5-碘-2,7-萘啶-1-胺之合成

【2273】 將 4-[(E)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-5-碘-吡啶-3-甲腈(1 g，3.34 mmol)與 MeOH/NH_3 (3.34 mmol)在高壓釜中在 100°C下攪拌隔夜。然後將所得粗製物用 MeOH 洗滌，得到 5-碘-2,7-萘啶-1-胺(0.1 g，368.93 umol，11.03%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z：計算值 270.1；實測值 272.0；Rt = 0.719 min。

中間物 42. 2-側氧基-2-[[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸



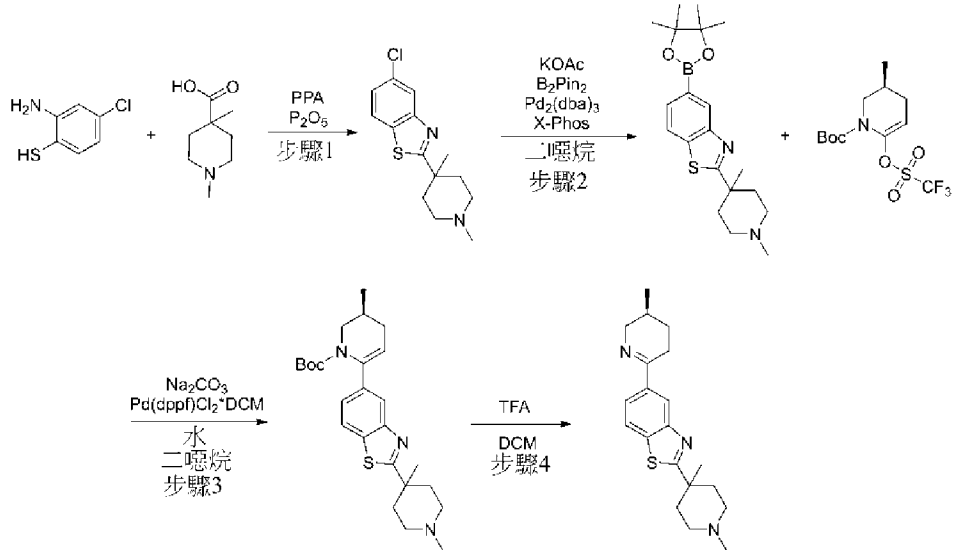
中間物 **42**

步驟 1：2-側氧基-2-[[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸之合成

【2274】 向 2-[(4-溴吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1 g，3.05 mmol) (參見中間物 37)及 2-胺基-2-側氧基-乙酸乙酯(1.07 g，9.14 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.99 g，6.09 mmol)、XantPhos (300 mg，

0.602 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (280 mg，0.306 mmol)。將所得混合物在真空下除氣且用 N_2 吹掃三次，並然後在 100°C下在 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。將所得混合物藉由添加水(50 mL)來淬滅並用 EtOAc (100 mL * 2)萃取。將經合併之水層在減壓下濃縮。藉由急速層析(管柱：SepaFlash® Sphercial C18，40 g，40-60 μm，120Å；MeCN/水(0.05 v% NH_3-H_2O)，其中 MeCN 0-30%，25 mL/min，254 nm)純化殘餘物，得到呈黃色固體之 2-側氧基-2-[[2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]胺基]乙酸(250 mg，24.4%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z：計算值 337.1，實測值 337.1。

中間物 43. (S)-2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[d]噻唑



步驟 1：5-氯-2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑胺之合成

【2275】 藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：3 g (41.38%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MeCN/MeOH (梯度 10-100% MeOH)作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 280.2；實測值 281.2；Rt = 1.529 min。

步驟 2：2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2276】 將三(二苄亞基丙酮)二鈀(0) (652.18 mg，712.21 μmol)及 XPhos (1.36 g，2.85 mmol)添加到 5-氯-2-(1,4-二甲基-4-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(4 g，14.24 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(4.70 g，18.52 mmol)於二噁烷(60.00 mL)中之溶液中。將反應燒瓶抽真空並用氬氣再填充 3 次。然後在氬氣流下添加乙酸鉀(2.80 g，28.49 mmol，1.78 mL)。將所得混合物在惰性氣氛下在 100°C下攪拌 15 h，然後冷卻並在真空中蒸發，倒入水(120ml)中並用 DCM (2x50 ml)萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 2-(1,4-二甲基-4-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑(0.9 g，2.42 mmol，16.97%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 3.119 min。

步驟 3：(*S*)-6-(2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2277】 藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.3 g 粗製物。

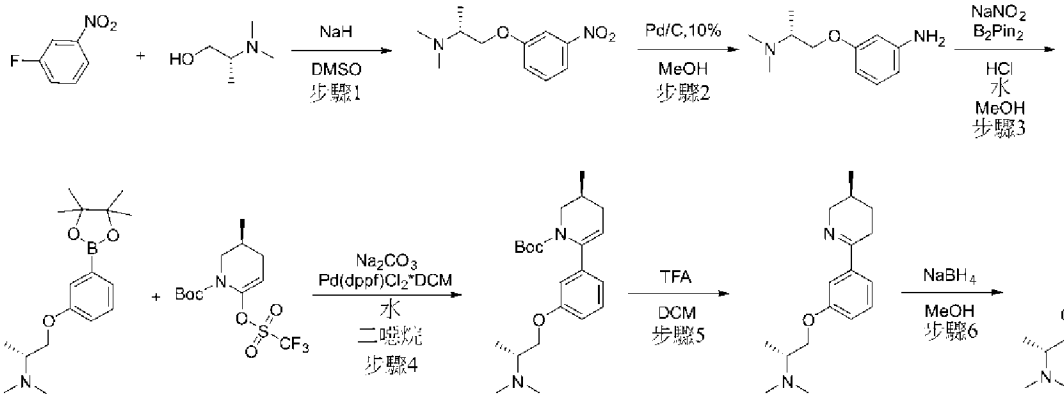
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 1.289 min。

步驟 4：(*S*)-2-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2278】 藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 0.724 min。

中間物 44. (R)-N,N-二甲基-1-(3-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)丙-2-胺



步驟 1：(*R*)-*N*,*N*-二甲基-1-(3-硝基苯氧基)丙-2-胺)之合成

【2279】 將氫化鈉(於油分散物中)於礦物油中之 60%分散物(3.70 g，96.67 mmol，60%純度)添加到 DMSO (90 mL)中並將所得混合物攪拌 30 min。將(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙-1-醇(9.07 g，87.88 mmol)於 DMSO (10 mL)中之溶液逐滴添加到先前混合物中並將所得混合物攪拌 30 min。將 1-氟-3-硝基-苯(12.4 g，87.88 mmol，9.36 mL)逐滴添加到先前混合物中並將所得混合物攪拌 1.5 h。將反應混合物用 NH_4Cl 水溶液(100 ml)淬滅並將所得混合物用 EtOAc (3*100ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3*80ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急速層析(梯度於 MTBE 中之 MeOH 0%至 50%)純化殘餘物，獲得(*2R*)-*N*,*N*-二甲基-1-(3-硝基苯氧基)丙-2-胺(13.7 g，61.09 mmol，69.52%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 224.2；實測值 225.2；Rt = 0.486 min。

步驟 2：(*R*)-3-(2-(二甲基胺基)丙氧基)苯胺之合成

【2280】 將(*2R*)-*N*,*N*-二甲基-1-(3-硝基苯氧基)丙-2-胺(13.7 g，61.09 mmol)溶解於 MeOH (280 mL)中並向其中添加無水 487 型 10%鈀碳(1.30 g，12.22 mmol)。將所得混合物抽真空並用氫氣回填三次。將反應混合物在 1 atm(氣球)下加氫隔夜。將 0.5g 10% Pd/C 添加到反應混合物中並將所得混合物抽真空且用氫氣回填三次。將反應混合物在 1 atm(氣球)下加氫隔夜。過濾出催化劑並將濾液在真空中濃縮，獲得 3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯胺(11.44 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 194.2；實測值 195.2；Rt = 0.155 min。

步驟 3：(*R*)-*N*,*N*-二甲基-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基)丙-2-胺之合成

【2281】 將 3-[(*2R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基]苯胺(11.4 g，58.68 mmol)溶解於 MeOH (125 mL)中並向其中添加鹽酸 36% w/w 水溶液(17.83 g，176.04 mmol，14.86 mL，36%純度)，隨後添加水(100 mL)。將所得混合物在冰浴中冷卻至 0°C

並在 0℃下逐滴添加亞硝酸鈉(4.45 g，64.55 mmol，2.05 mL)於水(25 mL)中之溶液。在添加完成後，將所得混合物攪拌 30 min。將雙(頻哪醇)二硼(19.37 g，76.28 mmol)之溶液添加到先前混合物中並將所得混合物攪拌 14 h。將反應混合物用水(250 ml)稀釋並將所得混合物用 DCM (3*150ml)萃取。將水層用 $NaHCO_3$ 鹼化並用 DCM (3*200ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得(*2R*)-*N,N*-二甲基-1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基]丙-2-胺(10.7 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 305.2；實測值 306.2；Rt = 0.955 min。

步驟 4：(*S*)-6-(3-((*R*)-2-(二甲基胺基)丙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2282】　藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：1.85 g (14.09%)。

CC 條件：藉由矽膠使用 MTBE/MeOH 作為溶析液混合物來純化粗產物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 374.2；實測值 375.2；Rt = 0.906 min。

步驟 5：(*R*)-*N,N*-二甲基-1-(3-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯氧基)丙-2-胺之合成

【2283】　藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：0.95 g 粗製物。

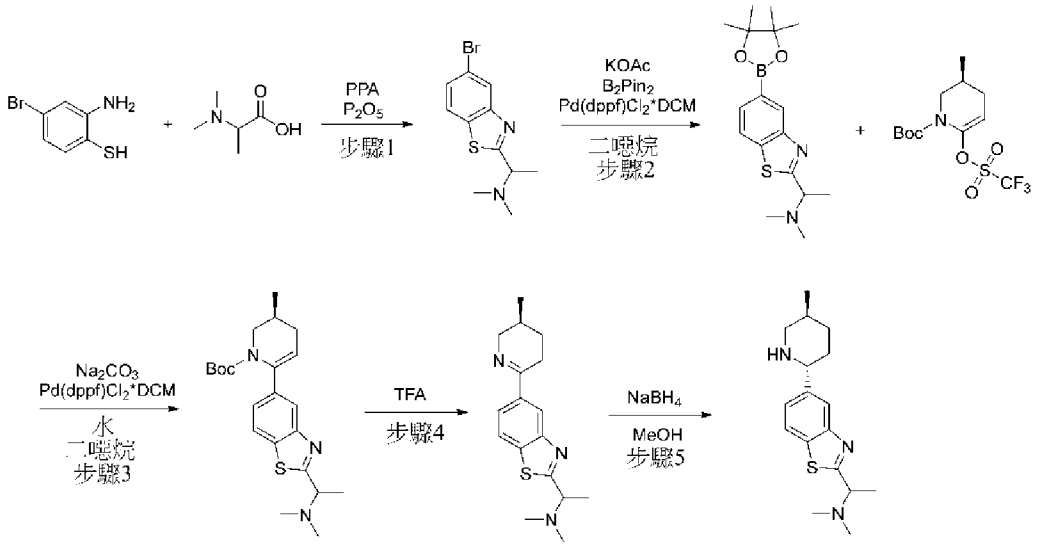
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.21 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.58 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)。

步驟 6：(*R*)-*N,N*-二甲基-1-(3-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)丙-2-胺之合成

【2284】　藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：850 mg 粗製物。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.19 (m, 6H), 1.86 (m, 4H), 2.43 (s, 6H), 3.08 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (m, 1H)。

***N,N*-二甲基-1-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺**



步驟 1：1-(5-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基乙胺之合成

【2285】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：2.5 g (89.45%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 285.2；實測值 286.2；Rt = 0.759 min。

步驟 2：*N,N*-二甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2286】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：2.9 g (99.57%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 332.2；實測值 333.2；Rt = 1.123 min。

步驟 3：(*3S*)-6-(2-(1-(二甲基胺基)乙基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2287】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 401.2；實測值 402.2；Rt = 1.198 min。

步驟 4：*N,N*-二甲基-1-(5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2288】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：4 g 粗製物。

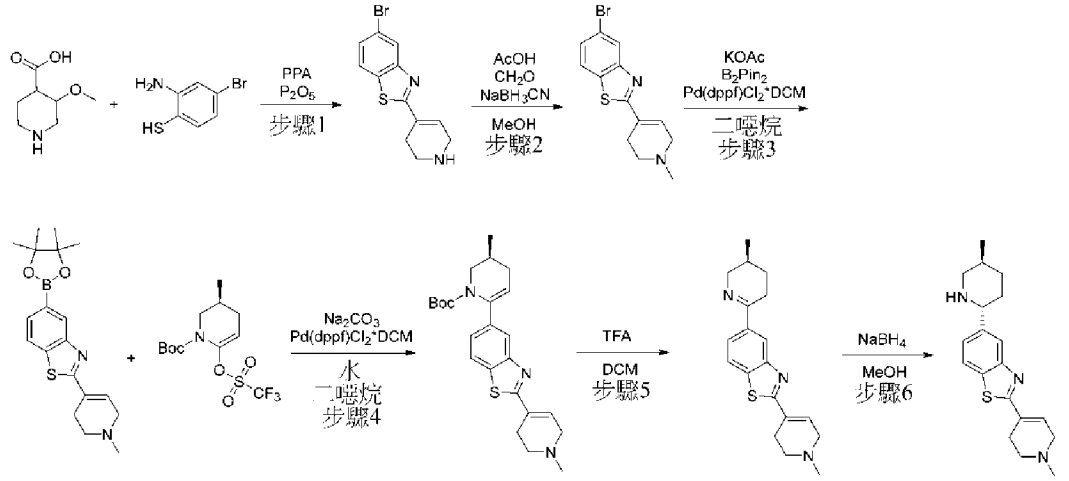
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 301.2；實測值 302.2；Rt = 0.560 min。

步驟 5：*N,N*-二甲基-1-(5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)乙胺之合成

【2289】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 303.2；實測值 304.2；Rt = 0.509 min。

2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：5-溴-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]之合成

【2290】　藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：2.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 295.2；實測值 296.2；Rt = 0.961 min。

步驟 2：5-溴-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2291】　在 25℃下將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(1.03 g，12.70 mmol，952.01 μL，37%純度)及乙酸(1.02 g，16.94 mmol，969.60 μL)添加到經攪拌之 5-溴-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(2.5 g，8.47 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中。將所得混合物在 25℃下攪拌 1 h，然後在 25℃下一次性添加氰基硼氫化鈉(638.62 mg，10.16 mmol) (發泡!)。將反應混合物在 25℃下攪拌 18 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用 10%氫氧化鈉水溶液(70 ml)稀釋並用 DCM (2*60 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈淡棕色膠狀物之粗製物 5-溴-2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(2.5 g，8.08 mmol，95.46%產率)，其直接用於下一步驟中。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 309.2；實測值 310.2；Rt = 2.242 min。

步驟 3：2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)

苯并[*d*]噻唑之合成

【2292】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：2.88 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 356.2；實測值 357.2；Rt = 1.131 min。

步驟 4：(*S*)-3-甲基-6-(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2293】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 425.2；實測值 426.2；Rt = 1.236 min。

步驟 5：(*S*)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]之合成

【2294】　將 TFA (29.60 g，259.60 mmol，20 mL)一次性 添加到經攪拌之(*3S*)-3-甲基-6-[2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(7 g，16.45 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中。將所得溶液在 25°C下攪拌 0.5 h，並然後在真空中濃縮。將殘餘物用水(100 ml)稀釋。自深棕色油狀殘餘物傾析該產物之 TFA 鹽之所得溶液，將其另外用水(2*25 ml)沖洗。將經合併之水溶液透過棉墊過濾，以去除痕量的油狀雜質，然後用 10%氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11-12 並用 DCM (2*50 ml)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到呈棕色固體之 2-(1-甲基-3,6-二氫-*2H*-吡啶-4-基)-5-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]-1,3-苯并噻唑(2.7 g，8.30 mmol，50.44%產率)，其直接用於下一步驟中。

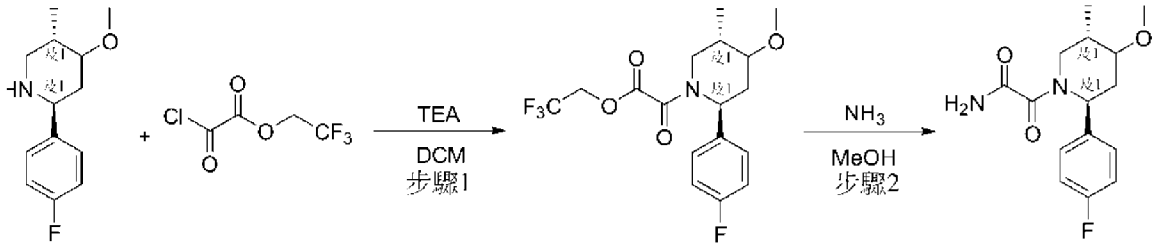
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 0.673 min。

步驟 6：2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2295】　藉由一般程序流程 S2 步驟 5 製備。產率：1.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 327.2；實測值 328.2；Rt = 0.719 min。

中間物 45. *rac*-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



步驟 1：*rac*-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2296】 在 0°C下將 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.00 g，5.26 mmol)逐滴添加到 *rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-哌啶(1.30 g，5.00 mmol，HCl)及 TEA (1.52 g，15.01 mmol，2.09 mL)於 DCM (25.00 mL)中之溶液中。在添加完成後，移除冷卻浴並使所得混合物升溫至 20°C且攪拌 16 h。然後，將其用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮，得到 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.7 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

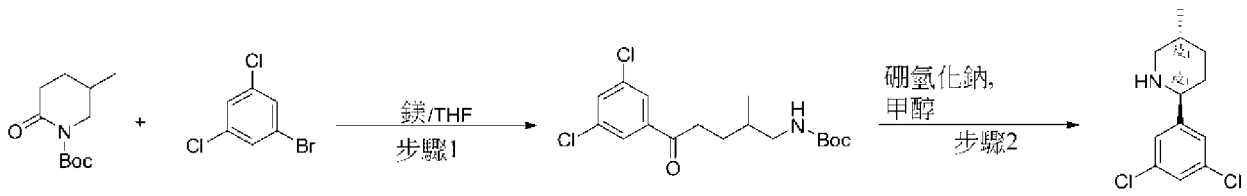
LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 377.2；實測值 378.2；Rt = 1.463 min。

步驟 2：*rac*-2-((*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2297】 將 2-側氧基-2-[*rac*-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.70 g，4.51 mmol)於 MeOH/NH_3 (5N) (25 mL)中之溶液在 20°C下攪拌 16 h。蒸發溶劑，獲得 2-側氧基-2-[rac-(*2S,5S*)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(1.28 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 294.2；實測值 295.2；Rt = 1.088 min。

中間物 46. 2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-哌啶



步驟 1. N-[5-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯之合成

【2298】 將 2-[(5-胺甲醯基-3-吡啶基)胺基]-2-側氧基-乙酸(241.77 mg，1.16 mmol)及 5-(5-甲基-2-哌啶基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(0.25 g，1.16 mmol) 混合於 DMF (20 mL)中。將反應懸浮液冷卻至 0°C 並添加 HATU (439.51 mg，1.16 mmol)，隨後添加 TEA (116.97 mg，1.16 mmol，161.11 uL) 且在環境溫度下攪拌 12 h。將反應混合物在真空中蒸發且藉由製備型(25-45% 1-6min 水-甲醇(NH3 0.1%)，流速 30ml/min)純化所獲得之粗產物 0.48 g，得到產物 5-[[2-[(2R,5S)-5-甲基-2-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙醯基]胺基]吡啶-3-羧醯胺(0.14 g，343.62 umol，29.73%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0.92 (m, 3H), 1.42 (s, 13H), 1.67 – 1.82 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.82 (m, 2H)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.0；實測值 360.2；Rt = 1.683 min。

步驟 2. 2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-哌啶之合成

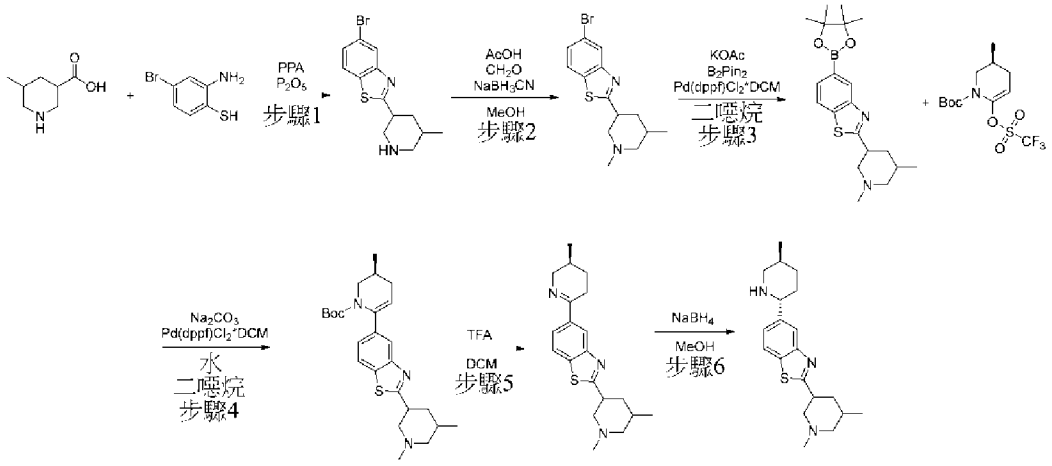
【2299】 將 N-[5-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(12 g，33.31 mmol)在三氟乙酸(18.99 g，166.54 mmol，12.83 mL) 中攪拌 1 h。將 TLC 用於檢查反應進展。將 50% w/v NaOH 溶液添加到混合物中，直到 pH 為 13-14。將產物用 DCM 萃取 4 x 20mL 並將有機層合併，用 MgSO4 乾燥並蒸發。將產物溶解於水(25 mL) / MeOH (150 mL) 混合物中並添加到燒瓶中，隨後添加硼氫化鈉(1.26 g，33.31 mmol，1.18 mL)。將混合物在 Ar 下攪拌隔夜。將混合物用 1-2M HCl 酸化直到 pH 為 1-3 並靜置 30 分鐘。然後添加 NaOH 溶液，直到 pH 為 13-14 且將產物用 DCM (4 x 100 mL)萃取，將有機層合併，用 Na2SO4 乾燥，過

濾並蒸發。藉由 CC (Interchim，120 g SiO2，己烷/MTBE，其中 MTBE 0~100%，流速 = 85 ml/min，RV = 6,9 CV.)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之 2-(3,5-二氯苯基)-5-甲基-哌啶(2.9 g，11.88 mmol，35.66%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0.88 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.45 (dd, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 2.38 (dd, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (s, 2H)。

LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z：計算值 243.0；實測值 244.2；Rt = 0.978 min。

中間物 47. 2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)-5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑



步驟 1：5-溴-2-(5-甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2300】 藉由一般程序流程 S2 步驟 1A 製備。產率：3.1 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 311.2；實測值 312.2；Rt = 2.570 min。

步驟 2：5-溴-2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2301】 將甲醛(808.28 mg，9.96 mmol，746.33 μL) (37%於水中之溶液)添加到經攪拌之 5-溴-2-(5-甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(3.1 g，9.96 mmol)及乙酸(1.20 g，19.92 mmol，1.14 mL)於 MeOH (28.86 mL)中之溶液中，將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 h，一次性添加氰基硼氫化鈉(625.92 mg，9.96 mmol)並在 25°C下攪拌 18 h。將反應混合物濃縮，與 NaOH (20%於水中，10 mL)混合，用 MTBE (2x20

mL)萃取，將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，得到粗製物 5-溴-2-(1,5-二甲基-3-哌啶基)-1,3-苯并噻唑(1.05 g，3.23 mmol，32.41%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 325.2；實測值 326.2；Rt = 1.038 min。

步驟 3：2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成(

【2302】　藉由一般程序流程 S2 步驟 2 製備。產率：1.1 g (96.1%)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 372.2；實測值 373.2；Rt = 2.772 min。

步驟 4：(*3S*)-6-(2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)苯并[*d*]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2303】　藉由一般程序流程 S2 步驟 3 製備。產率：1.2 g 粗製物。

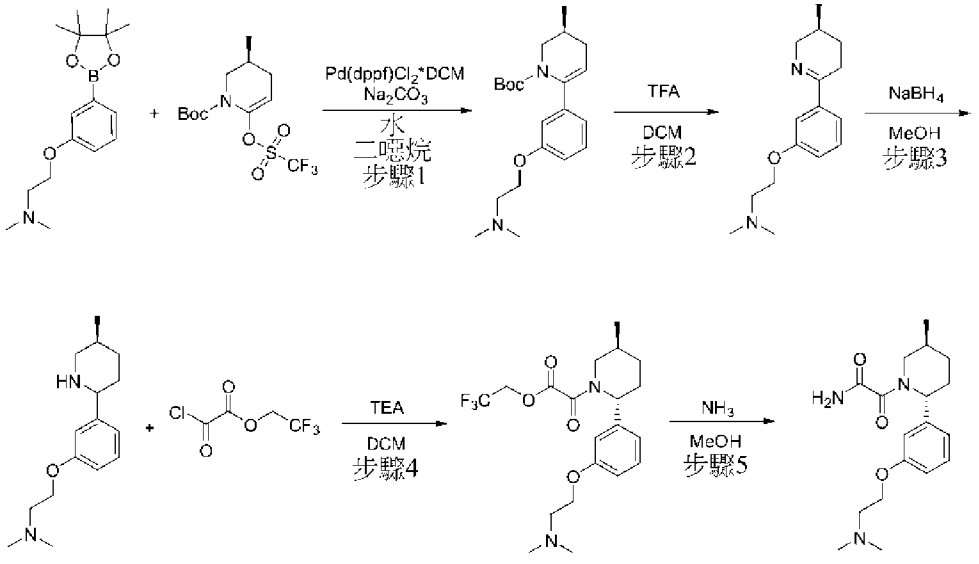
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 441.2；實測值 442.2；Rt = 3.100 min。

步驟 5：2-(1,5-二甲基哌啶-3-基)-5-((*S*)-5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑之合成

【2304】　藉由一般程序流程 S2 步驟 4 製備。產率：0.6 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 341.2；實測值 342.2；Rt = 1.535 min。

中間物 48.　2-(2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基-*N*-(*1H*-吡唑并[*4,3-c*]吡啶-7-基)乙醯胺



步驟 1：(*S*)-6-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2305】 將(*3S*)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(8 g，23.17 mmol)、*N,N*-二甲基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯氧基]乙胺(5.62 g，19.30 mmol)及碳酸鈉(4.09 g，38.61 mmol，1.62 mL)混合於二噁烷(45 mL)及水(15 mL)之混合物中。將所得混合物抽真空並用氬氣回填三次。將 Pd(dppf)Cl_2*DCM (788.26 mg，965.25 μmol)添加到先前混合物中並將所得混合物在 90°C下加熱隔夜。將所得混合物冷卻並用水(100ml)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (2*100ml)萃取並將經合併之有機層用鹽水(60ml)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物(10.8g 粗產物)，獲得(*3S*)-6-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.5 g，12.48 mmol，64.66%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 1.077 min。

步驟 2：(*S*)-*N,N*-二甲基-2-(3-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯氧基)乙胺之合成

【2306】 將(*3S*)-6-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-3-甲基-3,4-二氫-*2H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(4.5 g，12.48 mmol)溶解於 DCM (18 mL)中並向其中添加 TFA (18 mL)。將所得混合物攪拌 1 h。將反應混合物小心倒入到 $NaHCO_3$ 水溶液(於 100 ml 水中之 20g)中並將所得混合物用 DCM (2*50ml)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯氧基]乙胺(2.36 g，9.04 mmol，72.46%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 260.2；實測值 261.2；Rt = 0.245 min。

步驟 3：*N,N*-二甲基-2-(3-((*5S*)-5-甲基哌啶-2-基)苯氧基)乙胺之合成

【2307】 將 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*3S*)-3-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶-6-基]苯氧基]乙胺(2.36 g，9.06 mmol)溶解於 MeOH (45 mL)中並分批添加硼氫化鈉(685.82 mg，

18.13 mmol，638.57 μL)。將所得混合物攪拌隔夜。將水(20ml)添加到反應混合物中並將所得混合物在真空中濃縮。將殘餘物用水(30ml)稀釋並將所得混合物用DCM (2*50ml)萃取。將經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*2R*,5S)-5-甲基-2-哌啶基]苯氧基]乙胺(2.02 g，7.70 mmol，84.94%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 262.2；實測值 263.2；Rt = 0.498 min。

步驟 4：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙酸 2,2,2-三氟乙酯之合成

【2308】 將 *N,N*-二甲基-2-[3-[(*2R,5S*)-5-甲基-2-哌啶基]苯氧基]乙胺(1.02 g，3.89 mmol)及 TEA (433.55 mg，4.28 mmol，597.17 μL)溶解於 DCM (25 mL)中並將所得混合物在冰/MeOH 浴中冷卻至-5°C。在-5°C下逐滴添加 2-氯-2-側氧基-乙酸 2,2,2-三氟乙酯(816.21 mg，4.28 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液。在添加完成後，使所得混合物升溫至 rt 並攪拌隔夜。將反應混合物轉移至分液漏斗並用 $NaHCO_3$ 水溶液(30ml)及水(30ml)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.07 mmol，78.92%產率)。

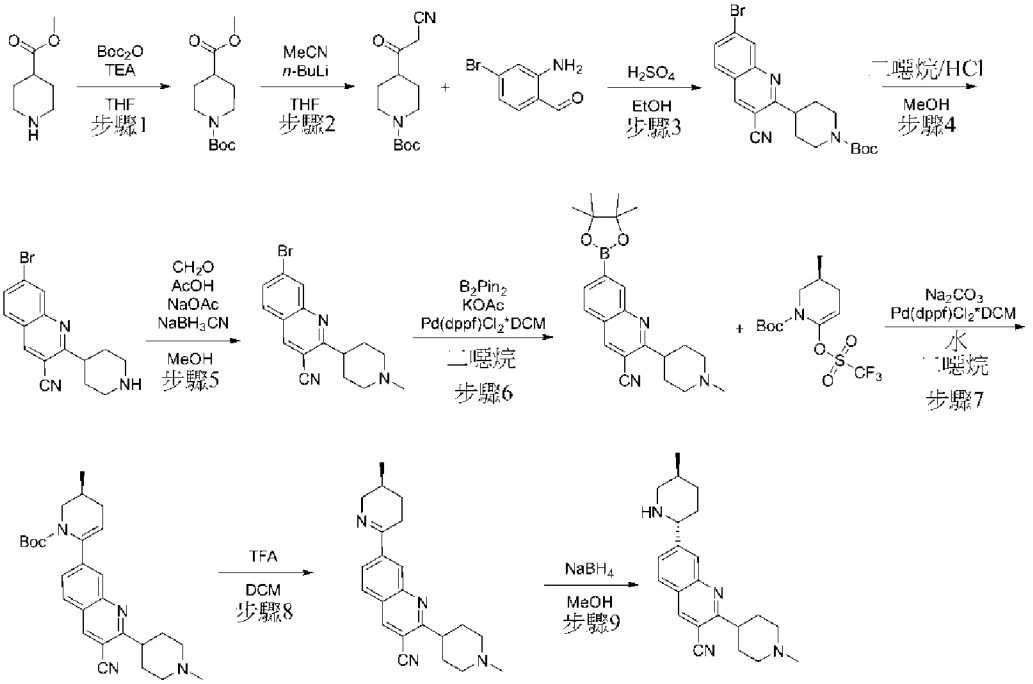
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 416.2；實測值 417.2；Rt = 0.914 min。

步驟 5：2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺之合成

【2309】 將 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙酸 2,2,2-三氟乙酯(1.28 g，3.07 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (40 mL)中並將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，獲得 2-側氧基-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-甲基-1-哌啶基]乙醯胺(890 mg，2.67 mmol，86.84%產率)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 333.2；實測值 334.2；Rt = 0.828 min。

中間物 49. 7-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈



步驟 1：哌啶-1,4-二羧酸 1-三級丁基 4-甲基酯之合成

【2310】 在 0°C下向哌啶-4-羧酸甲酯(15 g，104.76 mmol，14.15 mL)於 THF (200 mL)中之正攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯(25.15 g，115.24 mmol，26.45 mL)、TEA (13.78 g，136.19 mmol，18.98 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 12 h，並然後在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用 DCM (2*100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到哌啶-1,4-二羧酸 1-三級丁基 4-甲基酯(22 g，90.42 mmol，86.31%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z：計算值 187.2；實測值 188.2；Rt = 3.461 min。

步驟 2：4-(2-氰基乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2311】 在氬氣下在-78°C下向正經攪拌之 MeCN，99% (607.43 mg，14.80 mmol，772.81 μL)於 THF (25 mL)中之溶液中逐滴添加在 Ar 下包裝於可再售 ChemSeal 瓶中之*正*丁基鋰(2.2M 於己烷中)(947.80 mg，14.80 mmol，6 mL)。將所得混合物在-78°C下攪拌 3 h，並然後在-78°C下逐滴添加哌啶-1,4-二羧酸 1-三

*級*丁基 4-甲基酯(3 g，12.33 mmol)，攪拌 2 h。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 3 h，然後添加 10% NH_4Cl 溶液，並在真空中蒸發。將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用 EtOAc (2*30 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發，得到 4-(2-氰基乙醯基)哌啶-1-羧酸*三級*丁酯(1.7 g，6.74 mmol，54.64%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z：計算值 152.2；實測值 153.2；Rt = 2.859 min。

步驟 3：4-(7-溴-3-氰基喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯之合成

【2312】 *將 4-(2-氰基乙醯基)哌啶-1-羧酸三級*丁酯(0.5 g，1.98 mmol)及 2-胺基-4-溴-苯甲醛(396.40 mg，1.98 mmol)溶解於 EtOH (20 mL)中並添加硫酸(1.94 mg，19.82 μmol)，在 78°C下隔夜攪拌達 12 h。將反應混合物冷卻至 rt 並過濾反應混合物，得到 4-(7-溴-3-氰基-2-喹啉基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(0.5 g，1.20 mmol，60.61%產率)。

LCMS(ESI): $[M\text{-}t\text{-Bu}]^+$ m/z：計算值 360.2；實測值 361.2；Rt = 4.904 min。

步驟 4：7-溴-2-(哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈之合成

【2313】 將氯化氫 4.0M 於二噁烷中之溶液(800.00 mg，21.94 mmol，1 mL)添加到 4-(7-溴-3-氰基-2-喹啉基)哌啶-1-羧酸*三級*丁酯(0.5 g，1.20 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中。將反應混合物在 20°C下攪拌 8 h，然後蒸發並添加到 MTBE (10 ml)中，過濾出所得沉澱，用 MTBE (10 ml)洗滌並乾燥，得到 7-溴-2-(4-哌啶基)喹啉-3-甲腈(0.25 g，642.48 μmol，53.49%產率，2HCl)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 316.2；實測值 317.2；Rt = 2.052 min。

步驟 5：7-溴-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈之合成

【2314】 將經 7-8% MeOH 穩定之甲醛 37% w/w 水溶液(509.35 mg，16.96 mmol，470.32 μL)及乙酸(679.02 mg，11.31 mmol，647.31 μL)添加到 7-溴-2-(4-哌啶基)喹啉-3-甲腈(2.2 g，5.65 mmol，2HCl)及無水乙酸鈉(1.39 g，16.96 mmol，910.57 μL)於 MeOH (20 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，之後

向其中添加氰基硼氫化鈉(710.57 mg，11.31 mmol)。此後，繼續攪拌 5 h。然後，在減壓下去除溶劑並將殘餘物分配於 10% K_2CO_3 水溶液(40 ml)與 DCM (50 ml)之間。將有機層分離，經固體 K_2CO_3 乾燥並在減壓下濃縮，留下 7-溴-2-(1-甲基-4-哌啶基)喹啉-3-甲腈(2.1 g，粗製物)。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 330.2；實測值 331.2；Rt = 0.831 min。

步驟 6：2-(1-甲基哌啶-4-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)喹啉-3-甲腈之合成

【2315】 藉由一般程序流程 S8 步驟 1 製備。產率：2.5 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 377.2；實測值 378.2；Rt = 1.061 min。

步驟 7：(*S*)-6-(3-氰基-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(*2H*)-羧酸三級丁酯之合成

【2316】 藉由一般程序流程 S8 步驟 2 製備。產率：3.4 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 446.2；實測值 447.2；Rt = 2.992 min。

步驟 8：(*S*)-7-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈之合成

【2317】 藉由一般程序流程 S8 步驟 3 製備。產率：2.2 g 粗製物。

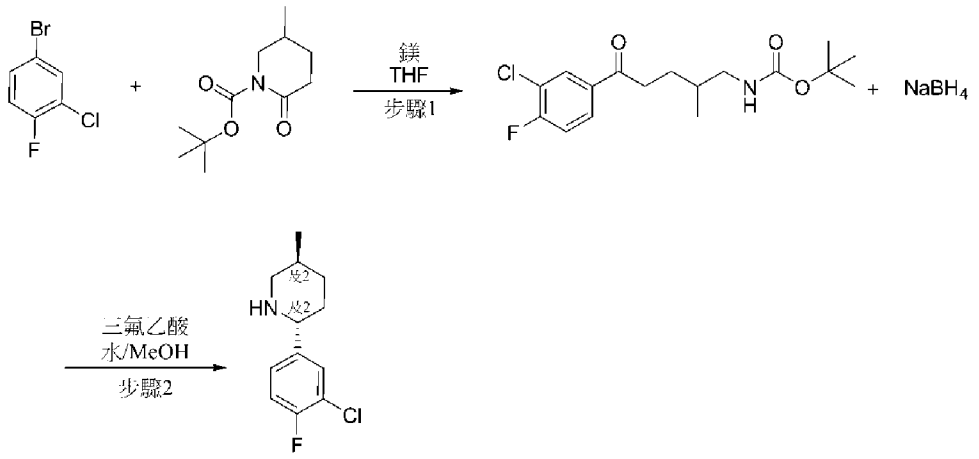
LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 346.2；實測值 347.2；Rt = 0.567 min。

步驟 9：7-((*2R,5S*)-5-甲基哌啶-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-3-甲腈之合成

【2318】 藉由一般程序流程 S8 步驟 4 製備。產率：0.7 g 粗製物。

LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z：計算值 348.2；實測值 349.2；Rt = 1.864 min。

中間物 50. 2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-哌啶



步驟 1：N-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯之合成

【2319】 在 Ar 下在攪拌下向乾燥 2 頸燒瓶中添加鎂(1.16 g，47.75 mmol，666.93 uL)、無水 THF (75 mL)及 4-溴-2-氯-1-氟-苯(10 g，47.75 mmol，5.78 mL)。輕微加熱混合物，直到其保持自身回流。當回流減弱時，施加外部加熱以再保持回流達 1 小時。將 5-甲基-2-側氧基-哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.83 g，36.73 mmol)添加到具有溫度計之乾燥 3 頸圓底燒瓶中。在 Ar 下在攪拌下添加無水 THF (75 mL)並將溶液冷卻至-78°C。在 1 小時內將 Grignard 試劑添加到 t-Boc-內醯胺中，保持內部溫度低於-70°C。將溶液升溫至室溫並添加飽和 NH_4Cl。將水層用 DCM 萃取 3 x 50mL 並將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。獲得呈淡黃色油狀物之 N-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(13 g，粗製物)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.95 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.71 – 1.80 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 4.02 (t, 1H), 4.68 (brs, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H)。

LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z：計算值 343.2；實測值 366.2；Rt = 1.622 min。

步驟 2：2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-哌啶之合成

【2320】 將 N-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-5-側氧基-戊基]胺甲酸三級丁酯(13 g，37.81 mmol)在三氟乙酸(17.25 g，151.24 mmol，11.65 mL) 中攪拌 1 h。將 TLC 用於檢查反應進展。將 50% w/v NaOH 溶液添加到混合物中，直到 pH 為 13-14。

將產物用 DCM 萃取 4 x 20mL 並將有機層合併，用 MgSO4 乾燥並蒸發。將產物溶解於水(25 mL) / MeOH (150 mL) 混合物中並添加到燒瓶中，隨後添加硼氫化鈉(1.43 g，37.81 mmol，1.34 mL)。將混合物在 Ar 下攪拌隔夜。將混合物用 1-2M HCl 酸化直到 pH 為 1-3 並靜置 30 分鐘。然後添加 NaOH 溶液，直到 pH 為 13-14 且將產物用 DCM (4 x 100 mL)萃取，將有機層合併，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由 CC (Companion combiflash；120 g SiO_2；氯仿/乙腈，其中乙腈 0 至 17%，流速=85 ml/min，Rv=7-11 cv.)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之 2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-哌啶(2.2 g，9.66 mmol，25.55%產率)。

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.61 – 1.84 (m, 4H), 2.37 (t, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H)

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z：計算值 227.1；實測值 228.2；Rt = 0.895 min。

實例 246. 細胞檢定 – SDMA 細胞內西方方案

【2321】 自 Horizon Discovery (HZGHC004894c005)獲得 HAP1 *MTAP* 同基因細胞株對，並保持在經加濕 10% CO2 組織培養箱中之 DMEM (ThermoFisher 11965) + 10% FBS (Gemini 100-500)中。SAM 協同 PRMT5 抑制劑 GSK3326595 來源於 SelleckChem，並以 10 mM DMSO 儲備液形式保存。所有測試化合物均以 10 mM DMSO 儲備液形式保存。

【2322】 在第 0 天，將 *MTAP* 完整或 *MTAP* 缺失之細胞接種在 384 孔板中，並在經加濕 5% CO2 組織培養箱中溫育 16-24 小時。在第 1 天，使用 Tecan D300e 數字分配器(n=4)將測試化合物以規定濃度分配到孔中，並將 DMSO 之體積正規化為最高級別之體積。各板均包括用規定濃度之 GSK33226595 作為板對照給予之孔。將該等化合物與細胞一起在經加濕 5% CO2 組織培養箱中溫育 24 小時。

【2323】 在第 2 天，用終濃度為 4%之甲醛固定經化合物處理之細胞。然後用

1X PBS + 0.1% Triton X-100 洗滌/透化細胞，並然後用 5%山羊血清/1X TBS 封閉。然後將經固定之細胞與初級 SDMA 抗體混合物(Cell Signaling 13222)在 4℃下溫育隔夜。

【2324】 在第 3 天，用 1X PBS + 0.1% Triton X-100 洗滌細胞，然後在室溫下將其與亦含有 DRAQ5 (LiCor 926-32211 及 VWR 10761-508)之 NIR 螢光次級抗體混合物一起溫育 1 小時。將細胞用 1X PBS + 0.1% Triton X-100 洗滌，且然後用 ddH20 再次洗滌。然後用 NIR 螢光成像儀(LiCor Odyssey)對板進行成像。

【2325】 對於資料分析，將 SDMA 訊息正規化為 DRAQ5 訊息。由來自用 1 μM GSK3326595 處理之孔之訊息確定檢定背景，並自各孔中減去。分別將資料繪製為 *MTAP* 完整及 *MTAP* 缺失細胞株之 DMSO 對照孔之%，並擬合到最大效應限制為 0 之 4 參數邏輯(4-PL)希爾方程。作為定製資料分析方案之一部分，使用 GraphPad Prism 或 Dotmatics Studies 5.4 中之默認 IC50 擬合程序執行擬合。

【2326】 在該實驗中獲得之資料列於表 1 之第 4-6 列中。

實例 247. 活力檢定方案

【2327】 自 Horizon Discovery (HZGHC004894c005)獲得 HAP1 *MTAP* 同基因細胞株對，並保持在經加濕 5%或 10% CO2 組織培養箱中之 DMEM (ThermoFisher 11965) + 10% FBS (Gemini 100-500)中。所有測試化合物均以 10 mM DMSO 儲備液形式保存。

【2328】 在第 0 天，將 *MTAP* 完整及 *MTAP* 缺失之細胞接種在 96 孔板中，並在經加濕 5%或 10% CO2 組織培養箱中溫育 16-24 小時。在第 1 天，使用 Tecan D300e 數字分配器(n=3)將測試化合物以規定濃度分配到孔中，並將 DMSO 之體積正規化為最高級別之體積(0.2%)。將經化合物處理之板在經加濕 5%或 10% CO2 組織培養箱中溫育 7 天。

【2329】 在第 7 天，將板自組織培養箱中取出並使其平衡至室溫。然後將½體

積之 CellTiter-Glo 發光細胞活力檢定試劑(Promega G7572)添加到各孔中，或者自各孔中去除培養基並添加 CellTiter-Glo 2.0 細胞活力檢定試劑(Promega G9241)於 1X PBS 中之 1:3 稀釋液。添加十分鐘後，發光訊息由 Envision 讀板器偵測。分別將資料繪製為 *MTAP* 完整及 *MTAP* 缺失細胞株之 DMSO 對照孔之%，並擬合到最大效應限制為 0 之 4 參數邏輯(4-PL)希爾方程。作為定製資料分析方案之一部分，使用 GraphPad Prism 或 Dotmatics Studies 5.4 中之默認 IC50 擬合程序執行擬合。

【2330】　在該實驗中獲得之資料列於表 1 之第 8 列中。

實例 248.　組合活力檢定方案

【2331】　可以藉由在 MTAP 缺失之 SW1573 親本細胞株中重構 MTAP 基因表現或藉由引入空對照載體來生成 SW1573 *MTAP* 等基因細胞株對。細胞株可以在經加濕 5% CO2 組織培養箱中保存在 DMEM + 10% FBS 中。所有測試化合物可以均以 10 mM DMSO 儲備液形式保存。

【2332】　在第 0 天，可以將 *MTAP* 完整及 *MTAP* 缺失之細胞接種在 384 孔板中，並在經加濕 5% CO2 組織培養箱中溫育 16-24 小時。在第 1 天，可以將測試化合物以規定濃度(n=2)分配到孔中，且可以將 DMSO 之體積正規化為最高級別之體積。可以將經化合物處理之板在經加濕 5% CO2 組織培養箱中溫育 7 天。

【2333】　在第 7 天，可以將板自組織培養箱中取出並使其平衡至室溫。可以藉由添加 CellTiter-Glo 試劑來評估相對活力，且可以使用 4 參數擬合非線性迴歸模型(GraphPad Prism)將資料繪製為各細胞株中各化合物之 DMSO 對照%。協同作用可以根據 HSA 模型藉由 Combenefit 軟體包(版本 2.021)確定。

PRMT5 抑制劑及 MAT2A 抑制劑代表 MTAP 缺失腫瘤之潛在臨床組合

【2334】　Marjon 等人(Cell Reports 2016)及 Kalev 等人(Cancer Cell 2021)將 MAT2A 確定為 MTAP 缺失腫瘤之治療靶點。可以評估 MAT2A 抑制劑與選擇性

靶向 MTAP 無效細胞中之 PRMT5 之抑制劑的組合，以確定該組合是否會提供合理治療策略。在 MTAP 無效 SW1573 癌細胞株中進行之 7 天活力檢定中，MAT2A 抑制劑(*例如* AG-270)與示範性 MTAP ^{無效}選擇性 PRMT5 抑制劑之組合可以證明細胞活力缺陷增強。

PRMT5 抑制劑及 MAPK 或 KRASG12C 抑制劑代表 MTAP 缺失、KRAS 突變腫瘤之潛在臨床組合

【2335】 MTAP 缺失可與 KRAS 基因(*例如* KRASG12C)突變同時發生。存在靶向 KRAS 或 MAPK 通路其他成員(例如，MAPK3、MAPK1、MEK1 及 MEK2)之療法。可以評估此等抑制劑與選擇性靶向 MTAP 無效細胞中之 PRMT5 之抑制劑的組合，以確定該組合是否會提供治療策略。

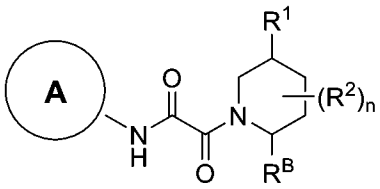
【2336】 在 MTAP 無效 SW1573 癌細胞株中進行之 7 天活力檢定中，KRASG12C 抑制劑(*例如* AMG-510)與示範性 MTAP ^{無效}選擇性 PRMT5 抑制劑之組合可以證明細胞活力缺陷增強。

【2337】 在 MTAP 無效 SW1573 癌細胞株中進行之 7 天活力檢定中，MAPK1/MAPK3 抑制劑(*例如*優立替尼(ulixertinib)及 SCH772984)與示範性 MTAP ^{無效}選擇性 PRMT5 抑制劑之組合可以證明細胞活力缺陷增強。

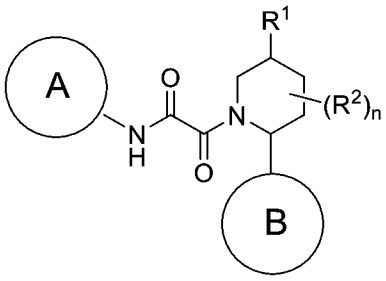
【2338】 在 MTAP 無效 SW1573 癌細胞株中進行之 7 天活力檢定中，MEK 抑制劑(*例如*曲美替尼(trametinib))與示範性 MTAP ^{無效}選擇性 PRMT5 抑制劑之組合可以證明細胞活力缺陷增強。

所選實施例

【2339】 實施例 1. 一種式(A)或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



式(A)；



式(I)；

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

R^B 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

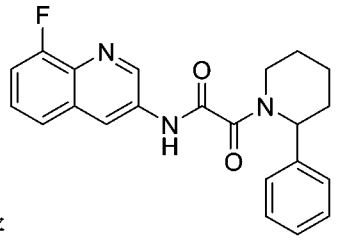
各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為：

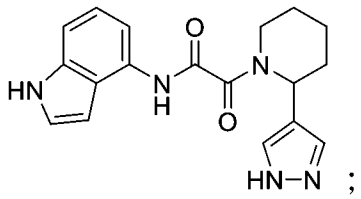
(i) 當該化合物為式(A)化合物時，環 A 係經由 2 個碳原子與 5 員雜芳基稠合之 3-吡啶；且

(ii) 該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



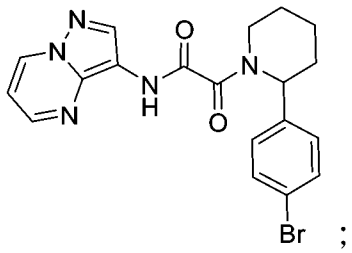
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺



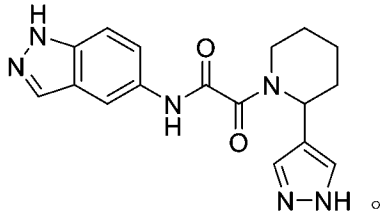
；

c. 2-(2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙醯胺



；

d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺



。

【2340】 實施例 2. 如實施例 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(A)化合物。

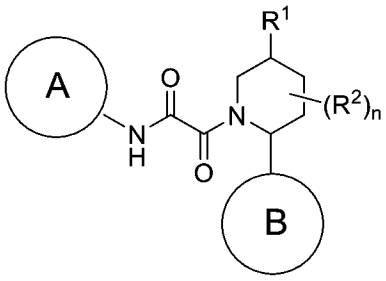
【2341】 實施例 3. 如實施例 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^B 係經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之–C_1-C_6 烷基：=O、–F、–Cl、–OH–、–OMe、–NH_2 及–CN。

【2342】 實施例 4. 如實施例 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^B 係未經取代之–C_1-C_6 烷基。

【2343】 實施例 5. 如實施例 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^B 選自–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr 及–^{t}Bu。

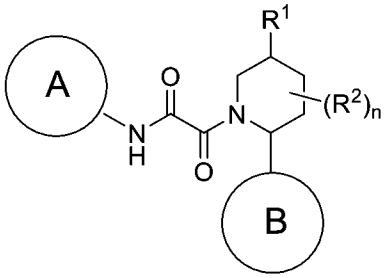
【2344】 實施例 6. 如實施例 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^B 選自–Me、–Et、–^{i}Pr 及–^{t}Bu。

【2345】 實施例 7. 如實施例 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(I)化合物：



式(I)。

【2346】　實施例 8. 一種式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10}碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

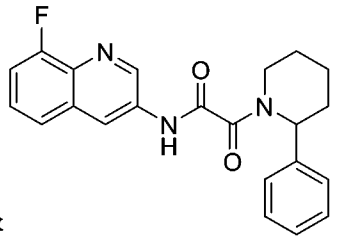
各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基

烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*，連同結構 I 之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1}及 R^{a2}獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6烷基、–C_1–C_6雜烷基、–C_1–C_6鹵烷基、–C_3–C_9環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

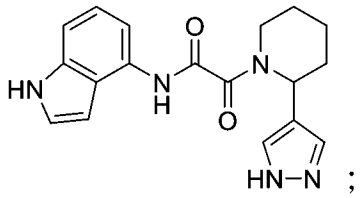
n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：



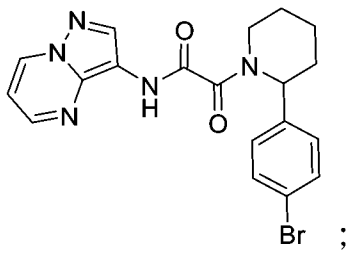
a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 哚-4-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



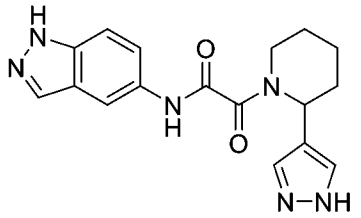
；

c. 2-(2-(4-溴 苯 基)哌 啶-1-基)-2-側 氧 基-N-(吡 唑 并[1,5-a]嘧 啶-3-基)乙 醯 胺



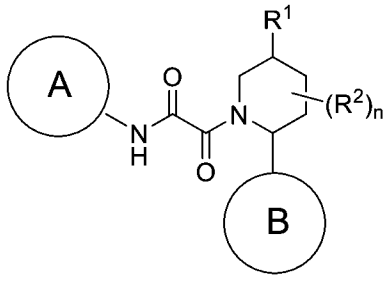
；

d. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 唑-5-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



。

【2347】 實施例 9. 一種式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指稠合系統中之總原子數；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2 之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*，連同結構 I 之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1} 及 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨

立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為該化合物不係：

a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺；

b. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲哚-4-基)-2-側氧基乙醯胺；

c. 2-(4-甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-7-基)乙醯胺；

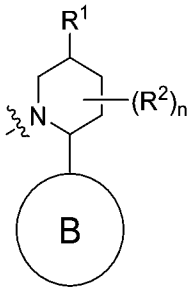
d. 2-(2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-側氧基乙醯胺。

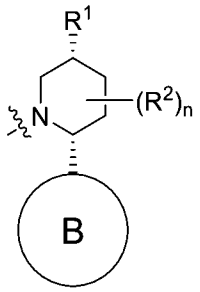
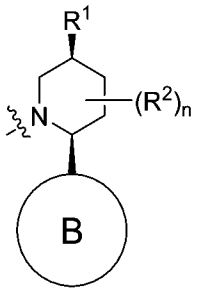
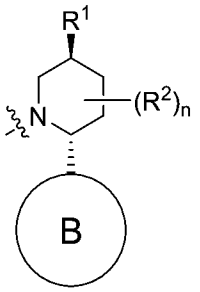
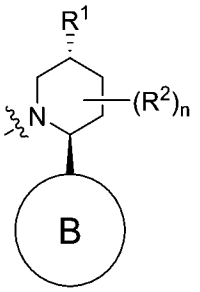
【2348】　實施例 10. 如實施例 1-6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 不係 H 且 R^B 及 R^1 係呈*反式*相對組態。

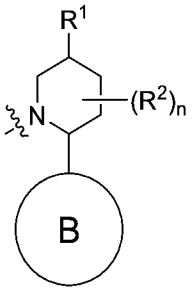
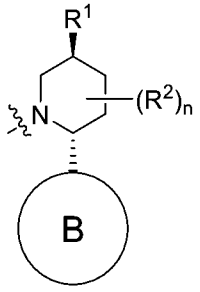
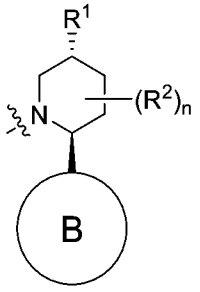
【2349】　實施例 11. 如實施例 1-6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 不係 H 且 R^B 及 R^1 係呈*順式*相對組態。

【2350】　實施例 12. 如實施例 1 及 7-9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 不係 H 且環 B 及 R^1 係呈*反式*相對組態。

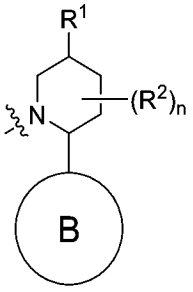
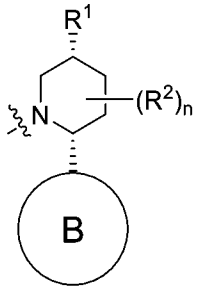
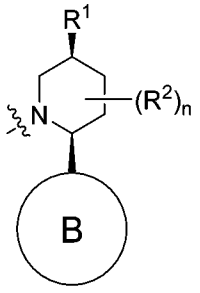
【2351】　實施例 13. 如實施例 1 及 7-9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 不係 H 且環 B 及 R^1 係呈*順式*相對組態。

【2352】　實施例 14. 如實施例 1 及 7-9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中表示為  之部分選自由以下組成之群：


、 
、 
及 
。

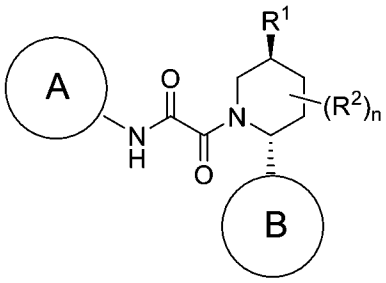
【2353】 實施例 15. 如實施例 1 及 7-9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  表示為  及  之部分選自由以下組成之群：

。

【2354】 實施例 16. 如實施例 1 及 7-9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  表示為  及  之部分選自由以下組成之群：

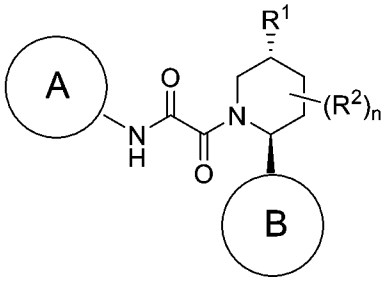
。

【2355】 實施例 17. 如實施例 15 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ia)化合物：



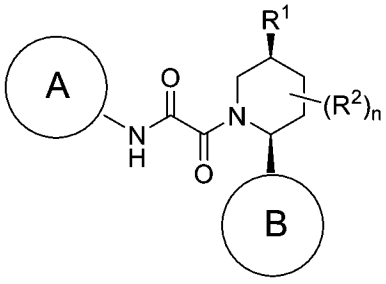
式(Ia)。

【2356】 實施例 18. 如實施例 15 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ib)化合物：



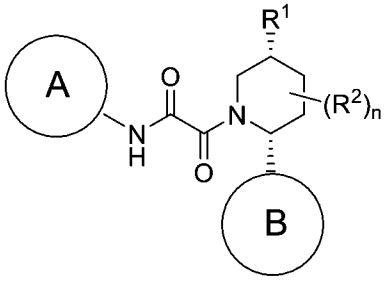
式(Ib)。

【2357】 實施例 19. 如實施例 16 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ic)化合物：



式(Ic)。

【2358】 實施例 20. 如實施例 16 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Id)化合物：



式(Id)。

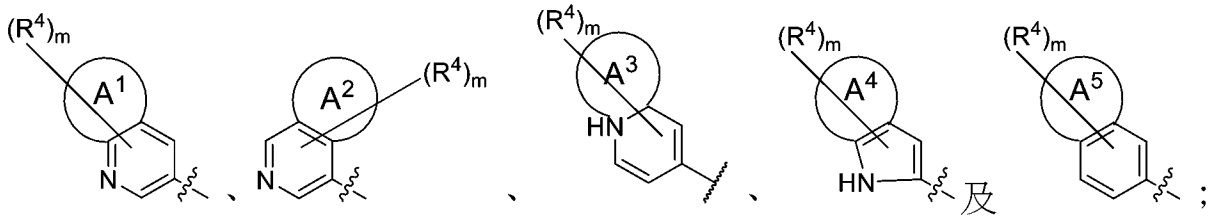
【2359】 實施例 21. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係含有至少一個氮原子之稠合雙環 8-10 員雜芳基環，其在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中該 8-10 員係指稠合系統中之

總原子數；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–$OC(=O)N(R^{a4})_2$、–$S(=O)R^{a4}$、–$S(=O)_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、–$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a4})_2$；且

各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【2360】　實施例 22. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：



、、、及；

其中

環 A^1、A^2 及 A^4 各自獨立地係 4-6 員碳環基、4-6 員雜環基、5-6 員雜芳基或苯基；

各環 A^3 獨立地係 4-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該雜環基及雜芳基含有至少一個氮原子

各環 A^5 獨立地係 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基含有至少一個氮原子；

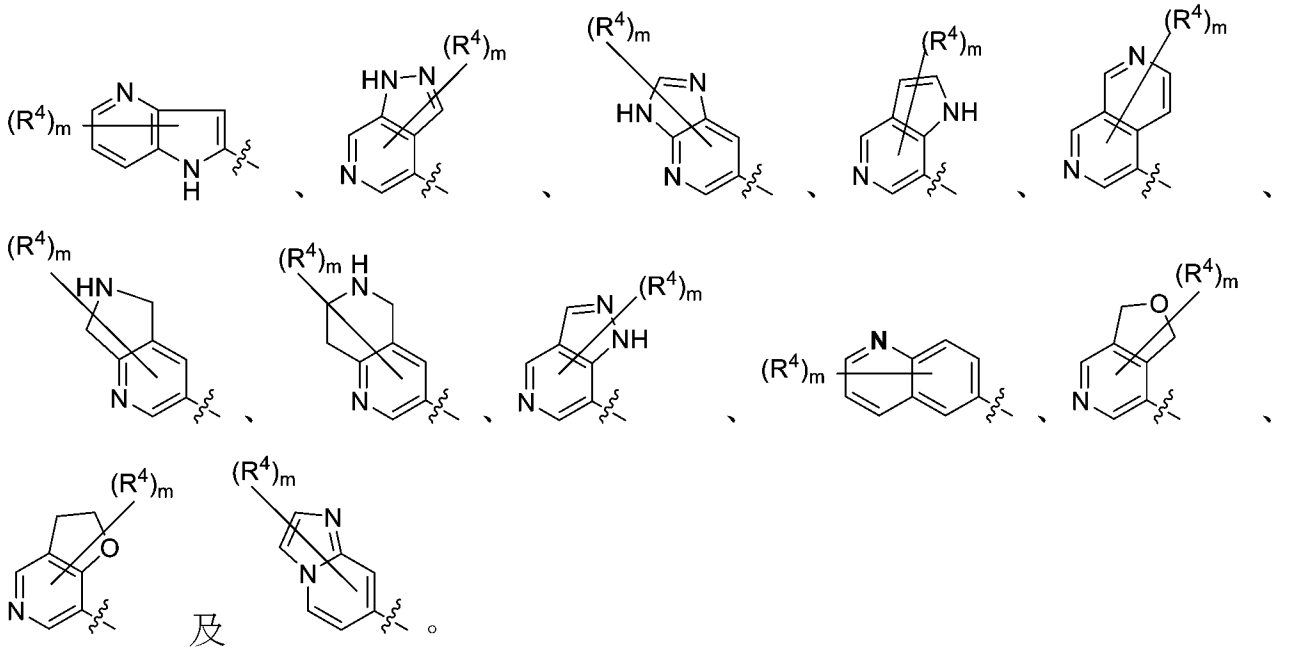
各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、$–C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、$–OC(=O)N(R^{a4})_2$、$–S(=O)R^{a4}$、$–S(=O)_2R^{a4}$、$–SR^{a4}$、$–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、$–NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 及 $–S(=O)_2N(R^{a4})_2$；

各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、$C_6–C_{10}$ 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、$–OR^b$、$–N(R^b)_2$、$–C(=O)R^b$、$–C(=O)OR^b$、$–NR^bC(=O)R^b$、$–NR^bC(=O)OR^b$、$–C(=O)N(R^b)_2$、$–OC(=O)N(R^b)_2$、$–S(=O)R^b$、$–S(=O)_2R^b$、$–SR^b$、$–S(=O)(=NR^b)R^b$、$–NR^bS(=O)_2R^b$ 及 $–S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$ 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、$–^i$Pr、$–^n$Bu、$–^t$Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 $C_3–C_9$ 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；

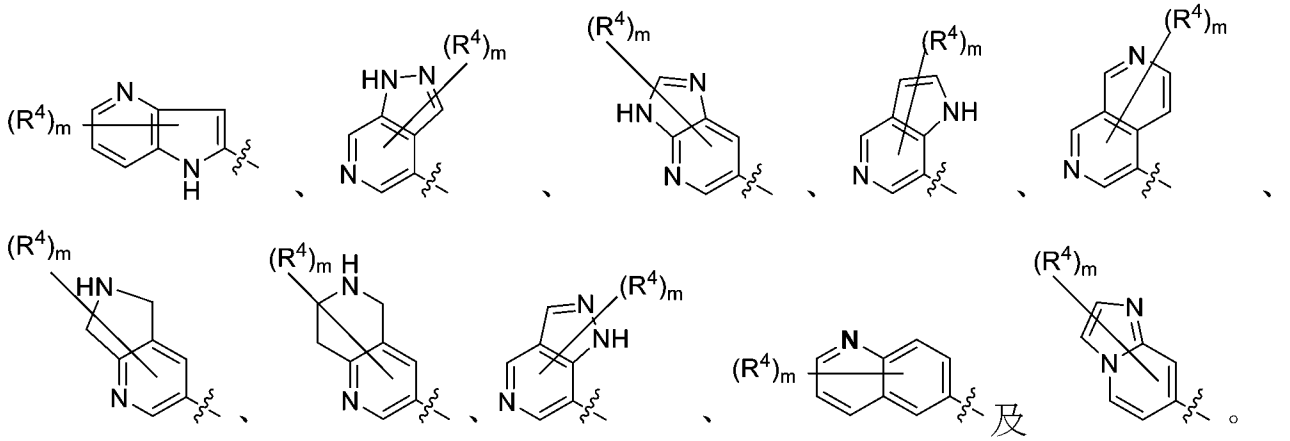
且

m 係 0、1、2 或 3。

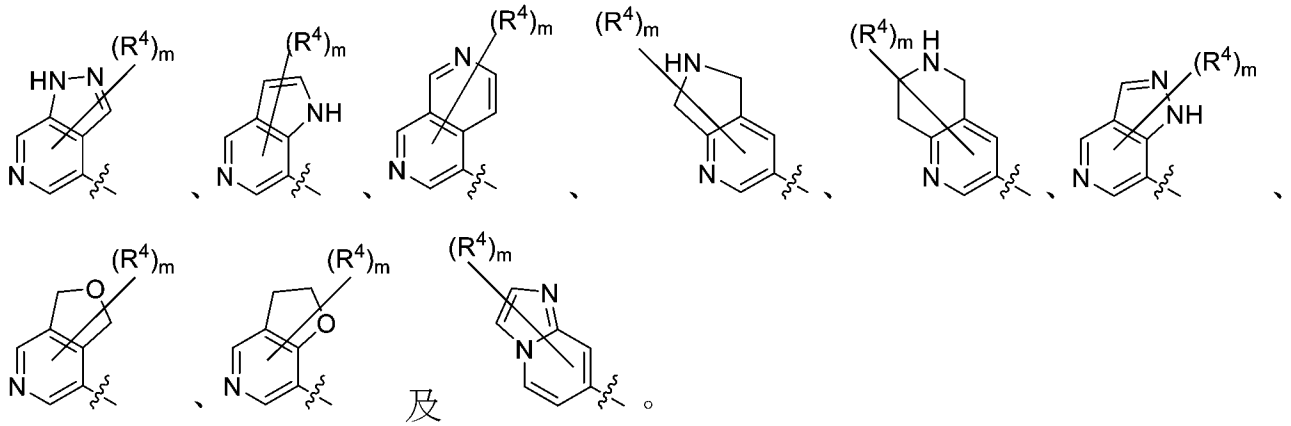
【2361】　實施例 23. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：



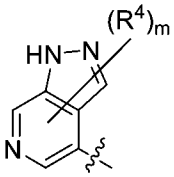
【2362】　實施例 24. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：



【2363】　實施例 25. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

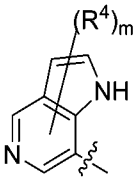


【2364】 實施例 26. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環



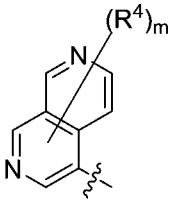
A 係 。

【2365】 實施例 27. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環



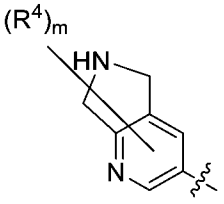
A 係 。

【2366】 實施例 28. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環



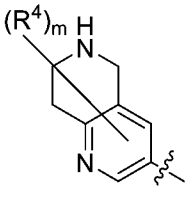
A 係 。

【2367】 實施例 29. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

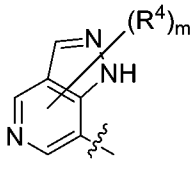


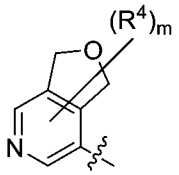
A 係 。

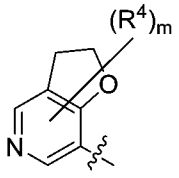
【2368】 實施例 30. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

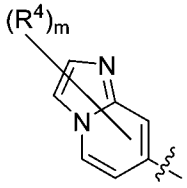


A 係 。

【2369】 實施例 31. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2370】 實施例 32. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2371】 實施例 33. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2372】 實施例 34. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2373】 實施例 35. 如實施例 21 至 34 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 0 或 1。

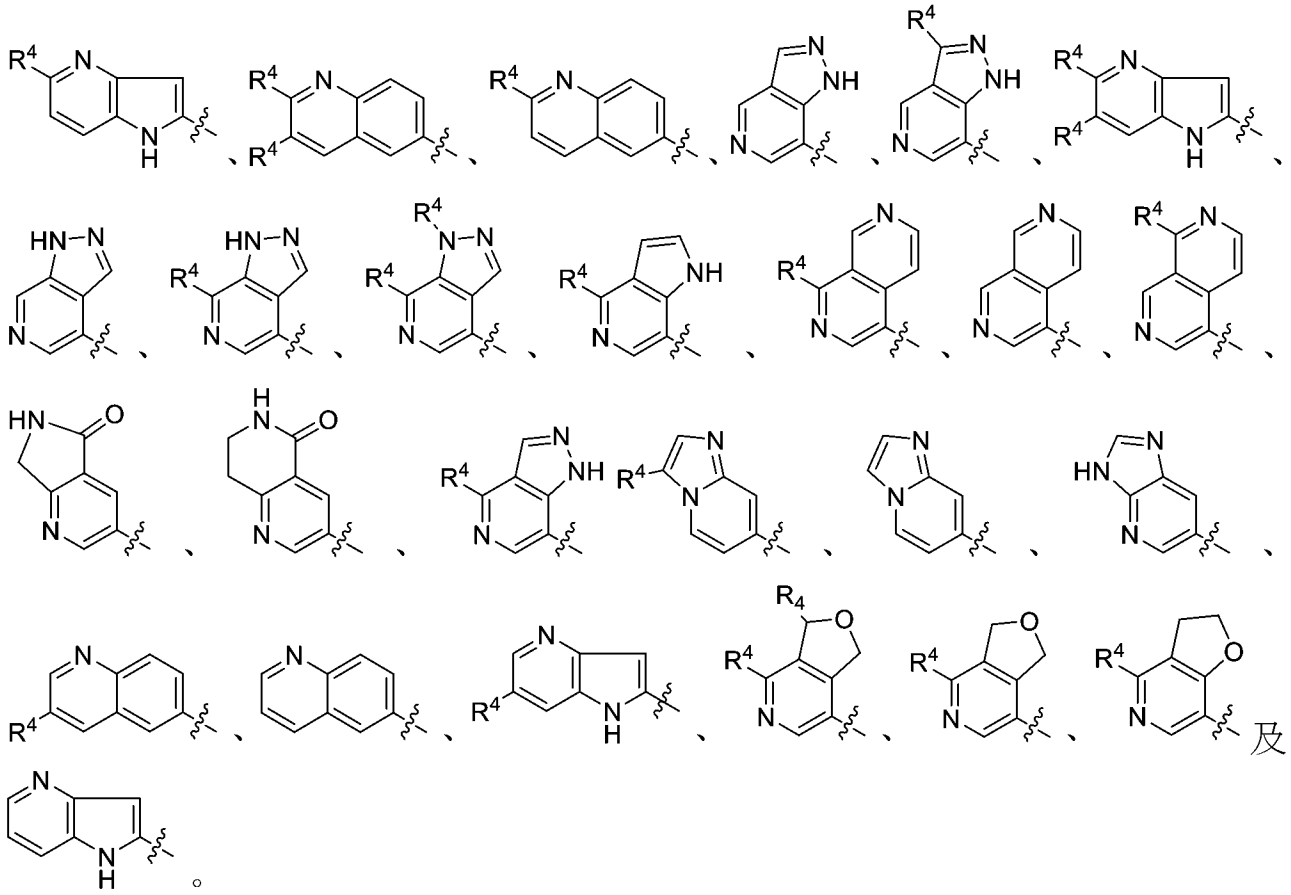
【2374】 實施例 36. 如實施例 35 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 0。

【2375】 實施例 37. 如實施例 35 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 1。

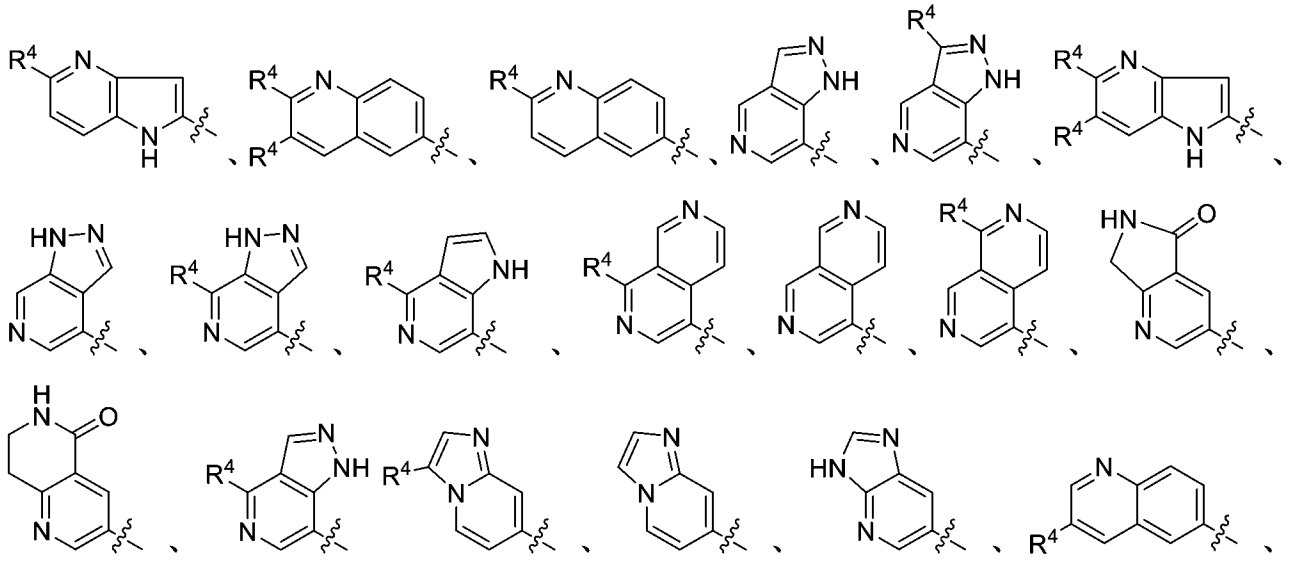
【2376】 實施例 38. 如實施例 21 至 34 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 2。

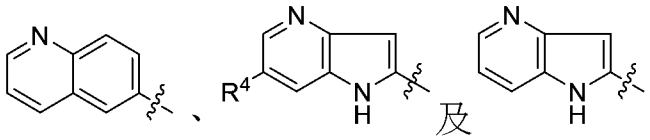
【2377】 實施例 39. 如實施例 21 至 34 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 3。

【2378】 實施例 40. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

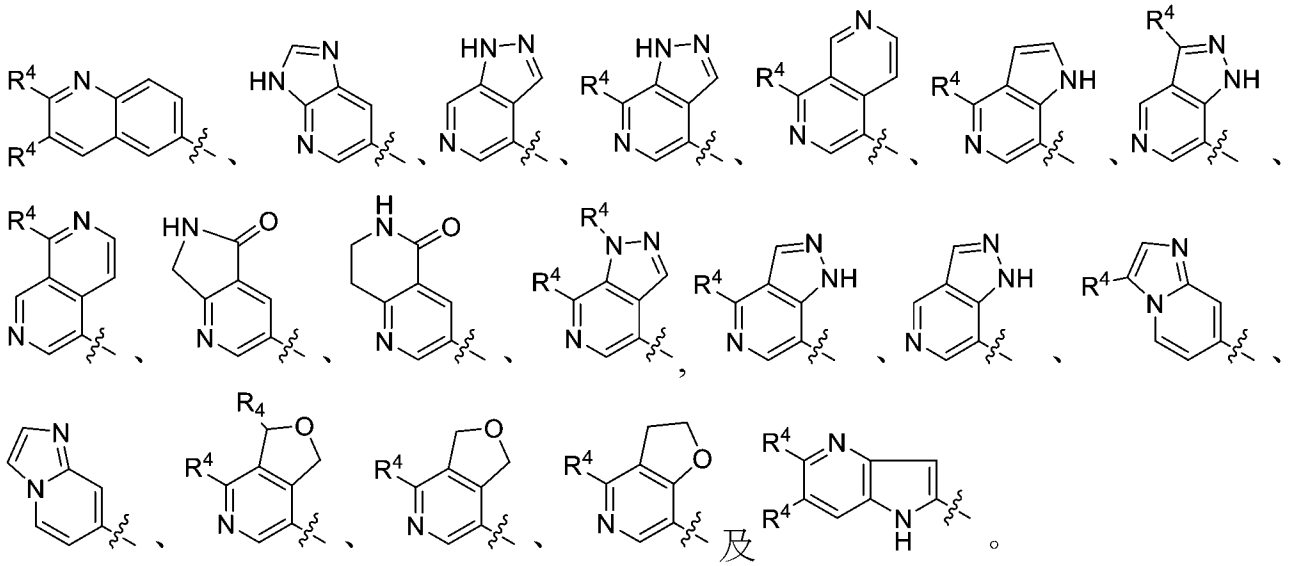


【2379】 實施例 41. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

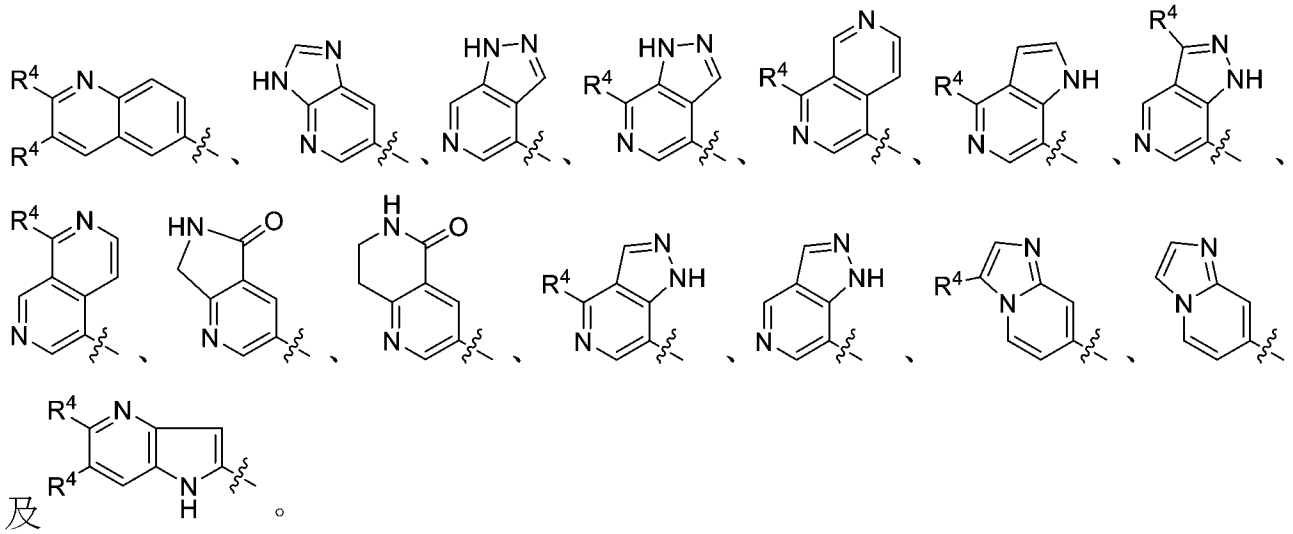




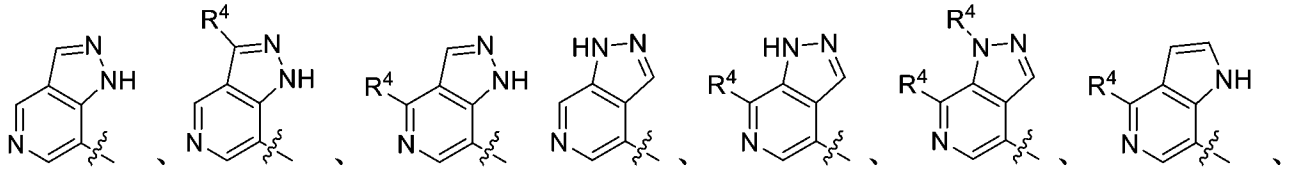
【2380】　實施例 42. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

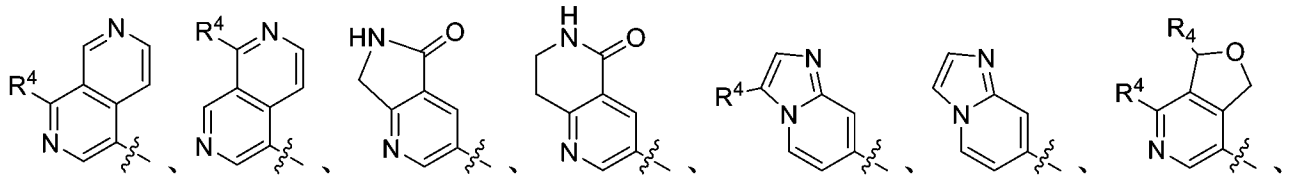


【2381】　實施例 43. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

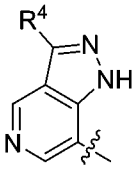


【2382】　實施例 44. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

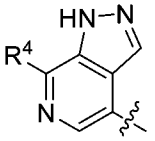



及 。

【2383】 實施例 45. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環


A 係 。

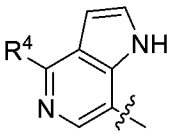
【2384】 實施例 46. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環


A 係 。

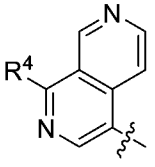
【2385】 實施例 47. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

A 係 。

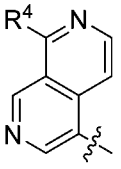
【2386】 實施例 48. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

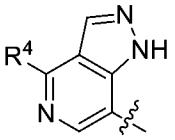

A 係 。

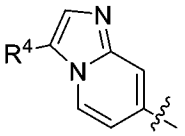
【2387】 實施例 49. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

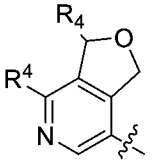

A 係 。

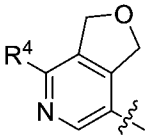
【2388】 實施例 50. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

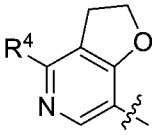

A 係 。

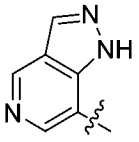
【2389】 實施例 51. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

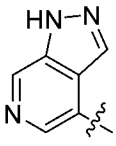
【2390】 實施例 52. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2391】 實施例 53. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

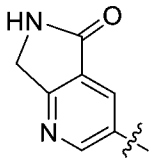
【2392】 實施例 54. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

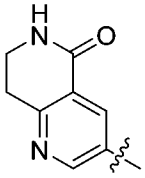
【2393】 實施例 55. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

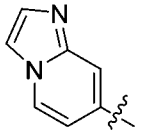
【2394】 實施例 56. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2395】 實施例 57. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2396】 實施例 58. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

A 係  。

【2397】 實施例 59. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2398】 實施例 60. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2399】 實施例 61. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$及–$OC(=O)N(R^{a4})_2$。

【2400】 實施例 62. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、–OR^{a4} 及–$N(R^{a4})_2$。

【2401】 實施例 63. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–C_1–C_6 烷基及–$N(R^{a4})_2$。

【2402】 實施例 64. 如實施例 21 至 55 及 61 至 63 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H 及 C_1–C_6 烷基。

【2403】 實施例 65. 如實施例 21 至 55 及 61 至 63 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a4} 係 H。

【2404】 實施例 66. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–Me、–Et、–^{i}Pr、–^{t}Bu、–NH_2、–$NHCH_3$及–$NH(CH_3)_2$。

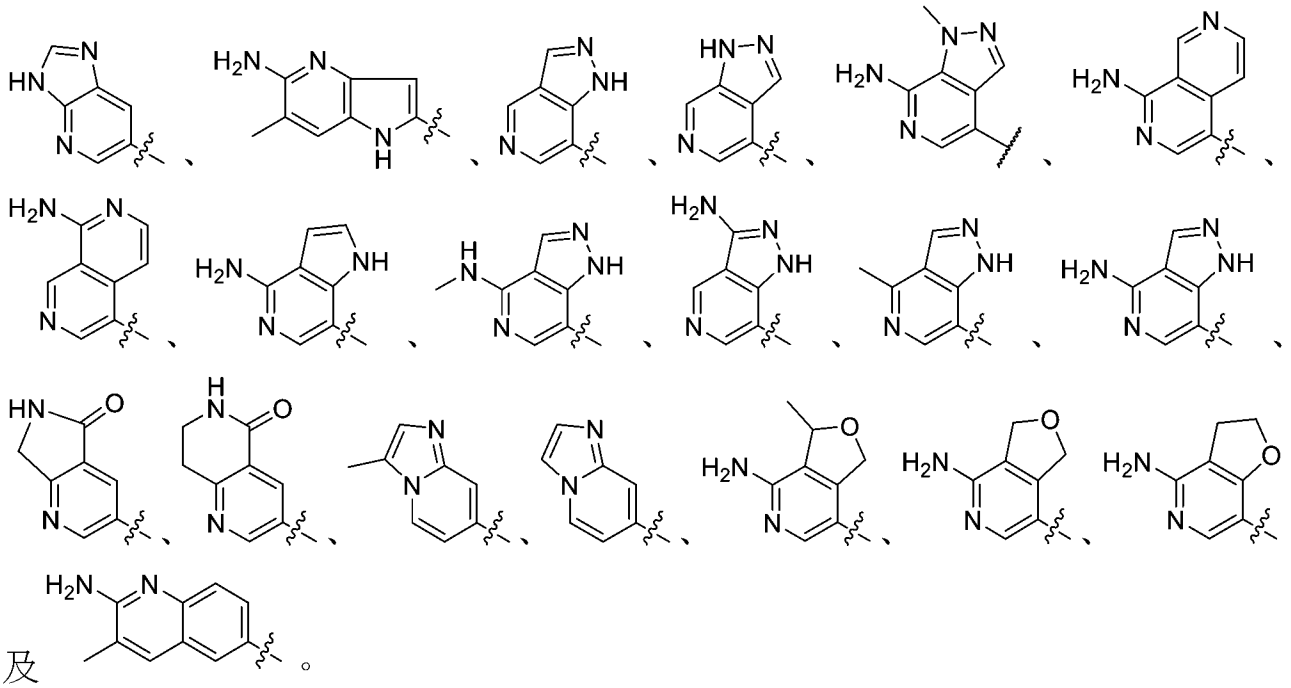
【2405】 實施例 67. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係–$NHCH_3$、–NH_2或–Me。

【2406】 實施例 68. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係–NH_2或–Me。

【2407】 實施例 69. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係–NH_2。

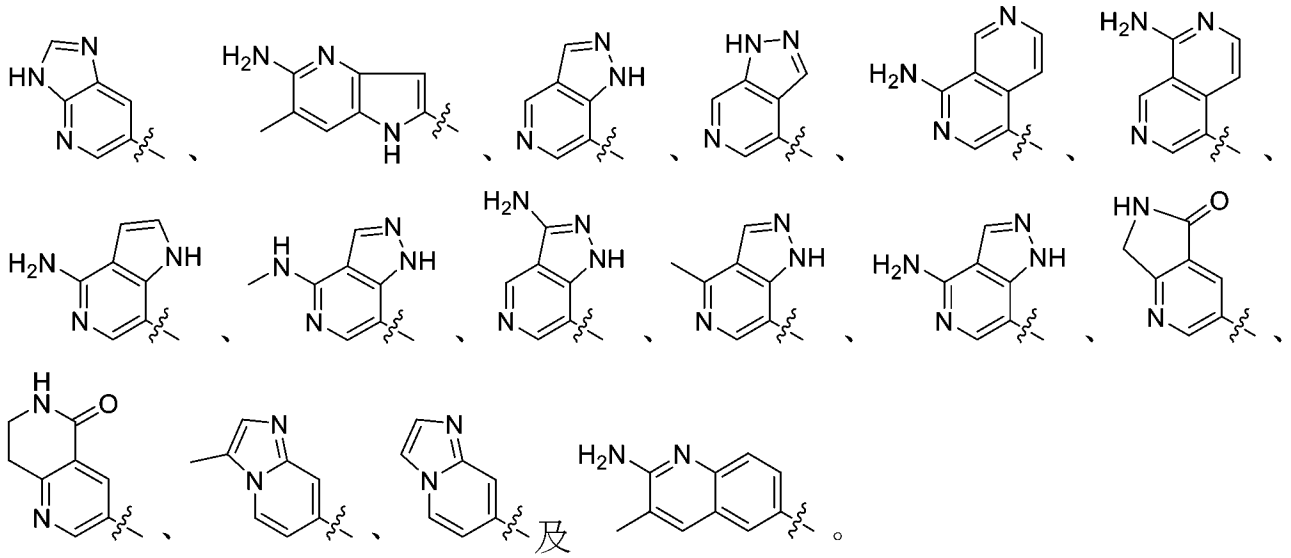
【2408】 實施例 70. 如實施例 21 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 係–Me。

【2409】 實施例 71. 如實施例 1 至 70 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

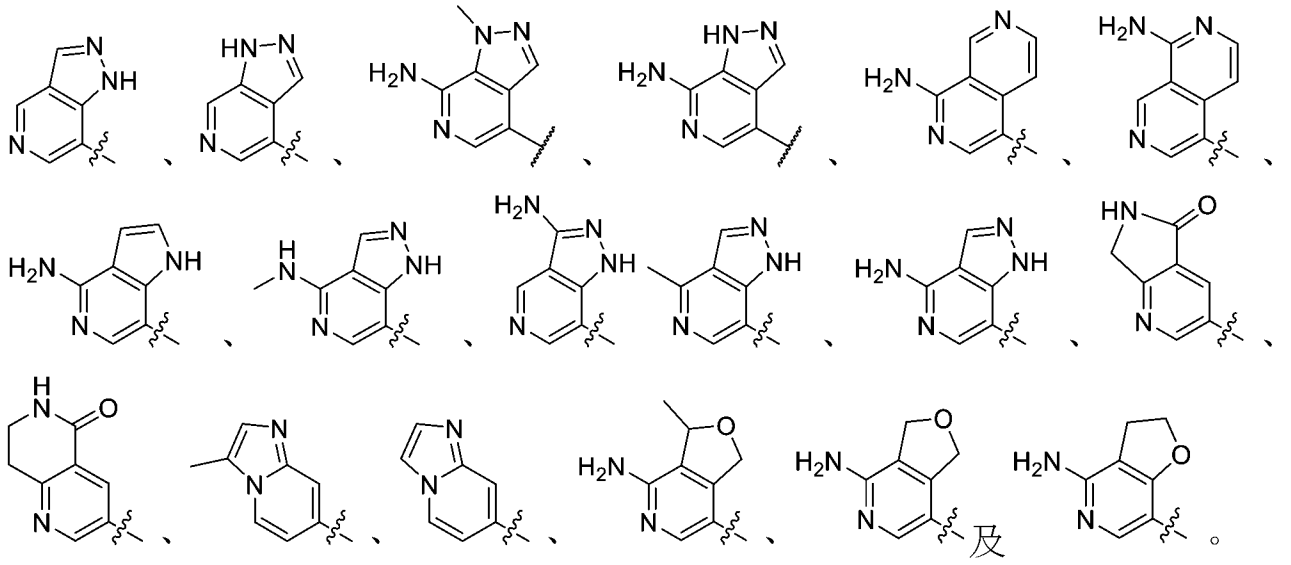

及

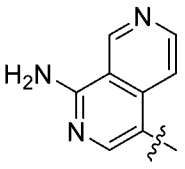
。

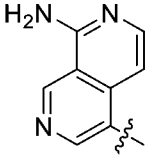
【2410】 實施例 72. 如實施例 1 至 70 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：



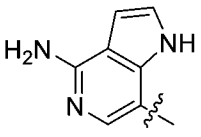
【2411】 實施例 73. 如實施例 1 至 70 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

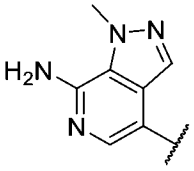


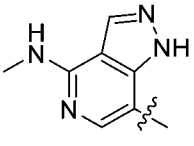
【2412】 實施例 74. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

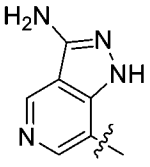
【2413】 實施例 75. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

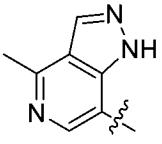
【2414】 實施例 76. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

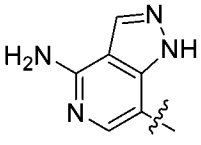
A 係  。

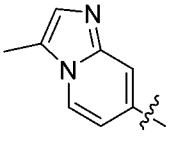
【2415】 實施例 77. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

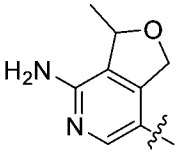
【2416】 實施例 78. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

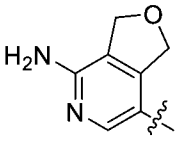
【2417】 實施例 79. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

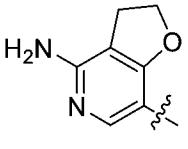
【2418】 實施例 80. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2419】 實施例 81. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2420】 實施例 82. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2421】 實施例 83. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係  。

【2422】　實施例 84. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2423】　實施例 85. 如實施例 21 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A 係  。

【2424】　實施例 86. 如實施例 1 至 85 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基(*例如*–F、–Cl)、–CN、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、5 員雜芳基(*例如*吡唑基)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–CH_2OH)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、–OR^{a1} (*例如*–OH、––OCH_3、–$OCHF_2$)、–$N(R^{a1})_2$ 及–$C(=O)N(R^{a1})_2$ (*例如*–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)NHCH_3$)。

【2425】　實施例 87. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a1} 獨立地選自由以下組成之群：H 及–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr,–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。

【2426】　實施例 88. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me 及–Et。

【2427】　實施例 89. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：–H 及–Me。

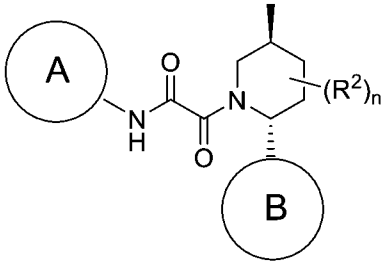
【2428】　實施例 90. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係–Me。

【2429】　實施例 91. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係–H。

【2430】　實施例 92. 如實施例 1 至 86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

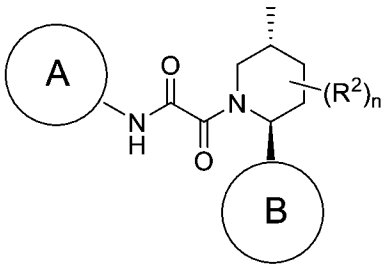
之鹽，其中 R^1 係–Et。

【2431】　實施例 93. 如實施例 1、7-9、12、14、15、17 及 21-90 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ia1)化合物：



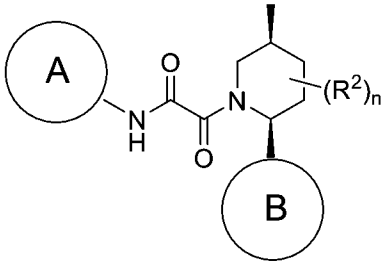
式(Ia1)。

【2432】　實施例 94. 如實施例 1、7-9、12、14、15、18 及 21-90 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ib1)化合物：



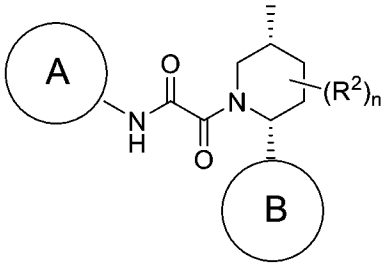
式(Ib1)。

【2433】　實施例 95. 如實施例 1、7-9、12、14、15、16、19 及 21-90 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ic1)化合物：



式(Ic1)。

【2434】　實施例 96. 如實施例 1、7-9、12、14、15、16 及 20-90 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Id1)化合物：



式(Id1)。

【2435】　實施例 97. 如實施例 1 至 96 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中 n 係 0 或 1。

【2436】　實施例 98. 如實施例 1 至 96 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 0。

【2437】　實施例 99. 如實施例 1 至 96 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 1。

【2438】　實施例 100. 如實施例 1 至 96 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 2。

【2439】　實施例 101. 如實施例 1 至 96 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 係 3。

【2440】　實施例 102. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ –$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$、–$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、–$S(=O)R^{a2}$、–$S(=O)_2R^{a2}$、–SR^{a2}、–$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、–$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a2})_2$。

【2441】　實施例 103. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)、3-6 員雜環基(*例如*氧呾基、四氫呋喃基)、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)OR^{a2}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a2}$、–$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、–$C(=O)N(R^{a2})_2$、–$OC(=O)N(R^{a2})_2$。

【2442】　實施例 104. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)、3-6 員雜環基(*例*

*如*氧咀基、四氫呋喃基)、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$及–$C(=O)N(R^{a2})_2$。

【2443】 實施例 105. 如實施例 1 至 97 及 99 至 104 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a2} 獨立地選自由以下組成之群：H 及–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr,–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)。

【2444】 實施例 106. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)、–C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基)、–C_1–C_6鹵烷氧基(*例如*–OCF_3、–$OCHF_2$)、—OCH_3、–C(=O)H、–C(=O)NHOH 及–$C(=O)NH_2$。

【2445】 實施例 107. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)、–C_3–C_9環烷基(*例如*環丙基、環丁基)及—OCH_3。

【2446】 實施例 108. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)及—OCH_3。

【2447】 實施例 109. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)及—OCH_3。

【2448】 實施例 110. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–F、–Me、–CF_3 及—OCH_3。

【2449】 實施例 111. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 選自由以下組成之群：–Me、–Et、–^{t}Bu、–CF_3、環丁基及—OCH_3。

【2450】 實施例 112. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係–F。

【2451】 實施例 113. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係–Me。

【2452】 實施例 114. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係–CF_3。

【2453】 實施例 115. 如實施例 1 至 97 及 99 至 101 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係—OCH_3。

【2454】 實施例 116. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基，其中該芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【2455】 實施例 117. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘基、C_3-C_7 單環環烷基、3-7 員單環雜環基、5-6 員單環雜芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2456】 實施例 118. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其中該芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【2457】 實施例 119. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、

噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2458】　實施例 120. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基)，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2459】　實施例 121. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四

氫呋喃基、四氫哌喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、苯基、萘基、吡啶基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2460】　實施例 122. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、四氫哌喃基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、苯基、萘基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[d]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2461】　實施例 123. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、苯基、萘基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[d]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2462】　實施例 124. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑

并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2463】　實施例 125. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2464】　實施例 126. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-

基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2465】　實施例 127. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基及苯并[*d*]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2466】　實施例 128. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_3-C_7 單環環烷基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2467】　實施例 129. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2468】　實施例 130. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環丙基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2469】　實施例 131. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中環 B 係環丁基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2470】　實施例 132. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環戊基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2471】　實施例 133. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環己基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2472】　實施例 134. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 或其氧化形式之雜原子之 3-7 員單環雜環基，其中該雜環基在任一可用位置處視情況經取代。

【2473】　實施例 135. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃基及四氫哌喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2474】　實施例 136. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基及四氫哌喃-4-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2475】　實施例 137. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫呋喃基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2476】　實施例 138. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫呋喃-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2477】　實施例 139. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2478】　實施例 140. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-2-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2479】　實施例 141. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2480】　實施例 142. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2481】　實施例 143. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-6 員單環雜芳基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2482】　實施例 144. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基、噁唑基及吡啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2483】　實施例 145. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2484】　實施例 146. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2485】　實施例 147. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2486】　實施例 148. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2487】　實施例 149. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噻吩基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2488】　實施例 150. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噻吩-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2489】　實施例 151. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噁唑基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2490】　實施例 152. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中環 B 係噁唑-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2491】　實施例 153. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2492】　實施例 154. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶-3-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2493】　實施例 155. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2494】　實施例 156. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代。

【2495】　實施例 157. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2496】　實施例 158. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_6–C_{10} 芳基(*例如*萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基)，其中該芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【2497】　實施例 159. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2498】 實施例 160. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2499】 實施例 161. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘基或苯基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2500】 實施例 162. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2501】 實施例 163. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：萘-1-基及萘-2-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2502】 實施例 164. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘-2-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2503】 實施例 165. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2504】 實施例 166. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫喹啉-6-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2505】 實施例 167. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2506】　實施例 168. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2507】　實施例 169. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2508】　實施例 170. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2509】　實施例 171. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2510】　實施例 172. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 8-10 員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【2511】　實施例 173. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2512】　實施例 174. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2513】　實施例 175. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2514】　實施例 176. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2515】　實施例 177. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2516】　實施例 178. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2517】　實施例 179. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【2518】　實施例 180. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2519】　實施例 181. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2520】　實施例 182. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑-4-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2521】　實施例 183. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2522】　實施例 184. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑-6-基。

【2523】　實施例 185. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2524】　實施例 186. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2525】　實施例 187. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉-6-基。

【2526】　實施例 188. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉-7-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2527】　實施例 189. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係異喹啉基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2528】　實施例 190. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係異喹啉-6-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2529】　實施例 191. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯并[*d*]噻唑基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2530】　實施例 192. 如實施例 1 至 115 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯并[*d*]噻唑-5-基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【2531】　實施例 193. 如實施例 1 至 192 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–CN、鹵基、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$C(=O)R^{a3}$、–$C(=O)OR^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、–$C(=O)N(R^{a3})_2$、–$OC(=O)R^{a3}$、–$OC(=O)N(R^{a3})_2$、–$S(=O)R^{a3}$、–$S(=O)_2R^{a3}$、–SR^{a3}、–$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、–$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a3})_2$，其中 R^3 之各烷基、環烷基、雜烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–C_1–C_6 烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、–OH、=O、鹵基、–OC_1-C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C(=O)C_1-C_6 烷基、–N(C_1-C_6 烷基)$_2$、–C_1–C_6 雜烷基及–NHC(=O)C_1-C_6 烷基，其中該–C_1–C_6 烷基之一或多個氫可經氘置換)；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視

情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$ 及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【2532】　實施例 194. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基，其中該芳基及雜芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2533】　實施例 195. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘基、C_3-C_7 單環環烷基、3-7 員單環雜環基、5-6 員單環雜芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2534】　實施例 196. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其中該芳基及雜芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2535】　實施例 197. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉

基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2536】　實施例 198. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、氧呾基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吖呾基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2537】　實施例 199. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、苯基、萘基、吡啶基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2538】　實施例 200. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、四氫哌喃基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、苯基、萘基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[d]噻唑基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2539】　實施例 201. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、苯基、萘基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[d]噻唑基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2540】　實施例 202. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2541】　實施例 203. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2542】　實施例 204. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧呾-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-1-基、萘-2-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-

b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2543】　實施例 205. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、2H-吲唑-6-基、1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2544】　實施例 206. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2545】　實施例 207. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基及苯并[*d*]噻唑-5-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2546】　實施例 208. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_3-C_7 單環環烷基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2547】 實施例 209. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2548】 實施例 210. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環丙基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2549】 實施例 211. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環丁基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2550】 實施例 212. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環戊基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2551】 實施例 213. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係環己基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2552】 實施例 214. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 或其氧化形式之雜原子之 3-7 員單環雜環基，其中該雜環基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2553】 實施例 215. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃基及四氫哌喃基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2554】 實施例 216. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基及四氫哌喃-4-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2555】 實施例 217. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫呋喃基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2556】 實施例 218. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫呋喃-3-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2557】　實施例 219. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2558】　實施例 220. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-2-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2559】　實施例 221. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-3-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2560】　實施例 222. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係四氫哌喃-4-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2561】　實施例 223. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-6 員單環雜芳基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2562】　實施例 224. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基、噁唑基及吡啶基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2563】　實施例 225. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2564】　實施例 226. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2565】　實施例 227. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2566】　實施例 228. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡唑-3-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2567】　實施例 229. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環 B 係噻吩基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2568】　實施例 230. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噻吩-3-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2569】　實施例 231. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噁唑基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2570】　實施例 232. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係噁唑-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2571】　實施例 233. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2572】　實施例 234. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶-3-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2573】　實施例 235. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係吡啶-4-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2574】　實施例 236. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_6–C_{10} 芳基(*例如*萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基)，其中該芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2575】　實施例 237. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基)，其中該芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2576】　實施例 238. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋

喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2577】 實施例 239. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘基或苯基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2578】 實施例 240. 如實施例 193 之化合物，其中環 B 係萘基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2579】 實施例 241. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：萘-1-基及萘-2-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2580】 實施例 242. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘-2-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2581】 實施例 243. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2582】 實施例 244. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫喹啉基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2583】 實施例 245. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫喹啉-6-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2584】 實施例 246. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2585】 實施例 247. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2586】　實施例 248. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2587】　實施例 249. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2588】　實施例 250. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-4-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2589】　實施例 251. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2590】　實施例 252. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2591】　實施例 253. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 8-10 員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基視情況經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2592】　實施例 254. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吲哚基、苯并呋喃基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、1,5-萘啶基、1,2-二氫-1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、異喹啉基、苯并[*d*]咪唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[*d*]噁唑基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶基)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及 1,2,3,4-四氫-

1,8-萘啶基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2593】 實施例 255. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2594】 實施例 256. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2595】 實施例 257. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吲哚-4-基、吲哚-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、1*H* 吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、苯并[*b*]噻吩-3-基、苯并[*b*]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-3-基、異喹啉-6-基、苯并[*d*]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]異噻唑-5-基、苯并[*d*]噁唑-4-基、苯并[*d*]噁唑-5-基、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基及噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2596】 實施例 258. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2597】 實施例 259. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-

6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2598】 實施例 260. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2599】 實施例 261. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2600】 實施例 262. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2601】 實施例 263. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 1*H* 吲唑-4-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2602】 實施例 264. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2603】 實施例 265. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑-6-基。

【2604】 實施例 266. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 2H-吲唑-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2605】 實施例 267. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2606】 實施例 268. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉-6-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2607】 實施例 269. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係喹啉-7-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

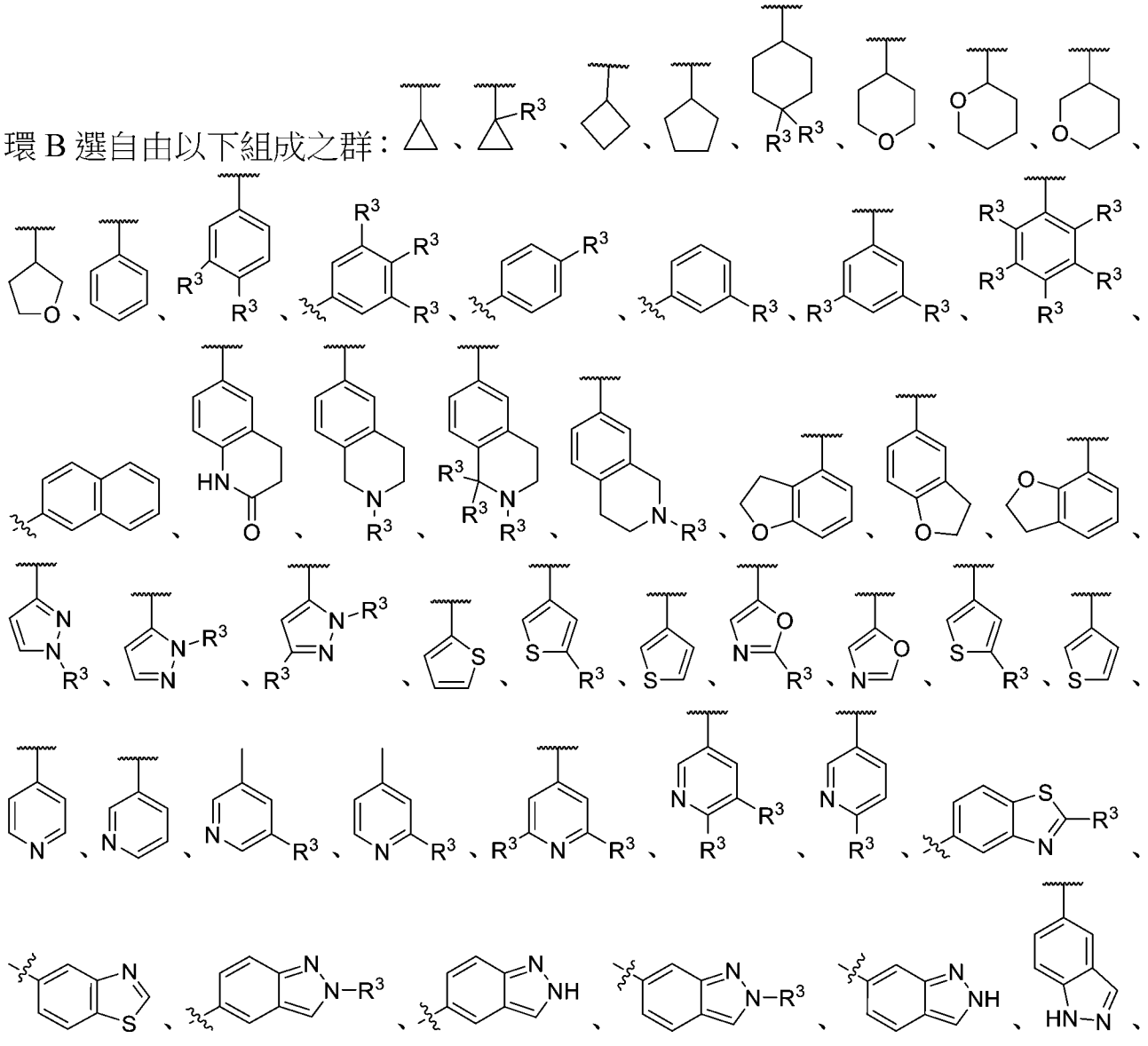
【2608】 實施例 270. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

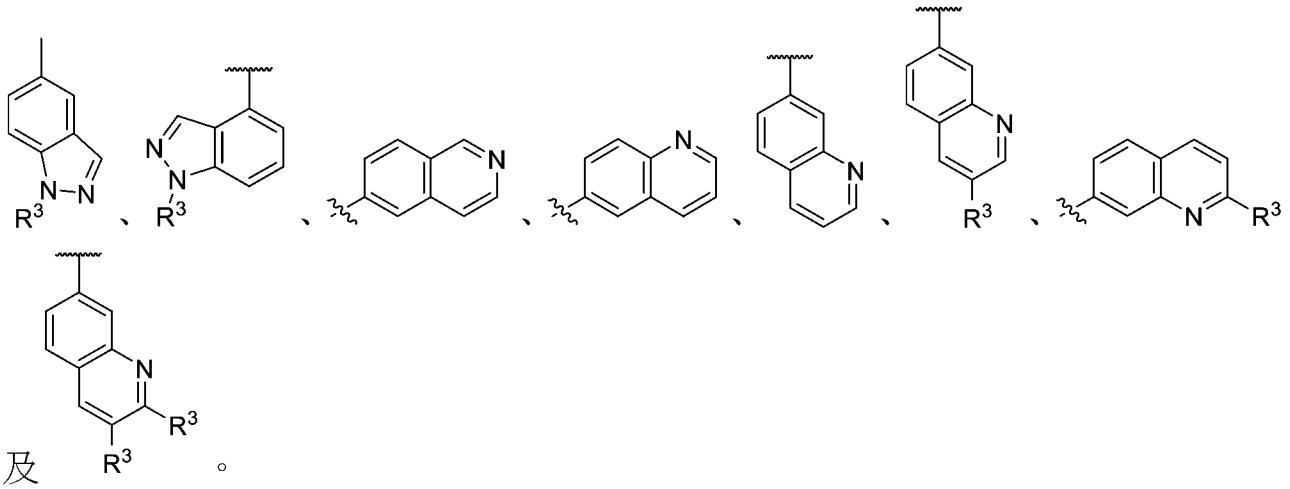
環 B 係異喹啉基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2609】　實施例 271. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係異喹啉-6-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

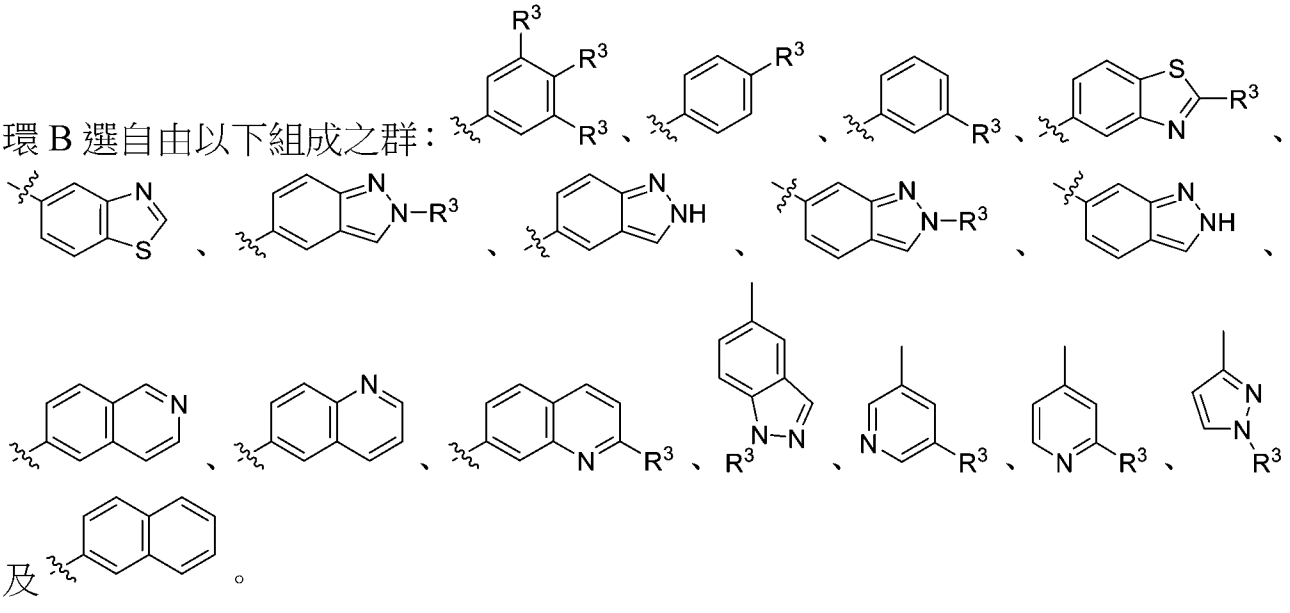
【2610】　實施例 272. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯并[*d*]噻唑基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【2611】　實施例 273. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯并[*d*]噻唑-5-基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

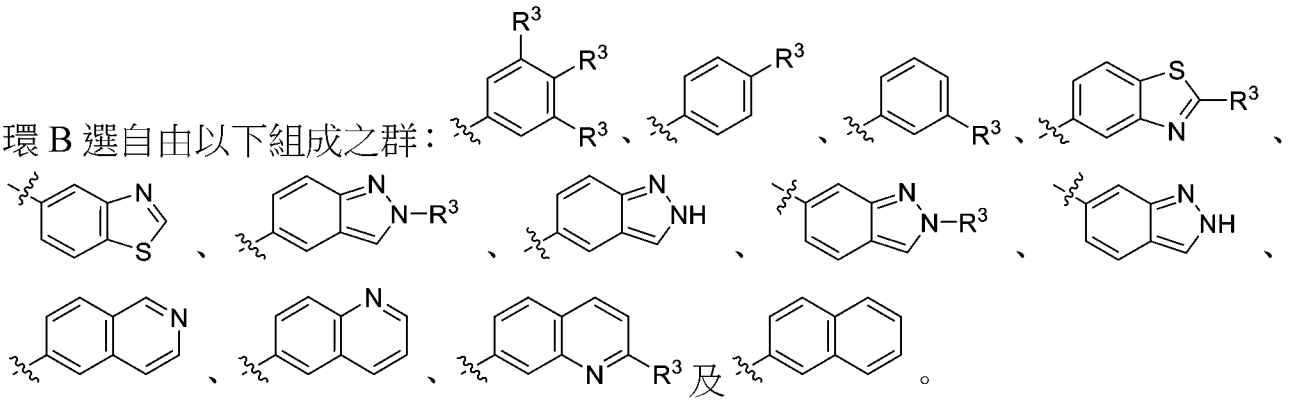
【2612】　實施例 274. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 



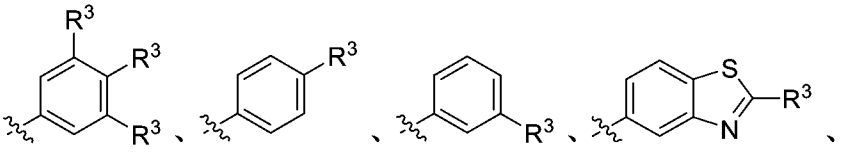
及 。

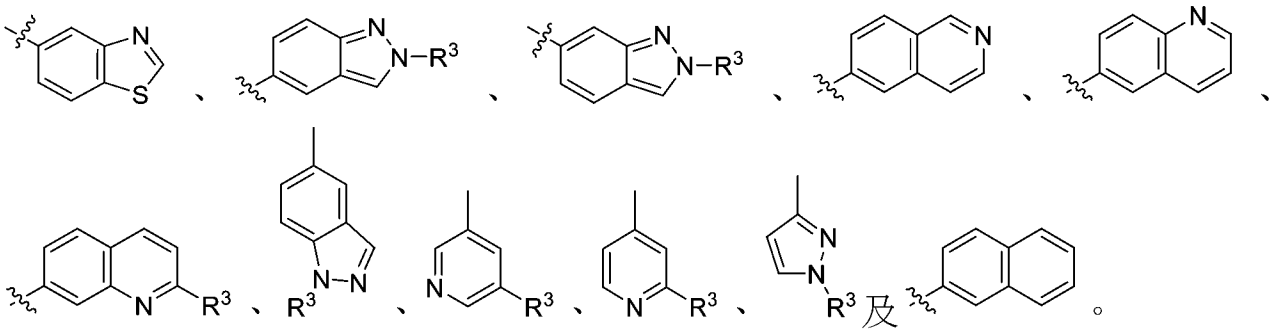
【2613】 實施例 275. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

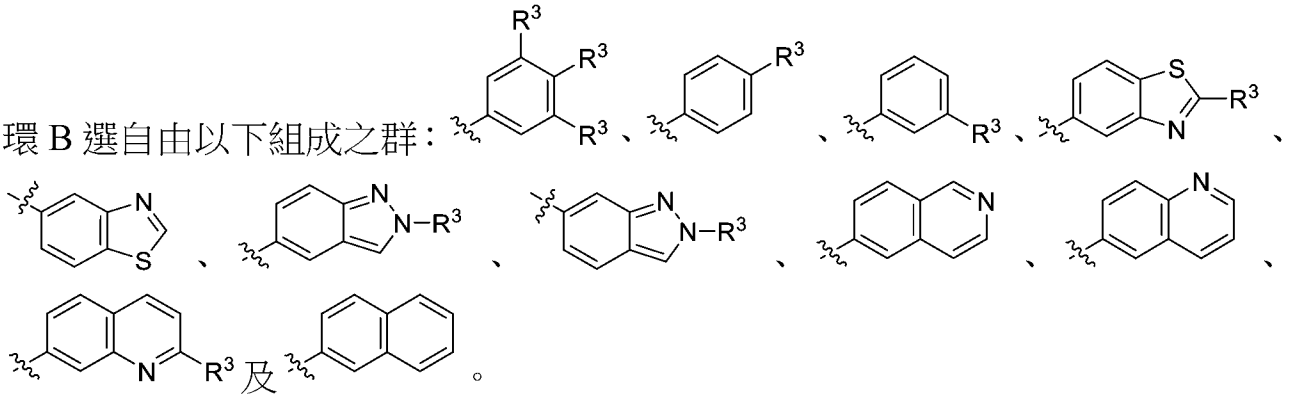
及 。

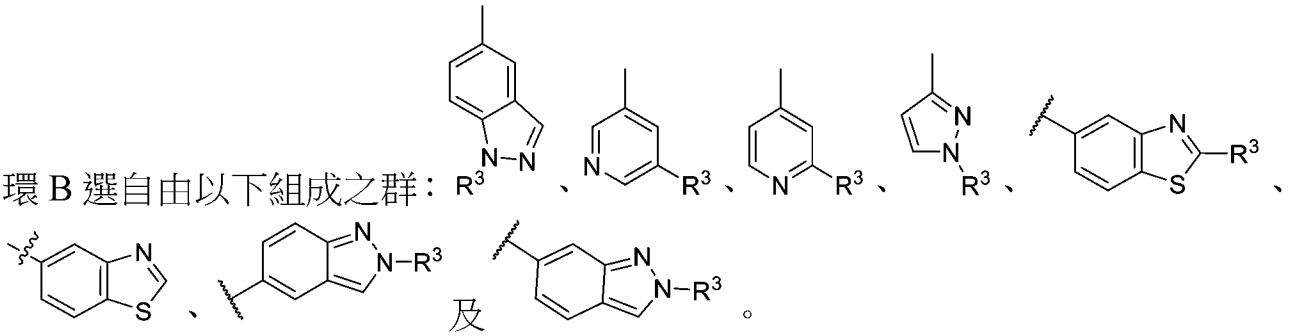
【2614】 實施例 276. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

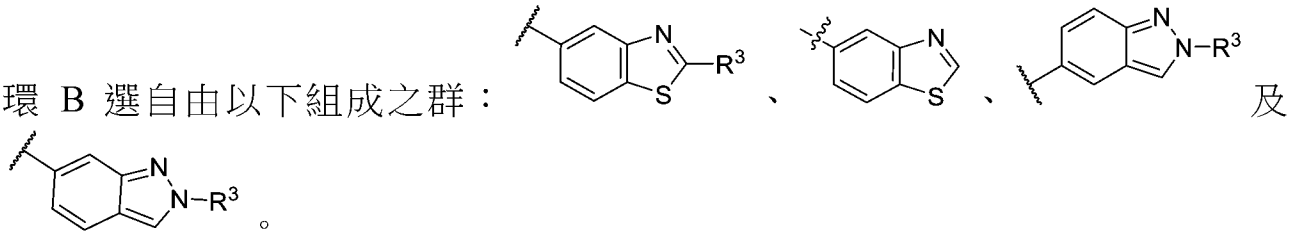
及 。

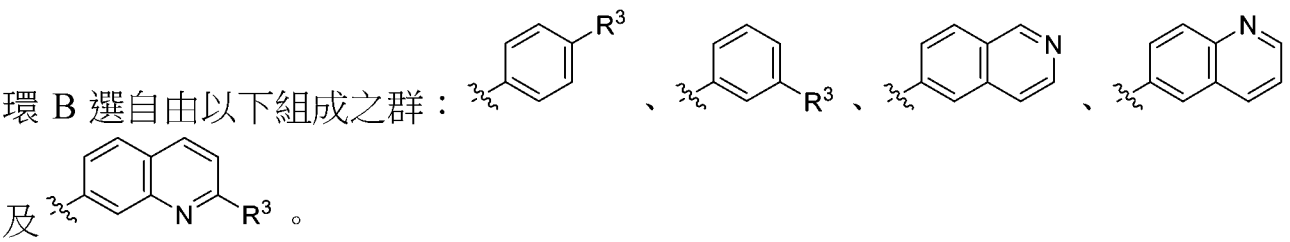
【2615】 實施例 277. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

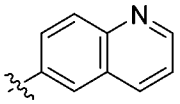
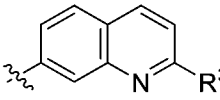


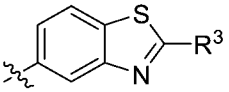
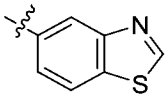
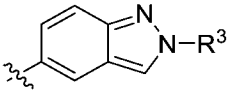
【2616】 實施例 278. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

【2617】 實施例 279. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

【2618】 實施例 280. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

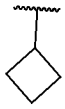
【2619】 實施例 281. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群： 

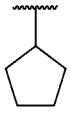
【2620】 實施例 282. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：  及  。

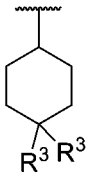
【2621】 實施例 283. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：  、  及  。

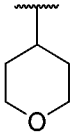
【2622】 實施例 284. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 。

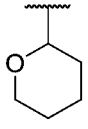
【2623】 實施例 285. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 。

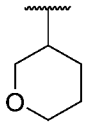
【2624】 實施例 286. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

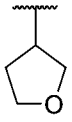
【2625】 實施例 287. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

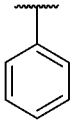
【2626】 實施例 288. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

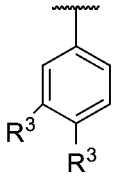
【2627】 實施例 289. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

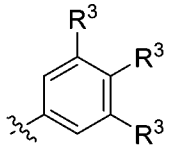
【2628】 實施例 290. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

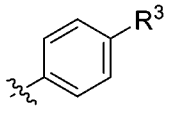
【2629】 實施例 291. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

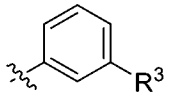
【2630】 實施例 292. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

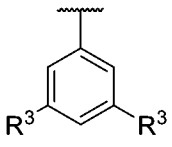
【2631】 實施例 293. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2632】 實施例 294. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

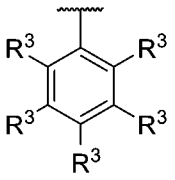
【2633】 實施例 295. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

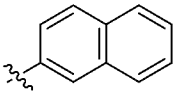
【2634】 實施例 296. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

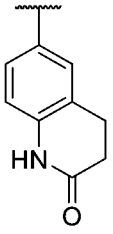
【2635】 實施例 297. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

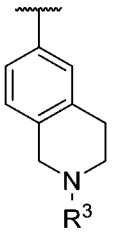
【2636】 實施例 298. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

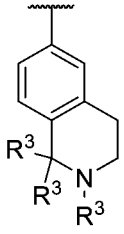
【2637】 實施例 299. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

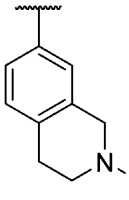
環 B 係  。

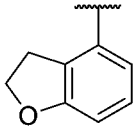
【2638】 實施例 300. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

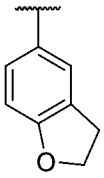
【2639】 實施例 301. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

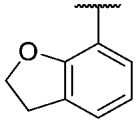
【2640】 實施例 302. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

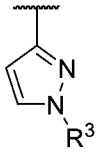
【2641】 實施例 303. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

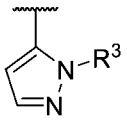
【2642】 實施例 304. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

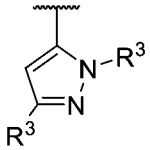
【2643】 實施例 305. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

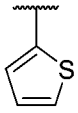
【2644】 實施例 306. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2645】 實施例 307. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

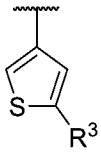
【2646】 實施例 308. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2647】 實施例 309. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

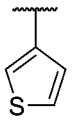
【2648】 實施例 310. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

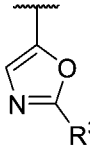
【2649】 實施例 311. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

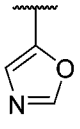
【2650】 實施例 312. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係。

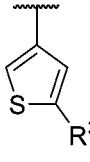
【2651】 實施例 313. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

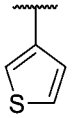
【2652】 實施例 314. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

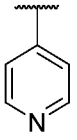
環 B 係  。

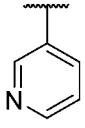
【2653】 實施例 315. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

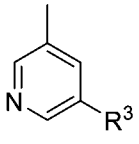
【2654】 實施例 316. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2655】 實施例 317. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

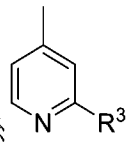
【2656】 實施例 318. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

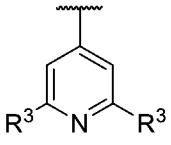
【2657】 實施例 319. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

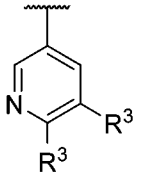
【2658】 實施例 320. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

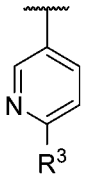
【2659】 實施例 321. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

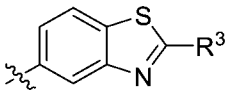
【2660】 實施例 322. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

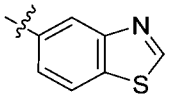
環 B 係  。

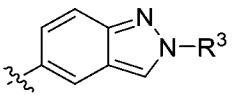
【2661】 實施例 323. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

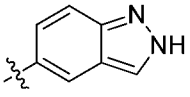
【2662】 實施例 324. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

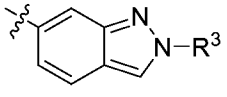
【2663】 實施例 325. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

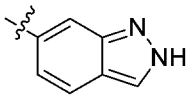
【2664】 實施例 326. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

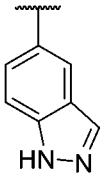
【2665】 實施例 327. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

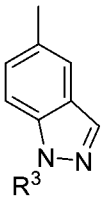
【2666】 實施例 328. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

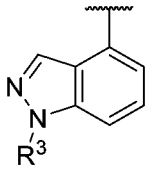
【2667】 實施例 329. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

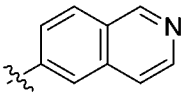
【2668】 實施例 330. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

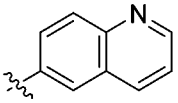
【2669】 實施例 331. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

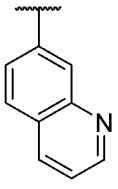
【2670】 實施例 332. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2671】 實施例 333. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

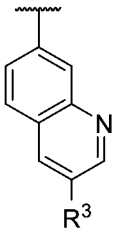
【2672】 實施例 334. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

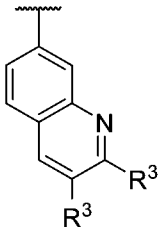
【2673】 實施例 335. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

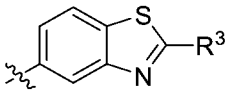
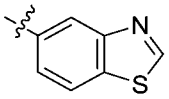
【2674】 實施例 336. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

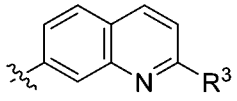
【2675】 實施例 337. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2676】 實施例 338. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環 B 係  。

【2677】 實施例 339. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2678】 實施例 340. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  或  。

【2679】 實施例 341. 如實施例 193 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係  。

【2680】 實施例 342. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、經–Me 之 0 或 1 個實例取代之雜環基烷基、經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基、C_3–C_9 環烷基及經=O、–Me 或其組合之 0 或 1 個實例取代之 3-10 員雜環基。

【2681】 實施例 343. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$)、

–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如*–CH_2-環丙基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OR^{a3} (*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCF_3、–$OCHF_2$、–O-哌啶基、–OCH_2-吡咯啶基)、–$NR^{a3})_2$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$)、–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$))、C_3-C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基))及 3-10 員雜環基(*例如*哌啶基，*例如* N-甲基哌啶-4-基)。

【2682】　實施例 344. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如*–CH_2-環丙基)、雜環基烷基(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OR^{a3} (*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCF_3、–$OCHF_2$、–O-哌啶基、–OCH_2-吡咯啶基)、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$)、–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$))、雜環基烷基(*例如*–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基))及 3-10 員雜環基(*例如*哌啶基，*例如* N-甲基哌

啶-4-基)。

【2683】　實施例 345. 如實施例 193 至 344 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu、–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3、–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)、N-甲基哌啶-4-基、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、環丙基及–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【2684】　實施例 346. 如實施例 193 至 344 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu、–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3、–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)、N-甲基哌啶-4-基、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 及–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【2685】　實施例 347. 如實施例 193 至 344 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{a3} 選自–Me、–Et、–環丙基、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【2686】　實施例 348. 如實施例 193 至 344 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{a3} 係–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【2687】　實施例 349. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3} 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_2CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–O-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、環己基、

四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2688】 實施例 350. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2689】 實施例 351. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、

–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2690】 實施例 352. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、4-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ –OCH_2(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 及–$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基、哌

啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、4-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2691】 實施例 353. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–OCH_2-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ –OCH_2(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$及–$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、哌嗪-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2692】 實施例 354. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、

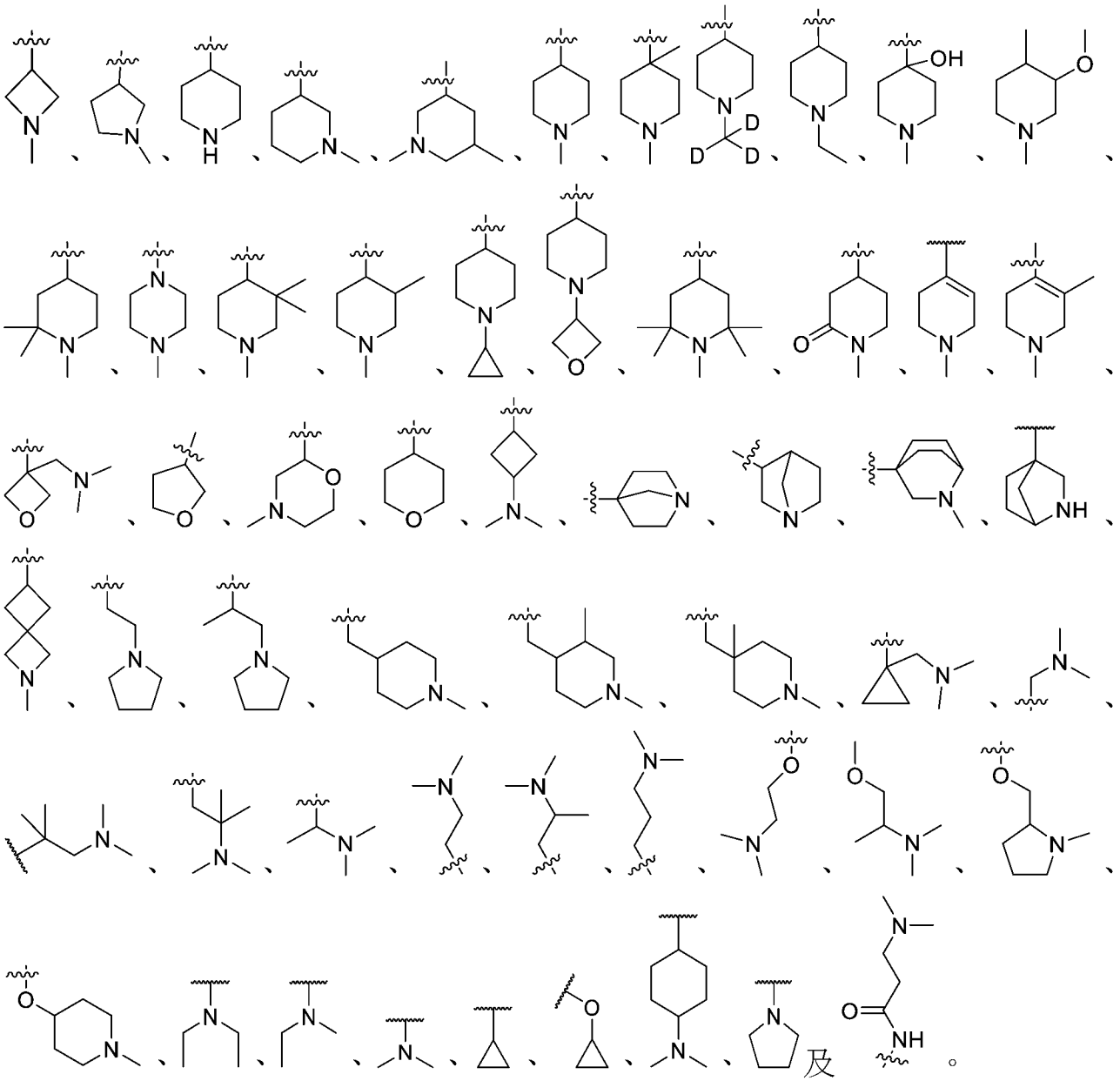
–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、1,2,3,6 四氫吡啶-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基、–$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ –OCH_2(吡咯啶-2-基)、–O 哌啶-4-基、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$及–$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$，其中各環丙基、環丁基、四氫哌喃-4-基、氧呾-3-基、嗎啉-2-基、哌嗪-4-基、吡咯啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-酮-4-基、哌嗪-4-基、吖呾-3-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基、2-氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚-4-基、–CH_2-哌啶-4-基、–CH_2-吡咯啶-1-基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶-1-基及–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶-1-基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【2693】 實施例 355. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：3-8 員單環雜環基及 5-10 員雙環雜環基，其中各雜環基係視情況經取代((*例如*，經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

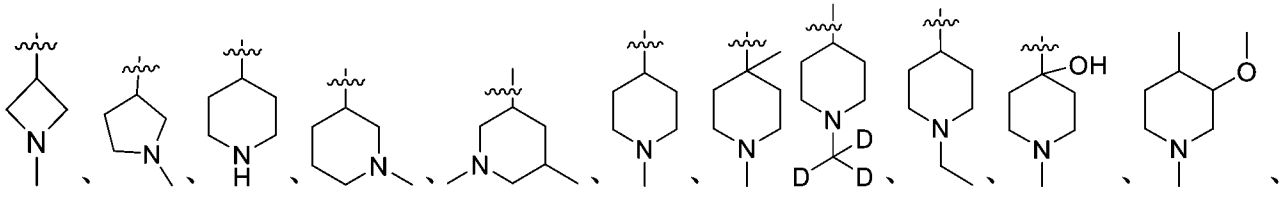
【2694】 實施例 356. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–^{i}Pr、–CD_3、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、–F、–OCH_3、–CH_2CH_2F、–CH_2CHF_2、–$CH_2CH_2CF_3$、–$C(=O)CH_3$、–$N(CH_3)_2$、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$、–$N(^iPr)(CH_2CH_3)$、–$N(^iPr)(CH_3)$、–$N(CH_2CH_3)_2$、–$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、–$NHC(=O)CH_3$)。

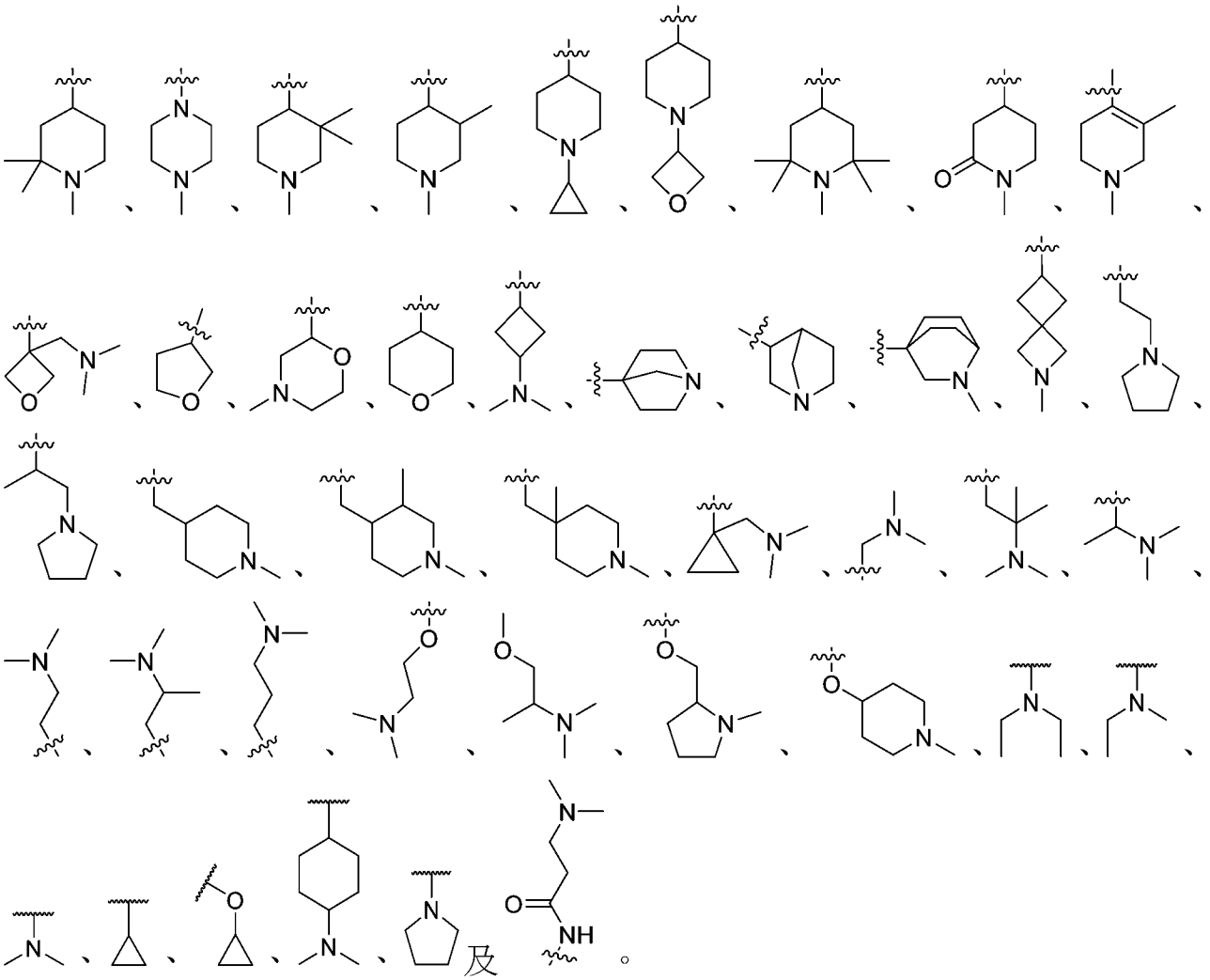
【2695】 實施例 357. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–CD_3、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、–$N(CH_3)_2$及–$CH_2N(CH_3)_2$。

【2696】 實施例 358. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–OMe、–OEt、–F、–Cl、–CF_3、

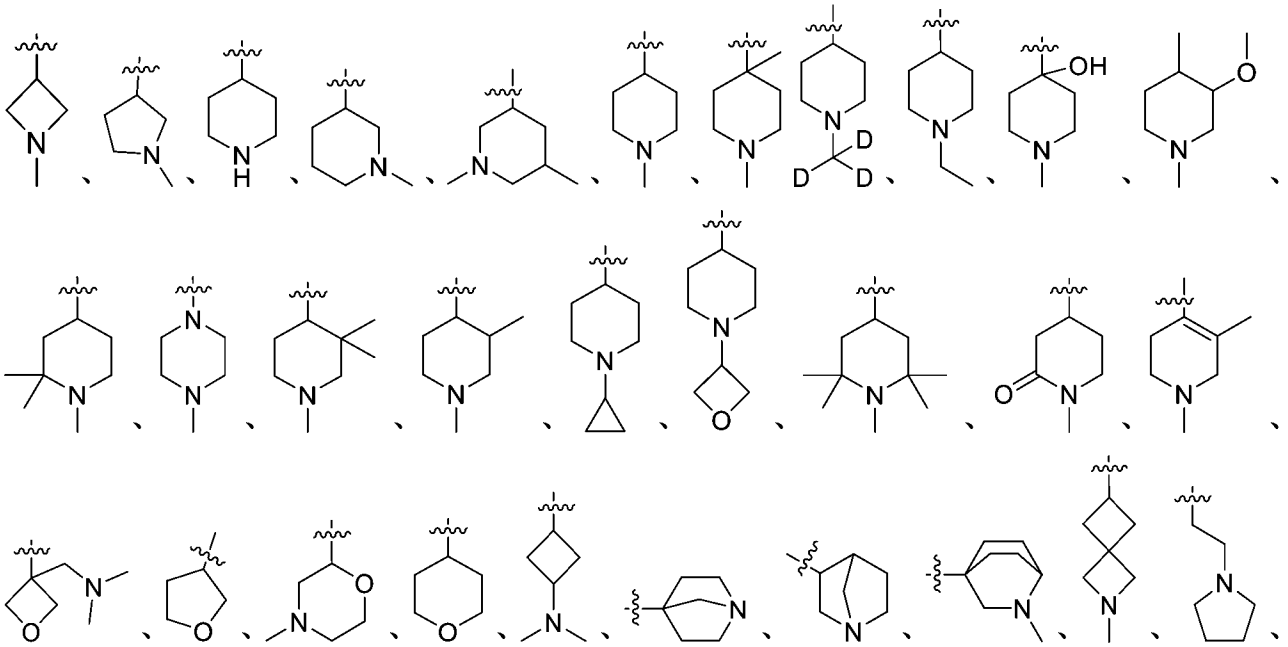


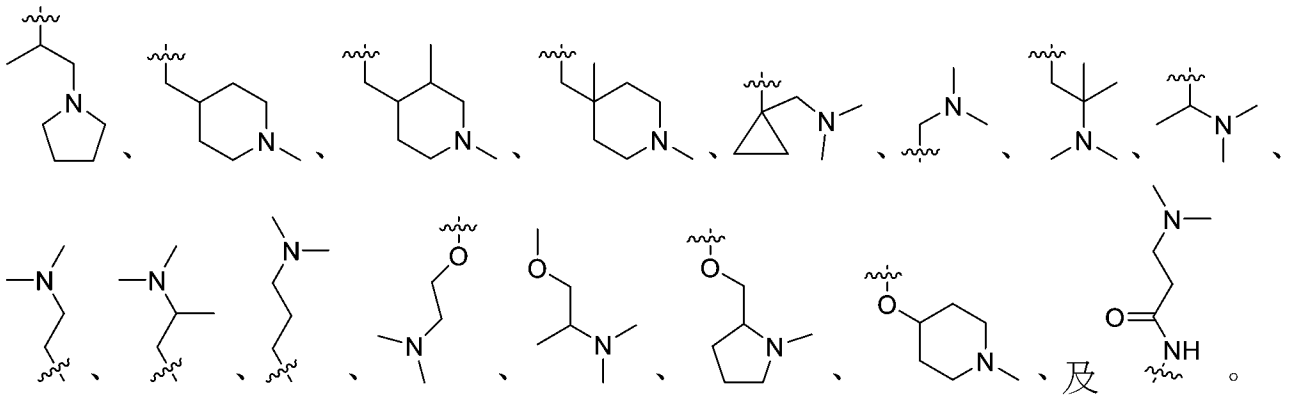
【2697】 實施例 359. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–OMe、–OEt、–F、–Cl、–CF_3、





【2698】 實施例 360. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–F、–Cl、–CF_3、





【2699】 實施例 361. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係-D。

【2700】 實施例 362. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–CN。

【2701】 實施例 363. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–Me。

【2702】 實施例 364. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–Et。

【2703】 實施例 365. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–^{i}Pr。

【2704】 實施例 366. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–OMe。

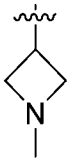
【2705】 實施例 367. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–OEt。

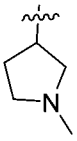
【2706】 實施例 368. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 –F。

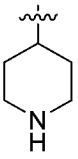
【2707】 實施例 369. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係–Cl。

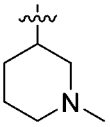
【2708】 實施例 370. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

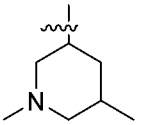
接受之鹽，其中 R^3 係–CF_3。

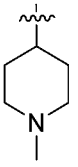
【2709】　實施例 371. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

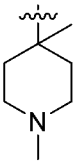
【2710】　實施例 372. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2711】　實施例 373. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

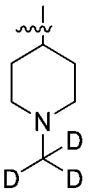
【2712】　實施例 374. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

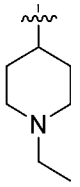
【2713】　實施例 375. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

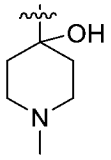
【2714】　實施例 376. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

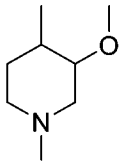
【2715】　實施例 377. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

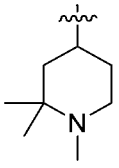
【2716】　實施例 378. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

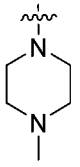
接受之鹽，其中 R^3 係  。

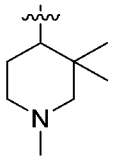
【2717】 實施例 379. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2718】 實施例 380. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

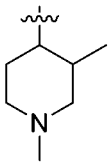
【2719】 實施例 381. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

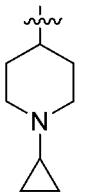
【2720】 實施例 382. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

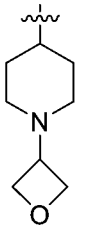
【2721】 實施例 383. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

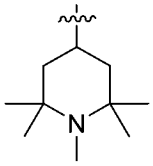
【2722】 實施例 384. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

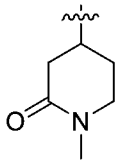
【2723】 實施例 385. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

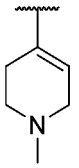
接受之鹽，其中 R^3 係  。

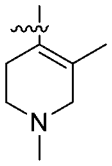
【2724】 實施例 386. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2725】 實施例 387. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

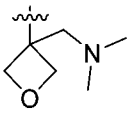
【2726】 實施例 388. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

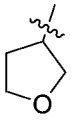
【2727】 實施例 389. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

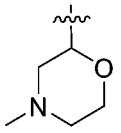
【2728】 實施例 390. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

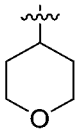
【2729】 實施例 391. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

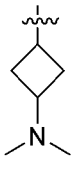
【2730】 實施例 392. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

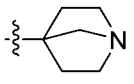
接受之鹽，其中 R^3 係  。

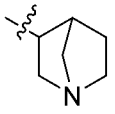
【2731】 實施例 393. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

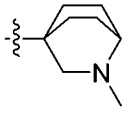
【2732】 實施例 394. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

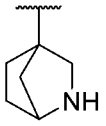
【2733】 實施例 395. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2734】 實施例 396. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

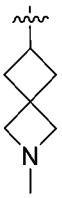
【2735】 實施例 397. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

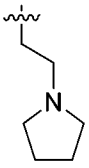
【2736】 實施例 398. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

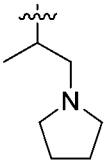
【2737】 實施例 399. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

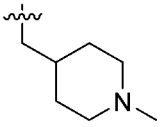
【2738】 實施例 400. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

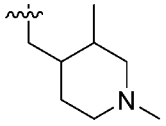
【2739】 實施例 401. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

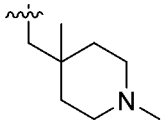
接受之鹽，其中 R^3 係  。

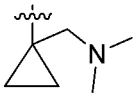
【2740】 實施例 402. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

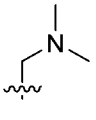
【2741】 實施例 403. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2742】 實施例 404. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

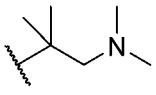
【2743】 實施例 405. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

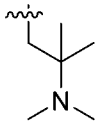
【2744】 實施例 406. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

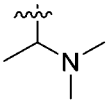
【2745】 實施例 407. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

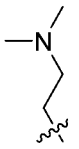
【2746】 實施例 408. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

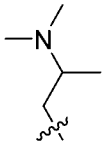
【2747】 實施例 409. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中 R^3 係  。

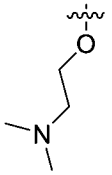
【2748】 實施例 410. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

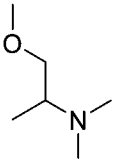
【2749】 實施例 411. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2750】 實施例 412. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

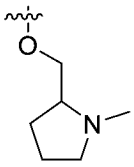
【2751】 實施例 413. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

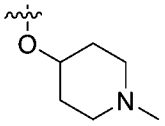
【2752】 實施例 414. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 。

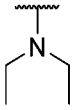
【2753】 實施例 415. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

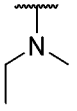
【2754】 實施例 416. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2755】 實施例 417. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2756】 實施例 418. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

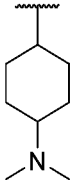
【2757】 實施例 419. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

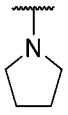
【2758】 實施例 420. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2759】 實施例 421. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 。

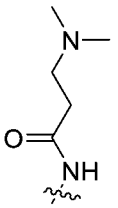
【2760】 實施例 422. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 。

【2761】 實施例 423. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 。

【2762】 實施例 424. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2763】 實施例 425. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係  。

【2764】 實施例 426. 如實施例 193 至 341 中任一項之化合物或其醫藥學上可



接受之鹽，其中 R^3 係 。

【2765】 實施例 427. 如實施例 1 至 426 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自表 1 或其醫藥學上可接受之鹽。

【2766】 實施例 428. 一種醫藥組合物，其包含如實施例 1 至 427 中任一項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。

【2767】 實施例 429. 如實施例 428 之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。

【2768】 實施例 430. 一種治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的方法，該方法藉由向該個體投與有效量(*例如*，治療有效量)的如實施例 1 至 427 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 428 之醫藥學上可接受之組合物來進行。

【2769】 實施例 431. 如實施例 430 之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物與第二治療劑組合投與。

【2770】 實施例 432. 一種治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的方法，該方法藉由向該個體投與有效量(*例如*，治療有效量)的如實施例 429 之醫藥學上可接受之組合物來進行。

【2771】 實施例 433. 如實施例 430 至 432 中任一項之方法，其中該疾病係增殖性疾病。

【2772】 實施例 434. 如實施例 433 之方法，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【2773】 實施例 435. 如實施例 434 之方法，其中該癌症係神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非

小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【2774】　實施例 436. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含以下步驟：

a) 評估自該個體獲得之測試樣品中之 MTAP 及/或 MTA 水準，其中該 MTA 水準可以直接評估(*例如*，藉由 ELISA 或 LC-MS/MS 評估)或間接評估(*例如*，藉由 SDMA 經修飾之蛋白質 ELISA 或 IHC 或藉由 RNA 剪接評估)；

b) 將該測試樣品與參考進行比較，其中與該參考相比，該測試樣品中之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累表明該個體中之癌症將響應於使用 PRMT5 抑制劑之治療性治療；及

c) 向步驟 b)中鑑定之該個體投與有效量(*例如*，治療有效量)的如實施例 1 至 427 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 428 或 429 之醫藥學上可接受之組合物。

【2775】　實施例 437. 如實施例 1 至 427 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 428 之醫藥學上可接受之組合物用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的用途。

【2776】　實施例 438. 如實施例 437 之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物經組態以與第二治療劑組合投與。

【2777】　實施例 439. 如實施例 429 之醫藥學上可接受之組合物用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的用途。

【2778】　實施例 440. 如實施例 437 至 439 中任一項之用途，其中該疾病係增殖性疾病。

【2779】　實施例 441. 如實施例 440 之用途，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或

MTA 積累癌症。

【2780】　實施例 442. 如實施例 441 之用途，其中該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【2781】　實施例 443. 如實施例 1 至 427 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 428 之醫藥學上可接受之組合物，用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。

【2782】　實施例 444. 如實施例 443 之用於使用之化合物，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物經組態以與第二治療劑組合投與。

【2783】　實施例 445. 如實施例 429 之醫藥學上可接受之組合物，用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。

【2784】　實施例 446. 如實施例 443 至 445 中任一項之用於使用之化合物或組合物，其中該疾病係增殖性疾病。

【2785】　實施例 447. 如實施例 446 之用於使用之化合物或組合物，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【2786】　實施例 448. 如實施例 447 之用於使用之化合物或組合物，其中該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、

白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【2787】 實施例 449. 如實施例 1 至 427 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 428 之醫藥學上可接受之組合物在製造用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的藥劑中的用途。

【2788】 實施例 450. 如實施例 449 之用途，其中該藥劑經組態以與第二治療劑組合投與。

【2789】 實施例 451. 如實施例 429 之醫藥學上可接受之組合物在製造用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的藥劑中的用途。

【2790】 實施例 452. 如實施例 449 至 451 中任一項之用途，其中該疾病係增殖性疾病。

【2791】 實施例 453. 如實施例 452 之用途，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【2792】 實施例 454. 如實施例 453 之用途，其中該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【2793】 在請求項中，冠詞諸如「一(a/an)」及「該(the)」可表示一或多於一，除非相反地指示或另外自上下文中明顯看出。若一個、多於一個或所有組成員存在於、用於給定產品或方法或以其他方式與給定產品或方法相關，則該組之一或多個成員之間包括「或」之聲明或描述被認為係滿足的，除非相反地指示或另外

自上下文中明顯看出。在一些實施例中，該組中恰好一個成員存在於、用於給定產品或方法或以其他方式與給定產品或方法相關。在一些實施例中，多於一個或所有組成員存在於、用於給定產品或方法或以其他方式與給定產品或方法相關。

【2794】　此外，本發明包括所有變化、組合及排列，其中一或多個所列請求項中之一或多個限制、要素、條款及描述性術語被引入到另一請求項中。例如，可以修改從屬於另一請求項之任何請求項，以包括在從屬於同一基礎請求項之任何其他請求項中發現之一或多個限制。在要素以列表形式呈現，*例如*以馬庫什組格式呈現時，亦揭示了要素之各子組，且可亦自該組中移除任何要素。應當理解，一般而言，在本發明或本發明之實施例被認為包含特定要素及/或特徵之情況下，本發明之某些實施例由此類元素及/或特徵組成或基本上由其組成。為了簡單起見，彼等實施例*在本文中*未具體闡述。亦應注意，術語「包含(comprising)」及「含有(containing)」旨在係開放的且允許包括額外要素或步驟。在給出範圍時，端點亦包括在內。此外，除非另有說明或另外自上下文及熟悉此項技藝者之理解中明顯看出，否則表示為範圍之值可以採用本發明不同實施例中所述範圍內之任何特定值或子範圍，至範圍下限單位之十分之一，除非上下文另有明確規定。

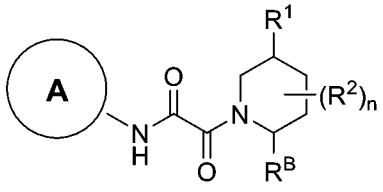
【2795】　本申請涉及各種已頒發之專利、已公佈之專利申請、期刊文章及其他出版物，所有此等文獻均以引用方式併入本文。若任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則以本說明書為準。此外，落入現有技術內之任何具體實施例可自任何一項或多項請求項明確排除。因為此類實施例被認為係熟悉此項技藝者已知的，所以即使排除在本文中未明確闡述，亦可以排除它們。出於任何原因，無論是否與現有技術之存在相關，任何特定實施例均應排除在任何請求項之外。

【2796】　熟悉此項技藝者將認識到或能夠僅使用常規實驗來確定本文描述之特定實施例之許多等同物。本文描述之本發明實施例之範圍並不旨在限於以上

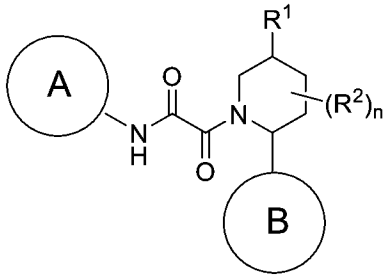
實施方式，而係如所附申請專利範圍中所闡述的。熟悉此項技藝者將理解，在不脫離如所附申請專利範圍所定義之本發明之精神或範圍的情況下，可以對本說明書進行各種改變及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式(A)或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



式(A)；



式(I)；

環 A 係含有至少一個氮原子之視情況經取代之稠合雙環 8-10 員雜芳基環系統，其中該 8-10 員係指該稠合系統中之總原子數；

R^B 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

環 B 選自由以下組成之群：–C_3–C_{10} 碳環基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基，其中各碳環基、雜環基、芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代；

各 R^1 獨立地係不存在的或選自由以下組成之群：H、–D、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員單環雜芳基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a1}、–$N(R^{a1})_2$、–$C(=O)R^{a1}$、–$C(=O)OR^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、–$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、–$C(=O)N(R^{a1})_2$、–$OC(=O)N(R^{a1})_2$、–$S(=O)R^{a1}$、–$S(=O)_2R^{a1}$、–SR^{a1}、–$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、–$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a1})_2$；

各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a2}、–$N(R^{a2})_2$、–$C(=O)R^{a2}$、–

$C(=O)OR^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、$–NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$ – $C(=O)N(R^{a2})_2$、$–OC(=O)N(R^{a2})_2$、$–CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、$–S(=O)R^{a2}$、$–S(=O)_2R^{a2}$、$–SR^{a2}$、$–S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、$–NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$及$–S(=O)_2N(R^{a2})_2$，或者 R^2之兩個實例可以連同它們所連接之一或多個原子一起形成 3-10 員環烷基或雜環基環(*例如*連同式(I)或式(A)之哌啶環可以形成橋接、稠合或螺雙環雜環之環)；

各 R^{a1}及 R^{a2}獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、$C_6–C_{10}$芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、$–OR^b$、$–N(R^b)_2$、$–C(=O)R^b$、$–C(=O)OR^b$、$–NR^bC(=O)R^b$、$–NR^bC(=O)OR^b$、$–C(=O)N(R^b)_2$、$–OC(=O)N(R^b)_2$、$–S(=O)R^b$、$–S(=O)_2R^b$、$–SR^b$、$–S(=O)(=NR^b)R^b$、$–NR^bS(=O)_2R^b$及$–S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、$–^iPr$、$–^nBu$、$–^tBu$、*–sec*-Bu、*–iso*-Bu))及 $C_3–C_9$環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

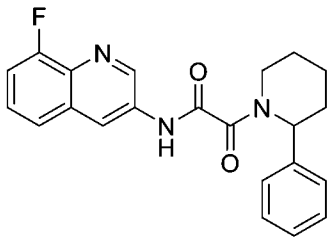
n 係 0、1、2 或 3；

前提條件為：

(i) 當該化合物為式(A)化合物時，環 A 係經由 2 個碳原子與 5 員雜芳基稠合之 3-吡啶；且

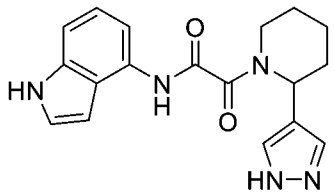
(ii) 該化合物不係化合物 a.至 d.之一或其醫藥學上可接受之鹽：

a. N-(8-氟喹啉-3-基)-2-側氧基-2-(2-苯基哌啶-1-基)乙醯胺



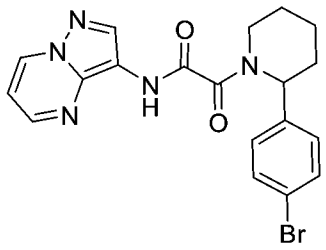
;

b. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 哚-4-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



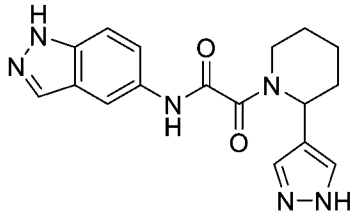
;

c. 2-(2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙醯胺



;

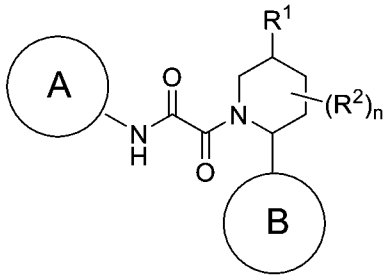
d. 2-(2-(1H-吡 唑-4-基)哌 啶-1-基)-N-(1H-吲 唑-5-基)-2-側 氧 基 乙 醯 胺



。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^B 選自–Me、–Et、–^{i}Pr 及–^{t}Bu。

【請求項 3】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(I)化合物：

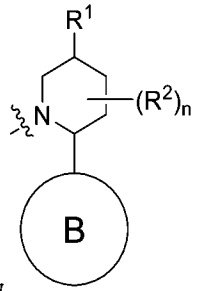


式(I)。

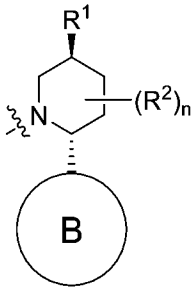
【請求項 4】　如請求項 1 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 不

係 H 且環 B 及 R^1 係呈*反式*相對組態。

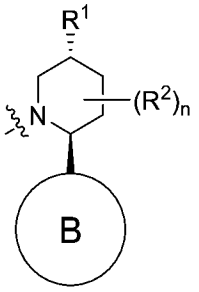
【請求項 5】　如請求項 1、3 及 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中表示為　　之部分選自由以下組成之群：

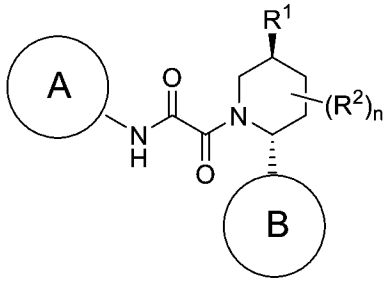


及



。

【請求項 6】　如請求項 5 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係式(Ia)化合物：



式(Ia)。

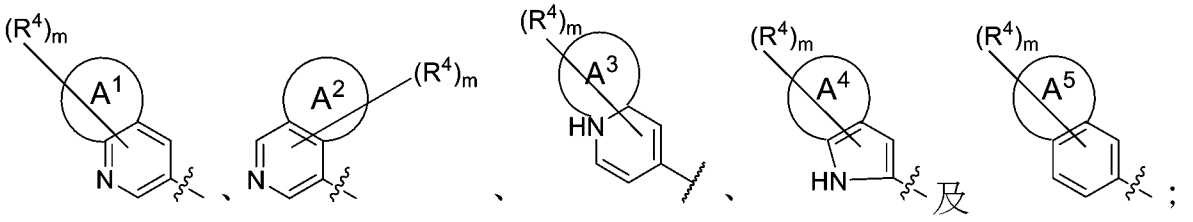
【請求項 7】　如請求項 1 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係含有至少一個氮原子之稠合雙環 8-10 員雜芳基環，其在任何可用位置處經 R^4 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中該 8-10 員係指該稠合系統中之總原子數；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、$–C_1–C_6$ 烷基、$–C_1–C_6$ 雜烷基、$–C_1–C_6$ 鹵烷基、$–C_3–C_9$ 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、$–OR^{a4}$、$–N(R^{a4})_2$、$–C(=O)R^{a4}$、$–C(=O)OR^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、$–NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、$–C(=O)N(R^{a4})_2$、$–C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–

$OC(=O)N(R^{a4})_2$、$–S(=O)R^{a4}$、$–S(=O)_2R^{a4}$、$–SR^{a4}$、$–S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、$–NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及$–S(=O)_2N(R^{a4})_2$；且

各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10}芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、$–C_1–C_6$烷基、$–C_1–C_6$雜烷基、$–C_1–C_6$鹵烷基、$–C_3–C_9$環烷基、3-10 員雜環基、$C_6–C_{10}$芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、$–OR^b$、$–N(R^b)_2$、$–C(=O)R^b$、$–C(=O)OR^b$、$–NR^bC(=O)R^b$、$–NR^bC(=O)OR^b$、$–C(=O)N(R^b)_2$、$–OC(=O)N(R^b)_2$、$–S(=O)R^b$、$–S(=O)_2R^b$、$–SR^b$、$–S(=O)(=NR^b)R^b$、$–NR^bS(=O)_2R^b$及$–S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、$–C_1–C_6$烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、$–^iPr$、$–^nBu$、$–^tBu$、*–sec*-Bu、*–iso*-Bu))及 $C_3–C_9$環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【請求項 8】　如請求項 1 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：



及；

其中

環 A^1、A^2 及 A^4 各自獨立地係 4-6 員碳環基、4-6 員雜環基、5-6 員雜芳基或苯基；

各環 A^3 獨立地係 4-6 員雜環基或 5-6 員雜芳基，其中該雜環基及雜芳基含

有至少一個氮原子

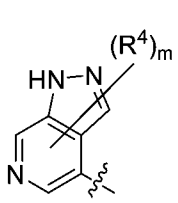
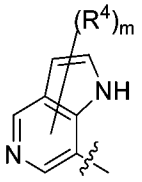
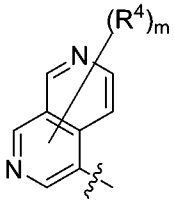
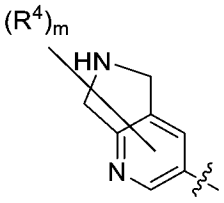
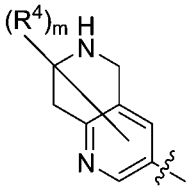
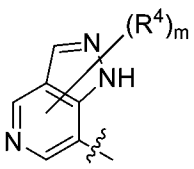
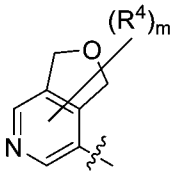
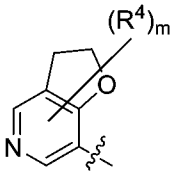
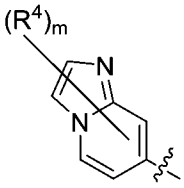
各環 A^5 獨立地係 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基含有至少一個氮原子；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：鹵基、=O、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烷基、–OR^{a4}、–$N(R^{a4})_2$、–$C(=O)R^{a4}$、–$C(=O)OR^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$、–$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$、–$C(=O)N(R^{a4})_2$、–$C(=O)N(OR^{a4})(R^{a4})$、–$OC(=O)N(R^{a4})_2$、–$S(=O)R^{a4}$、–$S(=O)_2R^{a4}$、–SR^{a4}、–$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$、–$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$及–$S(=O)_2N(R^{a4})_2$；

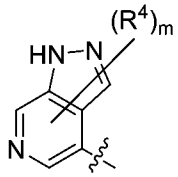
各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；且

m 係 0、1、2 或 3。

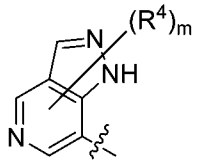
【請求項 9】　如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
。

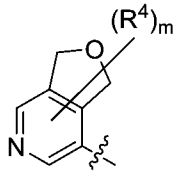
【請求項 10】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係


。

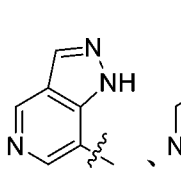
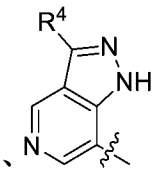
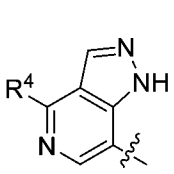
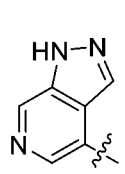
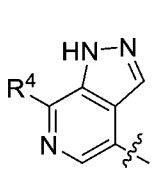
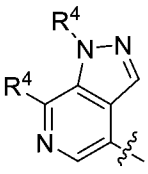
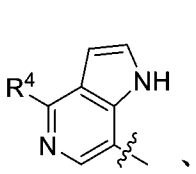
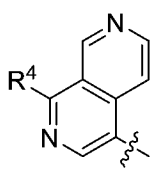
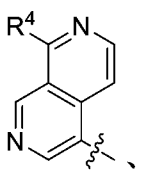
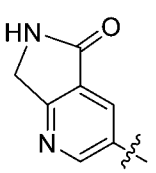
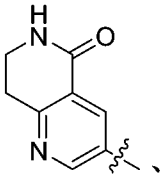
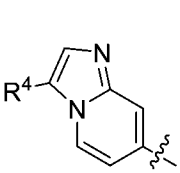
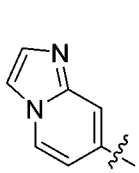
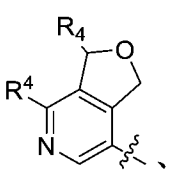
【請求項 11】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係

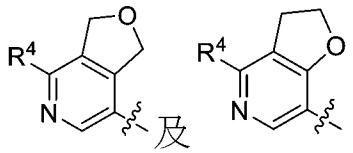

。

【請求項 12】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係


。

【請求項 13】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、


及 。

【請求項 14】 如請求項 7 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：=O、–C_1–C_6 烷基及–$N(R^{a4})_2$。

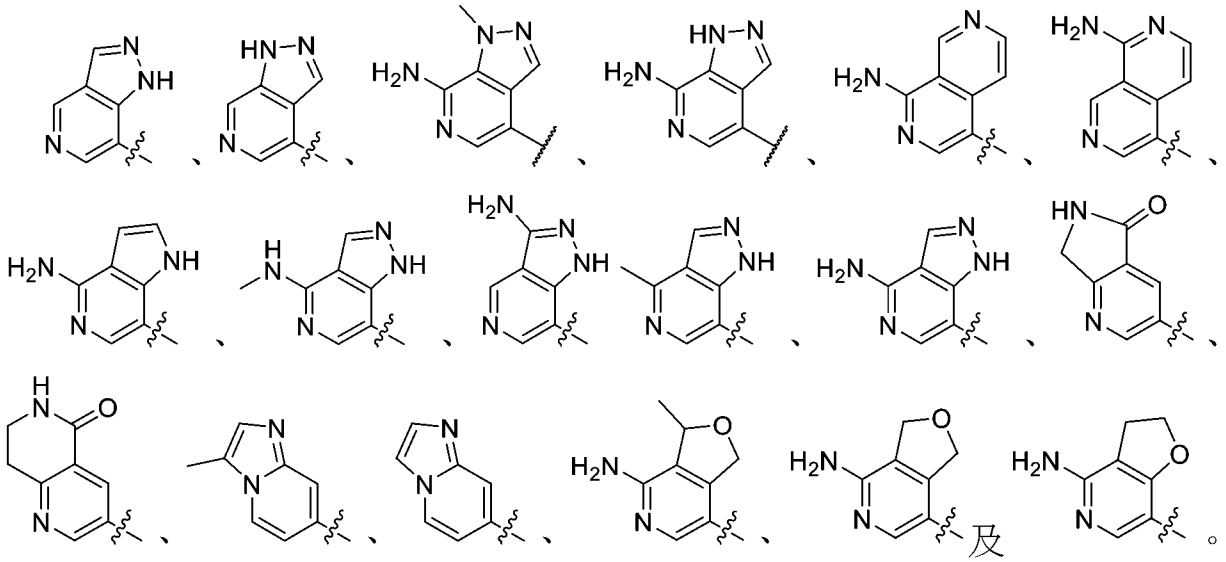
【請求項 15】 如請求項 7 至 14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a4} 獨立地選自由以下組成之群：H 及 C_1–C_6 烷基。

【請求項 16】 如請求項 7 至 14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a4} 係 H。

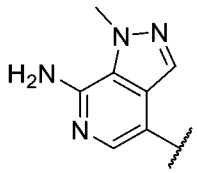
【請求項 17】 如請求項 7 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係–$NHCH_3$、–NH_2 或–Me。

【請求項 18】 如請求項 7 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係–NH_2 或–Me。

【請求項 19】 如任何請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 選自由以下組成之群：

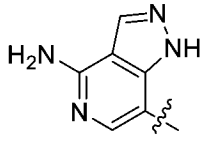

及 。

【請求項 20】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係



。

【請求項 21】 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係



。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me 及–Et。

【請求項 23】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係–Me。

【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(*例如*–Cl)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基)及—OCH_3。

【請求項 25】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地選自由以下組成之群：–F、–Me、 –CF_3 及—OCH_3。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基，其中該芳基及雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 27】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘基、C_3-C_7 單環環烷基、3-7 員單環雜環基、5-6 員單環雜芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 28】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、苯基、萘基、吡啶基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 29】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1*H*吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基及苯并[*d*]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 30】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_3-C_7 單環環烷基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 31】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 32】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 或其氧化形式之雜原子之 3-7 員單環雜環基，其中該雜環基在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 33】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃基及四氫哌喃基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 34】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1、2 或 3 個 獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-6 員單環雜芳基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 35】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基、噁唑基及吡啶基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 36】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環戊基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基，其各自視情況經取代。

【請求項 37】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 38】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係萘基或苯基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 39】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯基，其在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 40】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 8-10 員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 41】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 42】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在任一可用位置處視情況經取代。

【請求項 43】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、–CN、鹵基、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$C(=O)R^{a3}$、–$C(=O)OR^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、–$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、–$C(=O)N(R^{a3})_2$、–$OC(=O)R^{a3}$、–$OC(=O)N(R^{a3})_2$、–$S(=O)R^{a3}$、–$S(=O)_2R^{a3}$、–SR^{a3}、–$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、–$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 及–$S(=O)_2N(R^{a3})_2$，其中 R^3 之各烷基、環烷基、雜烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基及雜芳基烷基在任一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–C_1–C_6 烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、–OH、=O、鹵基、–OC_1-C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–$C(=O)C_1$-C_6 烷基、–$N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、–C_1–C_6 雜烷基及–$NHC(=O)C_1$-C_6 烷基，其中該–C_1–C_6 烷基之一或多個氫可經氘置換)；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、C_6-C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基在任

一可用位置處視情況經取代(*例如*經 R^5 之 0、1、2 或 3 個實例取代，其中各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、C_6–C_{10} 芳基、5-10 員雜芳基、環烷基烷基、雜環基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、–OR^b、–$N(R^b)_2$、–$C(=O)R^b$、–$C(=O)OR^b$、–$NR^bC(=O)R^b$、–$NR^bC(=O)OR^b$、–$C(=O)N(R^b)_2$、–$OC(=O)N(R^b)_2$、–$S(=O)R^b$、–$S(=O)_2R^b$、–SR^b、–$S(=O)(=NR^b)R^b$、–$NR^bS(=O)_2R^b$及–$S(=O)_2N(R^b)_2$，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–^{n}Bu、–^{t}Bu、–*sec*-Bu、–*iso*-Bu))及 C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)。

【請求項 44】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘基、C_3-C_7 單環環烷基、3-7 員單環雜環基、5-6 員單環雜芳基 及 8-10 員雙環雜芳基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 45】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：C_6–C_{10} 芳基及 8-10 員雙環雜芳基，其中該芳基及雜芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 46】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、苯基、萘基、吡啶基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及苯并[*d*]噻唑基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 47】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃-3-基、四氫

哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、吡唑-5-基、吡唑-3-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、萘-2-基、1*H*吲唑-5-基、1*H*吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基及苯并[*d*]噻唑-5-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 48】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 C_3-C_7 單環環烷基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 49】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 50】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 及 S 或其氧化形式之雜原子之 3-7 員單環雜環基，其中該雜環基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 51】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：四氫呋喃基及四氫哌喃基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 52】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係含有 1、2 或 3 個 獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-6 員單環雜芳基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 53】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：吡唑基、噻吩基、噁唑基及吡啶基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 54】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自

由以下組成之群：萘基、苯基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基)，其中該芳基在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

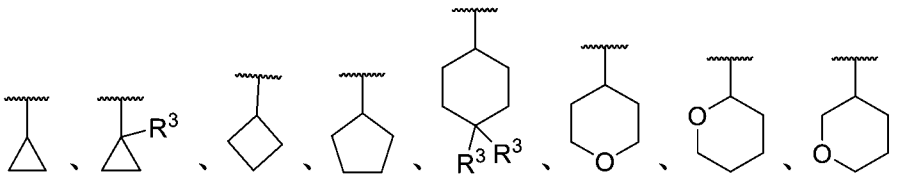
【請求項 55】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：苯基、萘-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基及 2,3-二氫苯并呋喃-7-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

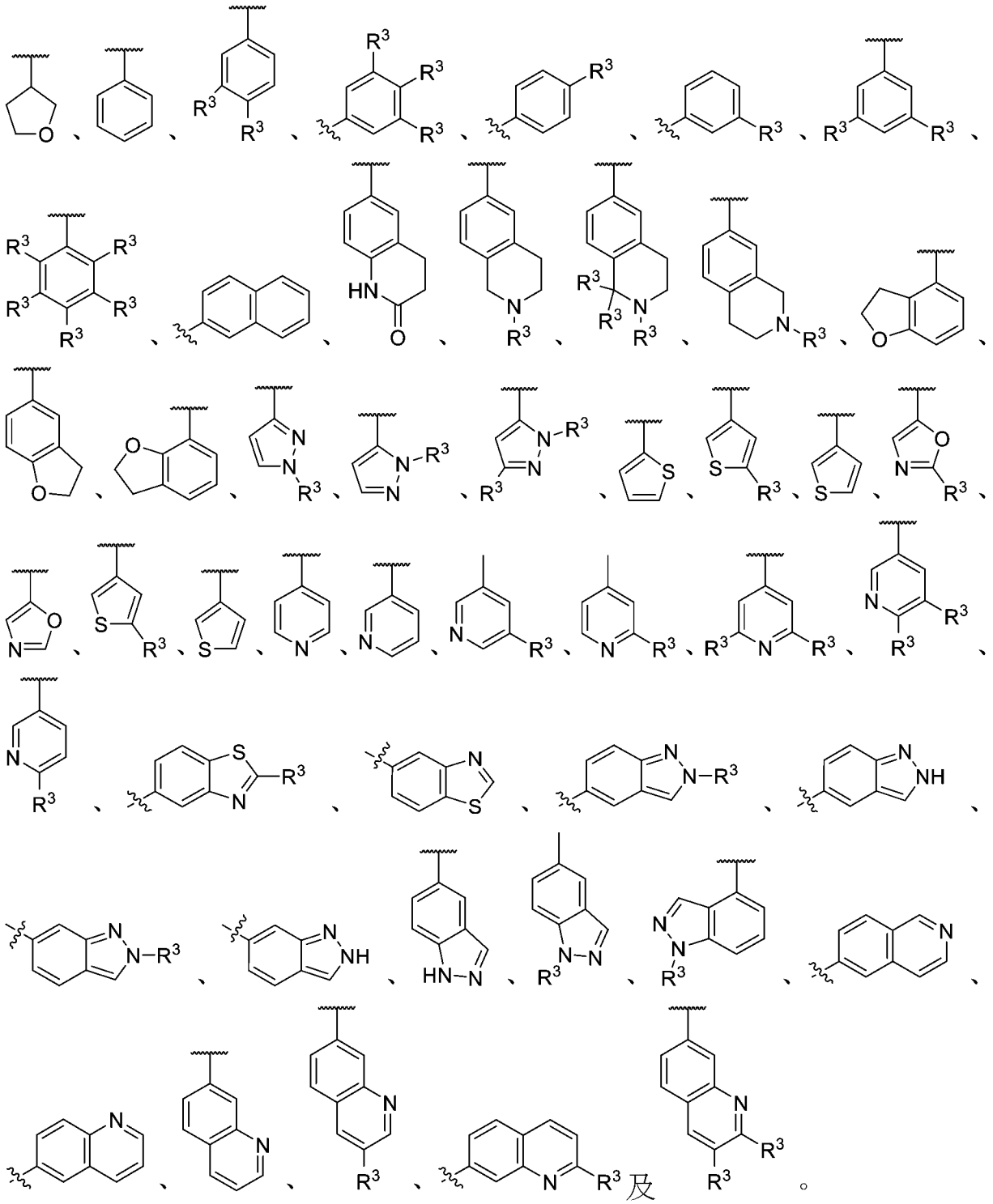
【請求項 56】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係苯基，其在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

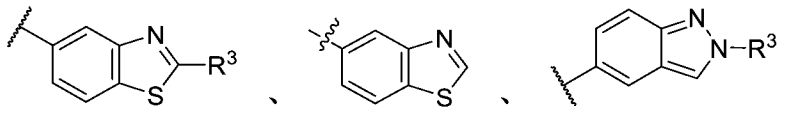
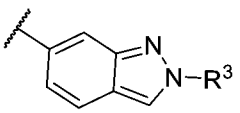
【請求項 57】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係 8-10 員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基視情況經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 58】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：1H-吲唑基、2H-吲唑基、喹啉基、異喹啉基及苯并[*d*]噻唑基，其各自經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 59】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 獨立地選自由以下組成之群：1H-吲唑-5-基、1*H* 吲唑-4-基、2H-吲唑-6-基、2H-吲唑-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-6-基及苯并[d]噻唑-5-基，其各自在可用位置處經 R^3 之 0、1、2 或 3 個實例取代。

【請求項 60】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：  、



【請求項 61】 如請求項 43 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 選自由以下組成之群：  及  。

【請求項 62】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：–D、=O、鹵基、–CN、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 雜烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、–C_3–C_9 環烷基、3-10 員雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、–OR^{a3}、–$N(R^{a3})_2$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基、–C_1–C_6 鹵烷基、經 –Me 之 0 或 1 個實例取代之雜環基烷基、經=O 之 0 或 1 個實例取代之–C_1–C_6 雜烷基、C_3–C_9 環烷基及經=O、–Me 或其組合之 0 或 1 個實例取代之 3-10 員雜環基。

【請求項 63】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、鹵基(*例如*–F、–Cl、Br)、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*–Bu、–^{t}Bu、–$CH_2(CH_3)(^i Pr)$)、–C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3)、–C_3–C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、3-10 員雜環基(*例如*四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吖呾基、十氫-1,6-萘啶基、2-氮雜螺[3.3]庚基、5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、雙環[1.1.1]戊基、八氫環戊并[c]吡咯基、十氫-1,6-萘啶基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、十氫-2,7-萘啶基)、環烷基烷基(*例如* –CH_2-環丙基)、雜環基烷基

(*例如*–CH_2-嗎啉基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基)、–OR^{a3} (*例如*–OH、–OCH_3、–OCH_2CH_3、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCF_3、–$OCHF_2$、–O-哌啶基、–OCH_2-吡咯啶基)、–$NR^{a3})_2$、–$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$ (*例如*–$NHC(=O)CH_3$)、–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基及雜環基烷基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代；且

各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–C_1–C_6 烷基(*例如*–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu)、–C_1–C_6 鹵烷基(*例如*–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3)、經=O 之 0 或 1 個實例取代之 –C_1–C_6 雜烷基(*例如*–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$))、C_3-C_9 環烷基(*例如*環丙基、環丁基、環戊基、環己基)、雜環基烷基(*例如* –CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)) 及 3-10 員雜環基(*例如*哌啶基，*例如* N-甲基哌啶-4-基)。

【請求項 64】 如請求項 43 至 63 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{a3} 獨立地選自由以下組成之群：H、–Me、–Et、–Pr、–^{i}Pr、–*sec*-Bu、–^{t}Bu、–CF_3、–CHF_2、–CH_2CF_3、–CH_2(N-甲基吡咯啶-2-基)、N-甲基哌啶-4-基、–$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、環丙基及–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

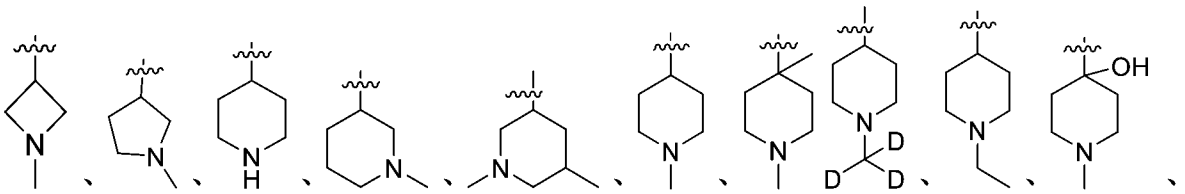
【請求項 65】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–F、–Cl、–CF_3、–$N(CH_3)_2$、–$N(CH_2CH_3)_2$、–$N(CH_3)CH_2CH_3$、–OMe、–OEt、–O-環丙基、–$CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、–$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、環己基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌

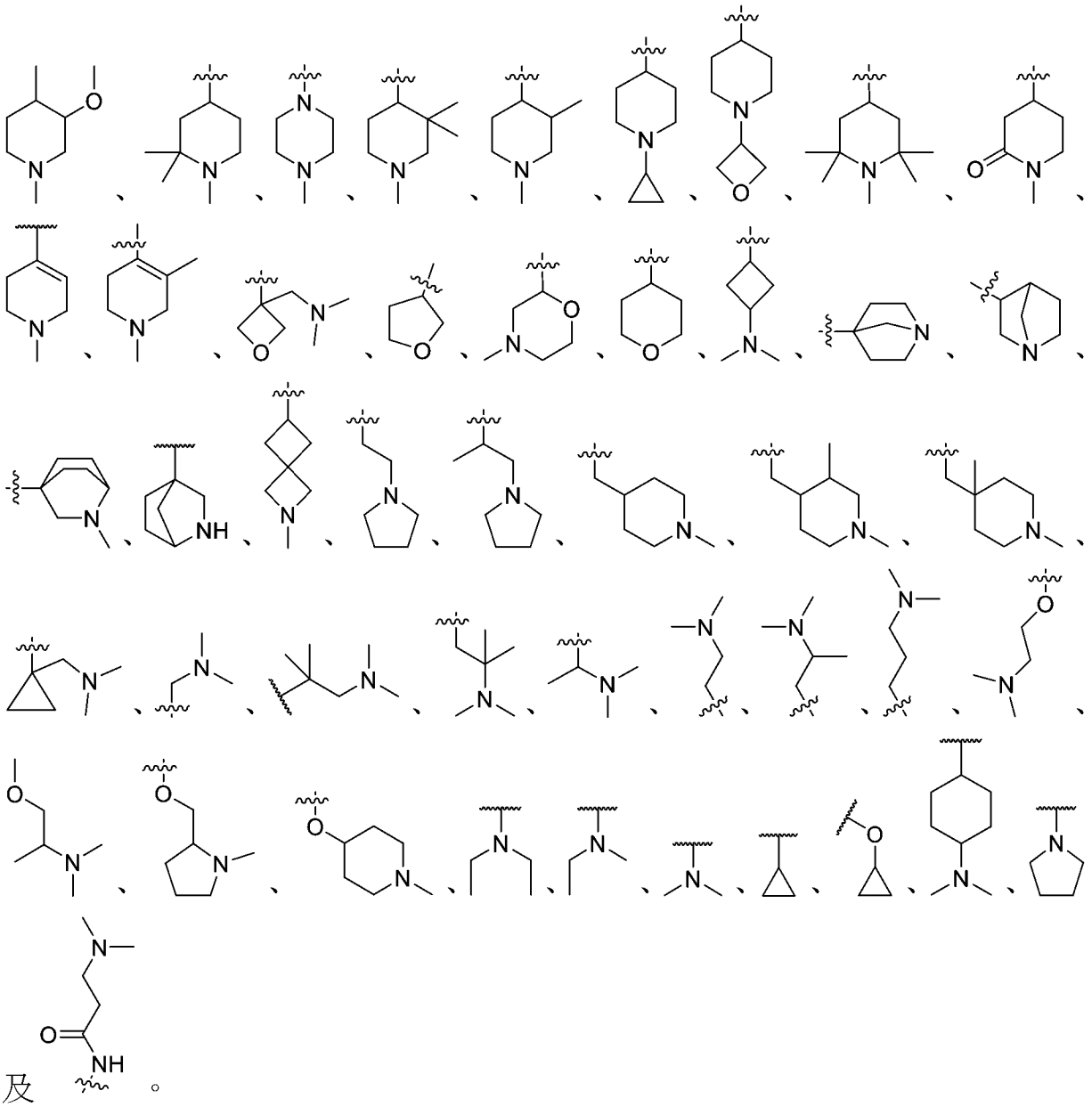
啶基、四氫吡啶基(*例如* 1,2,3,6 四氫吡啶基)、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$,–$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、–OCH_2(吡咯啶基)、–O 哌啶基及–$NHC(=O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$)，其中各環丙基、環丁基、環已基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧呾基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡啶基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吖呾基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、–CH_2-哌啶基、–CH_2-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_2$-吡咯啶基、–$(CH_2)_3$-吡咯啶基、–$CH(CH_3)CH_2$-吡咯啶基及–$(CH_2)_3$-吡咯啶基係視情況經取代(*例如*經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

【請求項 66】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：3-8 員單環雜環基及 5-10 員雙環雜環基，其中各雜環基係視情況經取代((*例如*，經 R^6 之 0、1、2、3、4 或 5 個實例取代)。

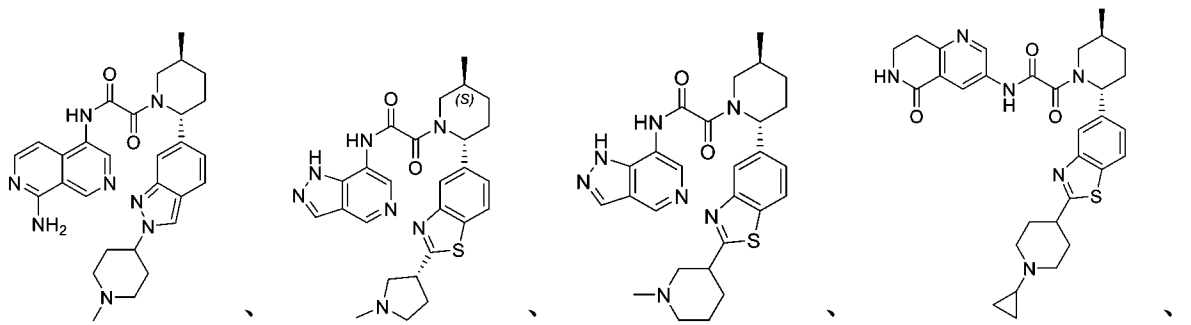
【請求項 67】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 獨立地選自由以下組成之群：–Me、–Et、–CD_3、環丙基、氧呾-3-基、–OH、=O、–$N(CH_3)_2$ 及–$CH_2N(CH_3)_2$。

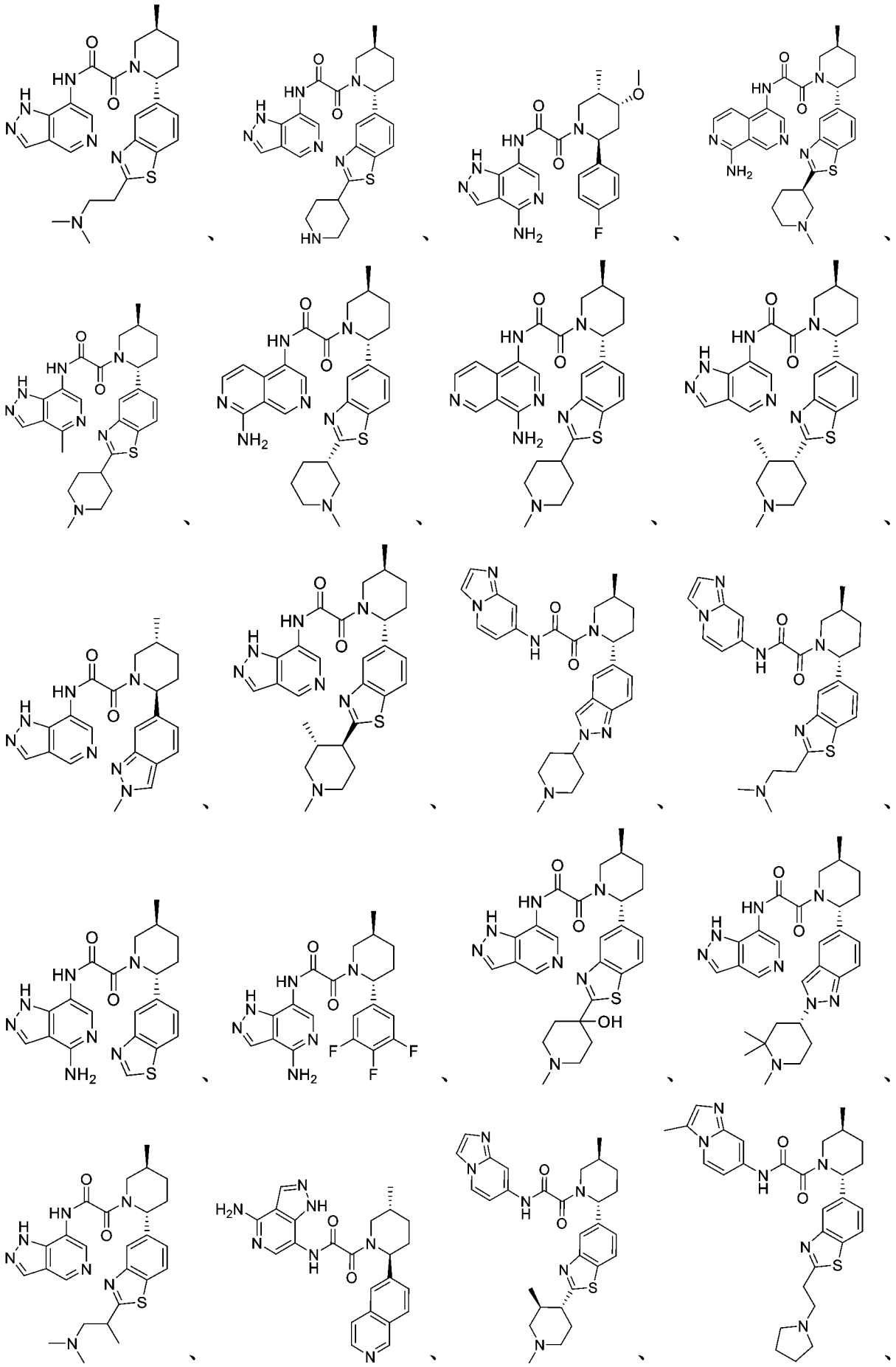
【請求項 68】 如請求項 43 至 61 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自由以下組成之群：–D、–CN、–Me、–Et、–^{i}Pr、–OMe、–OEt、–F、–Cl、–CF_3、

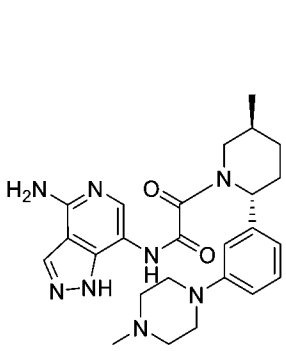
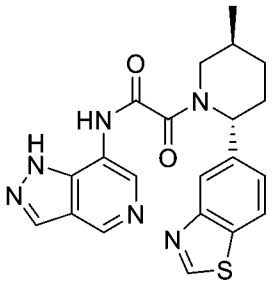
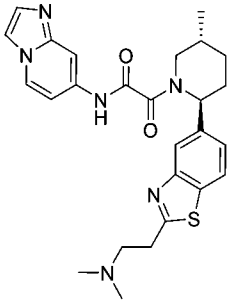
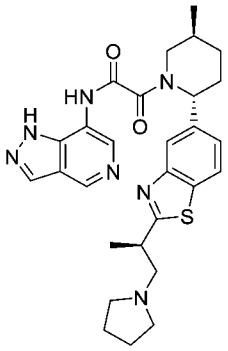
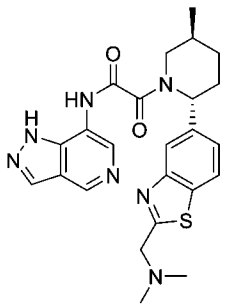
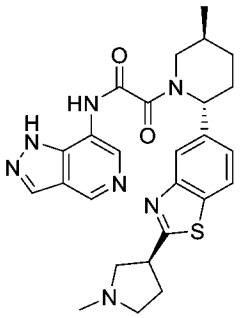
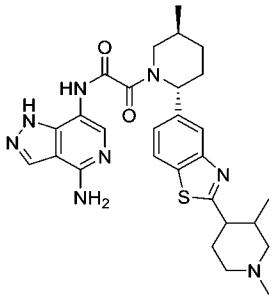
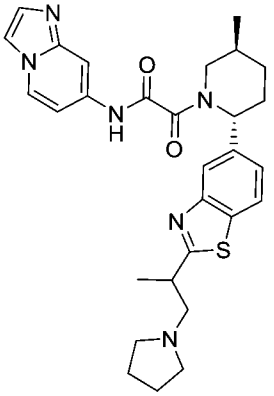
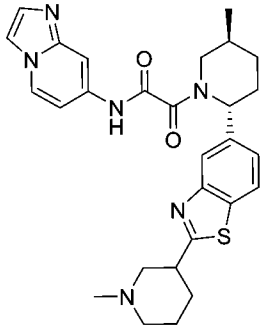
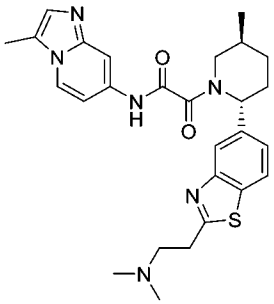
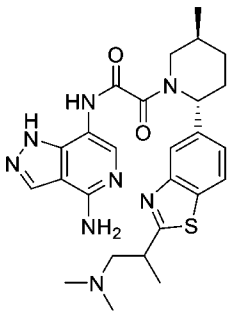
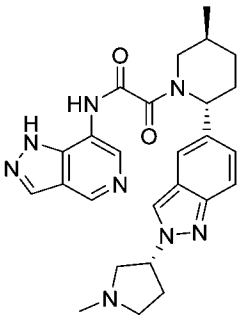
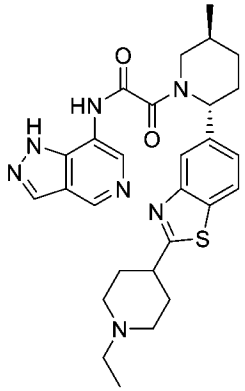
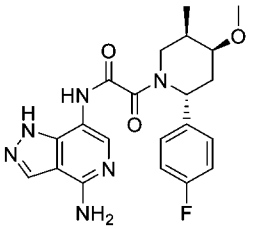
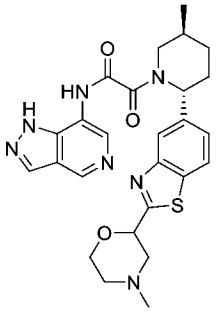
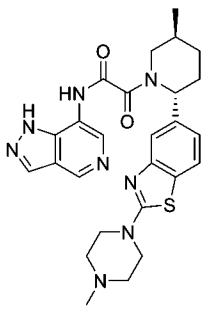
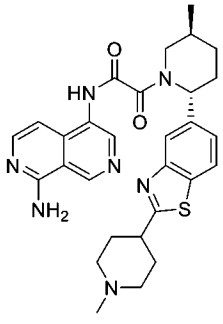
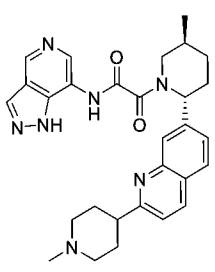
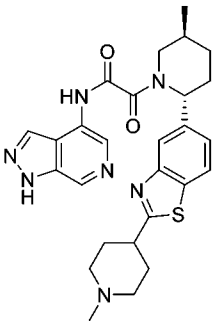
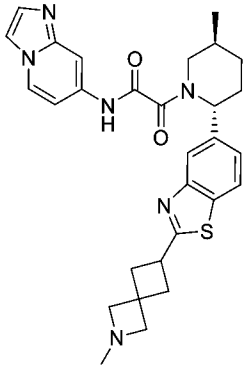
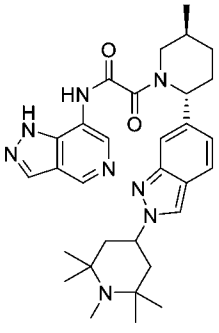


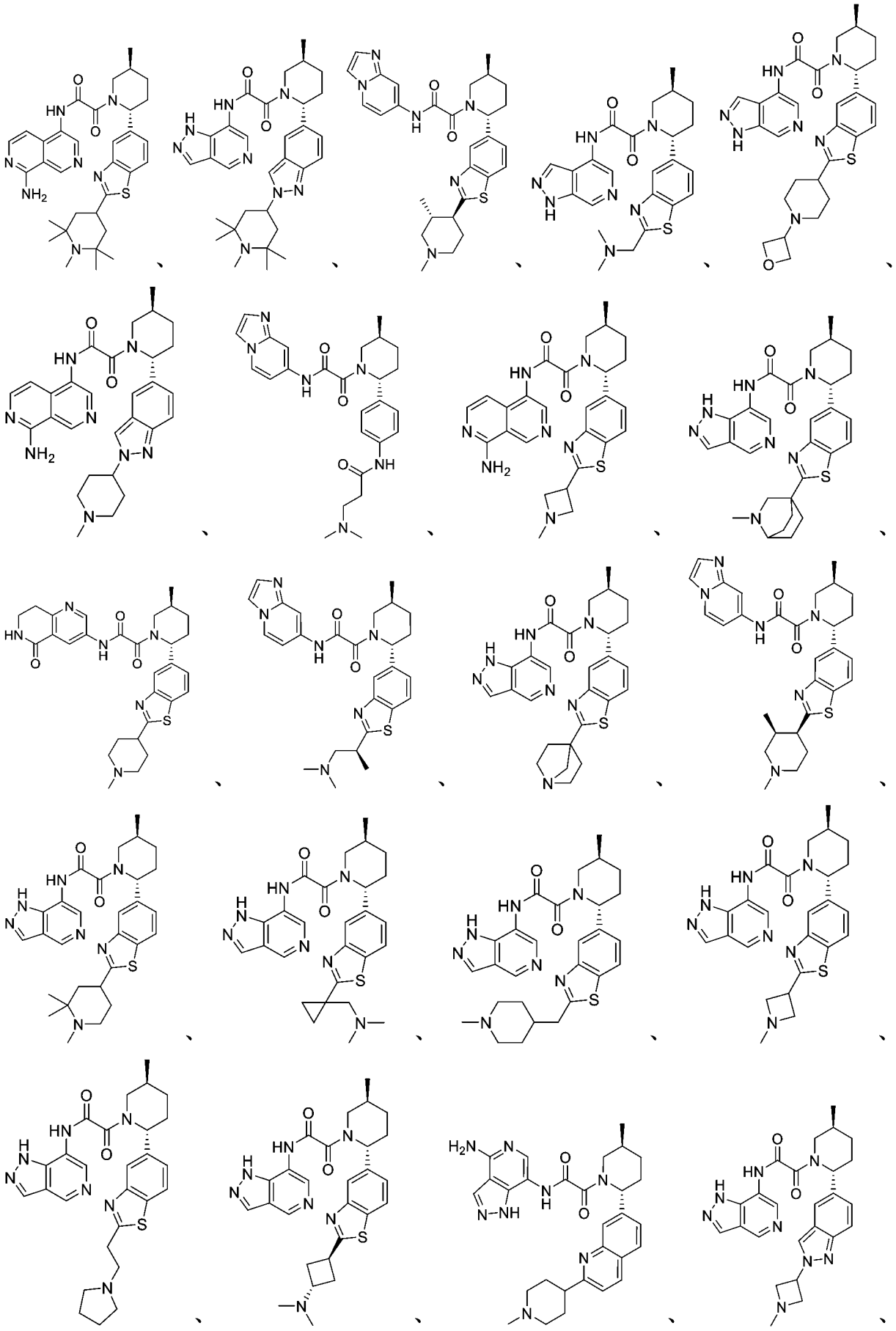


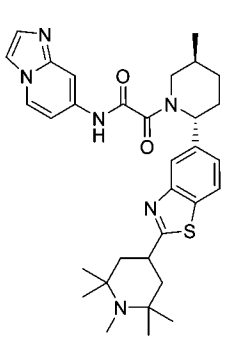
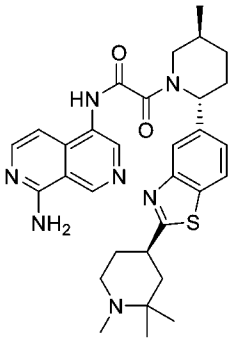
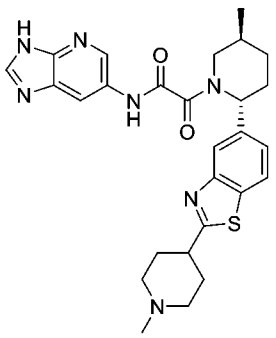
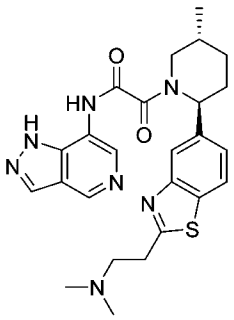
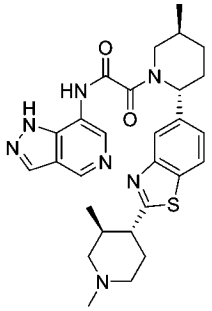
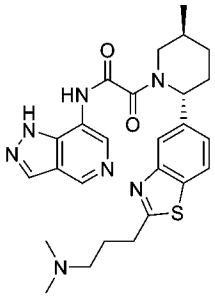
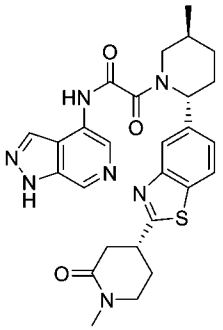
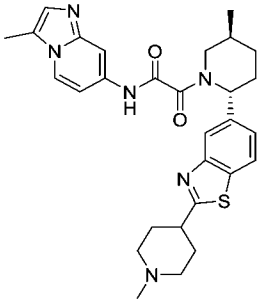
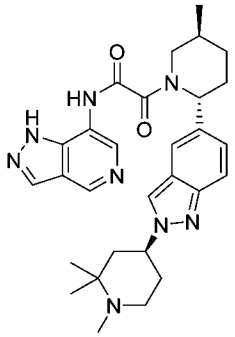
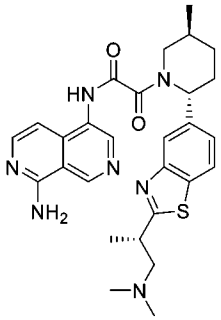
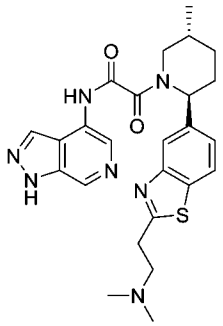
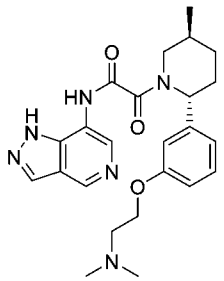
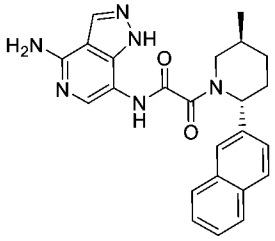
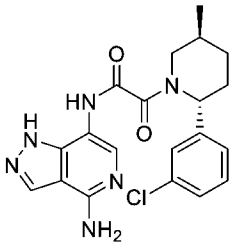
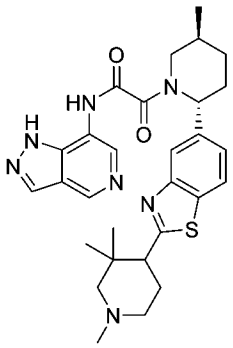
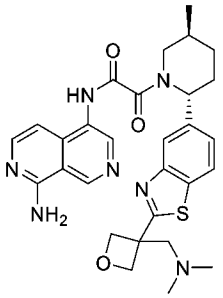
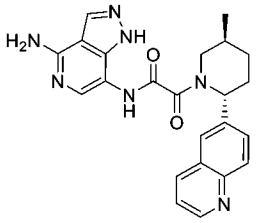
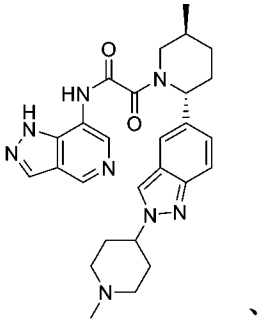
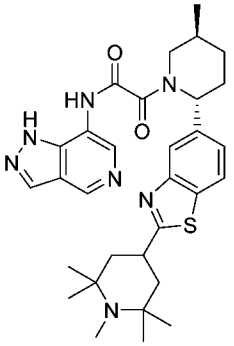
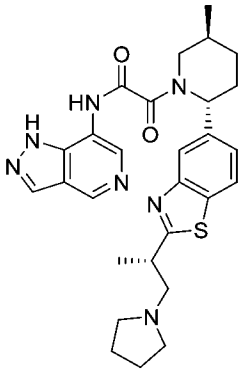
【請求項 69】 如請求項 1 至 68 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由以下組成之群：

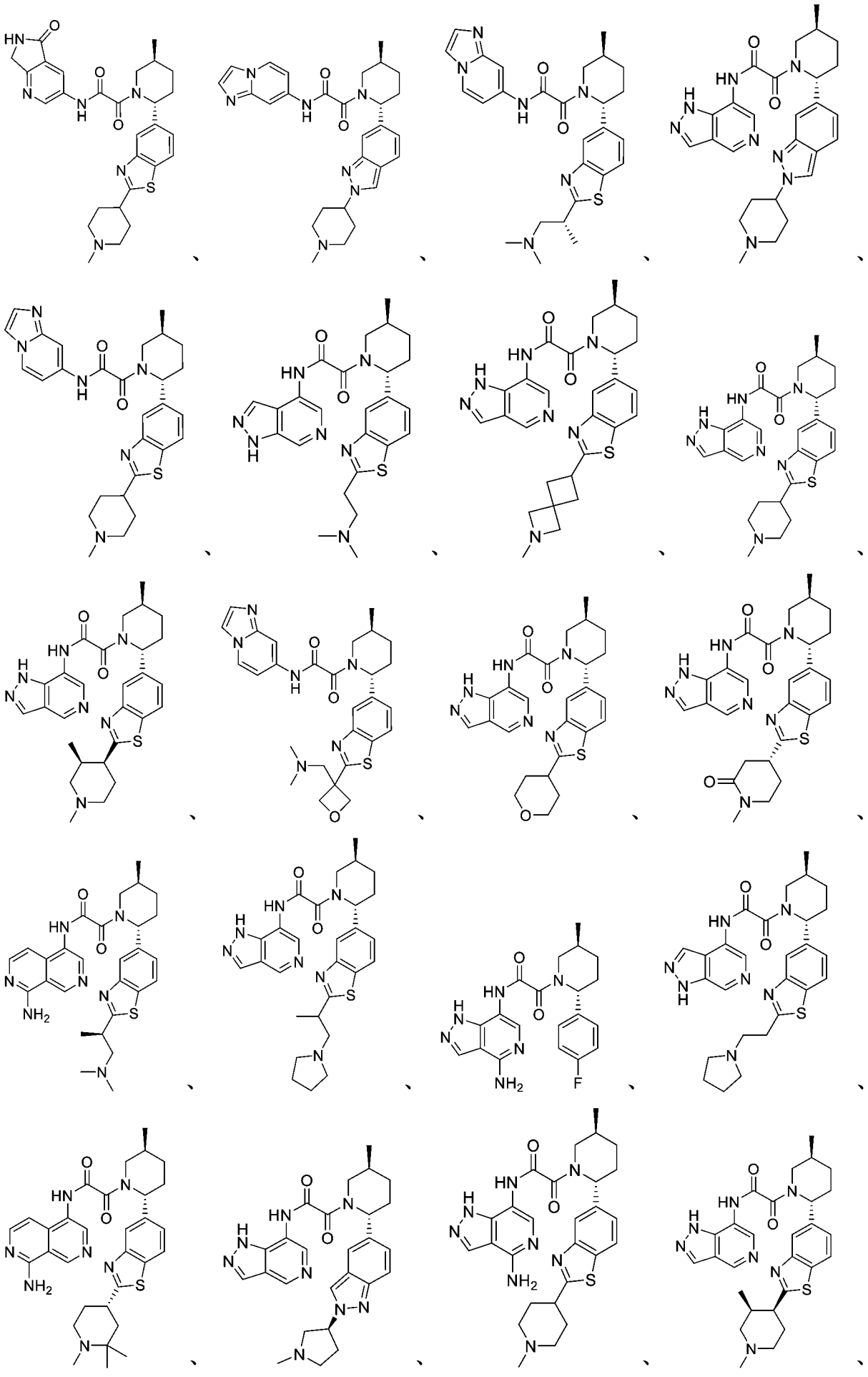


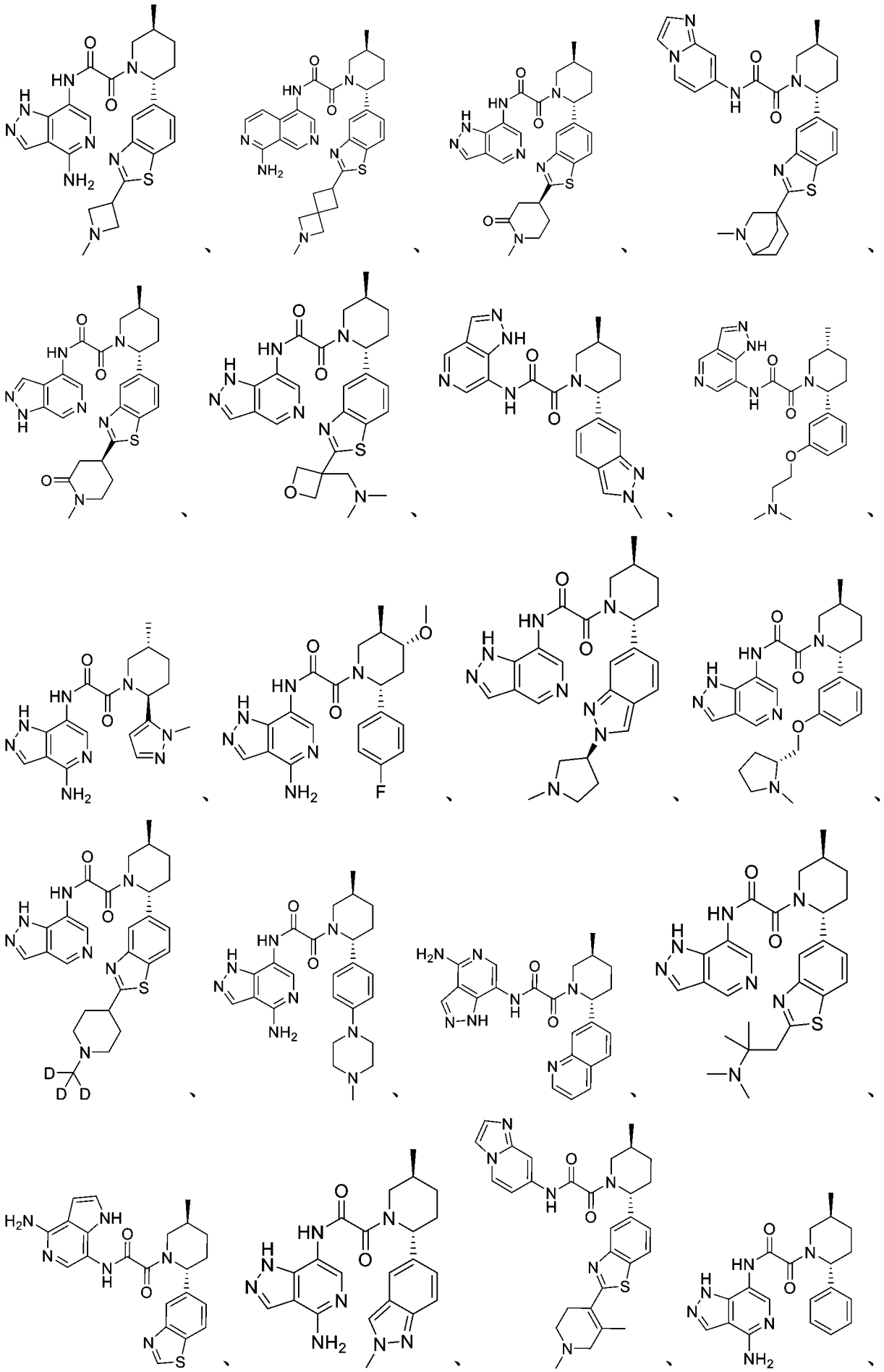


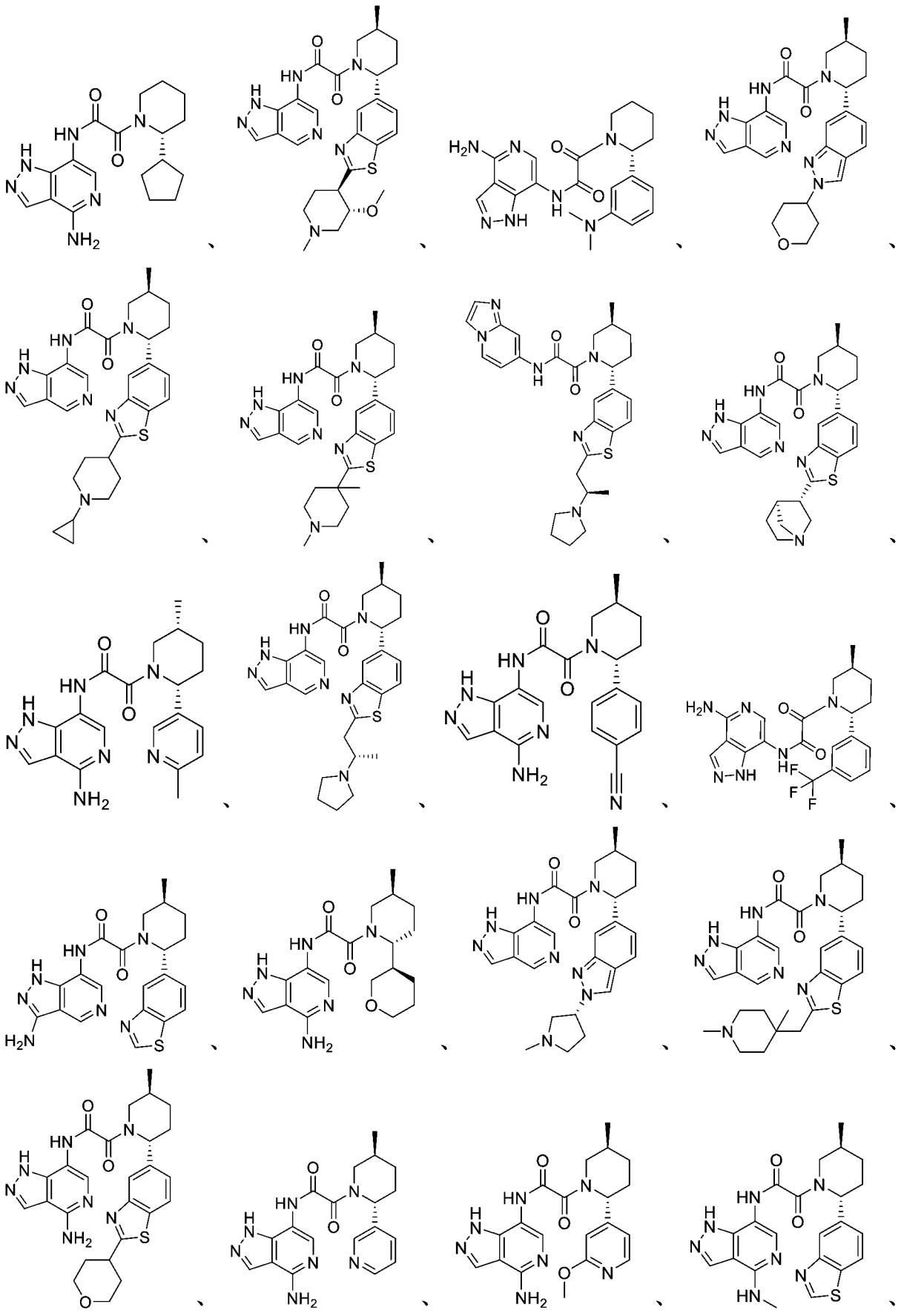

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

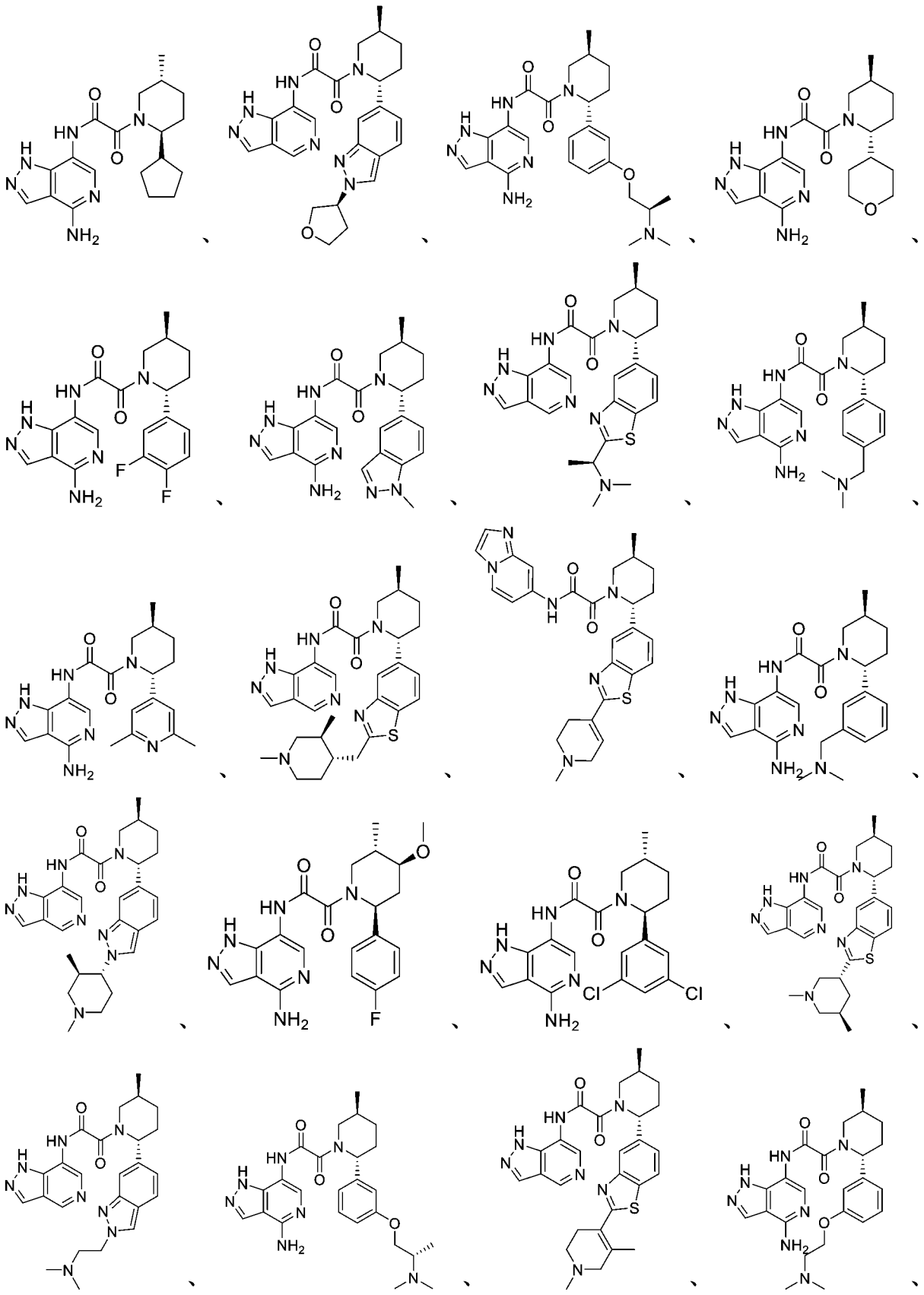


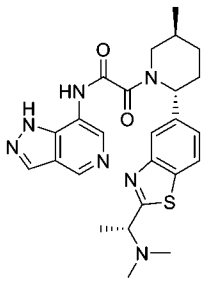
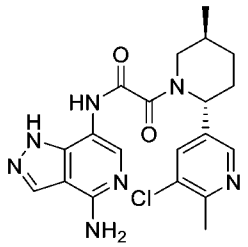
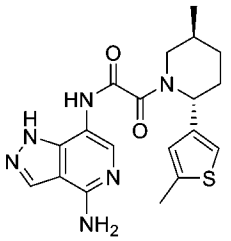
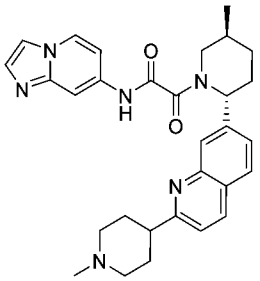
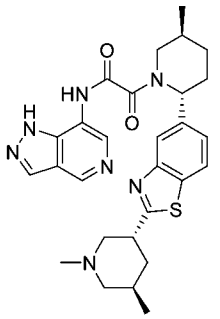
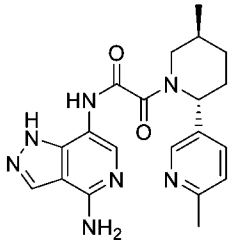
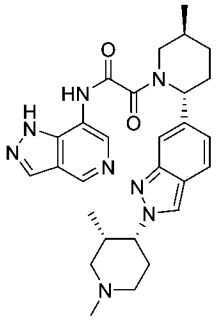
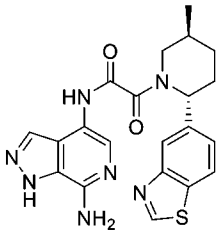
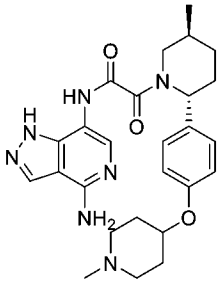
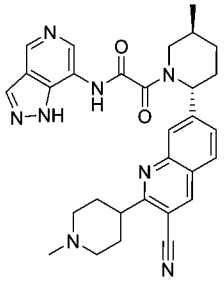
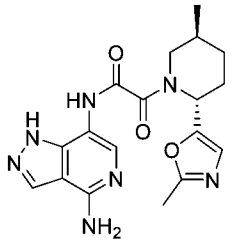
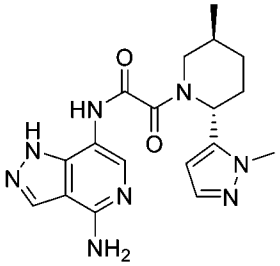
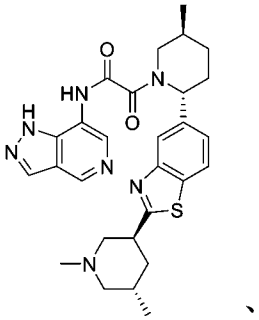
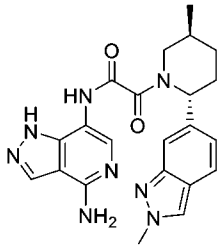
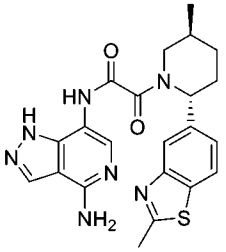
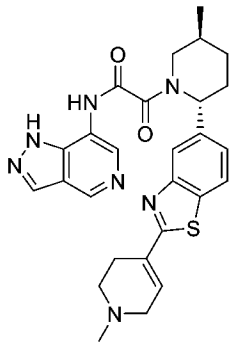
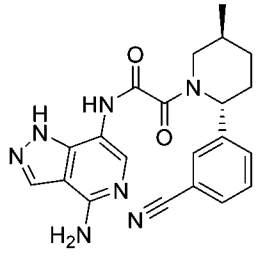
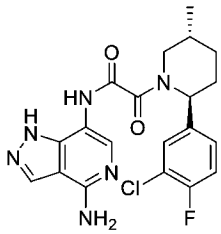
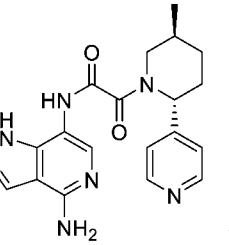
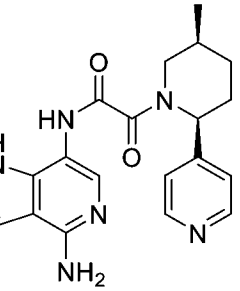
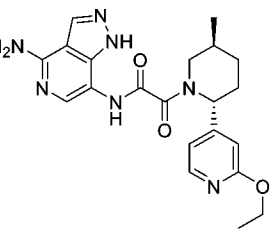

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



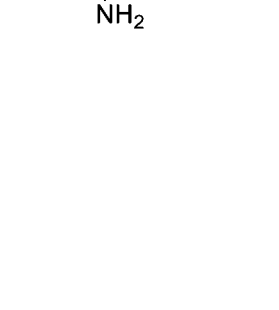




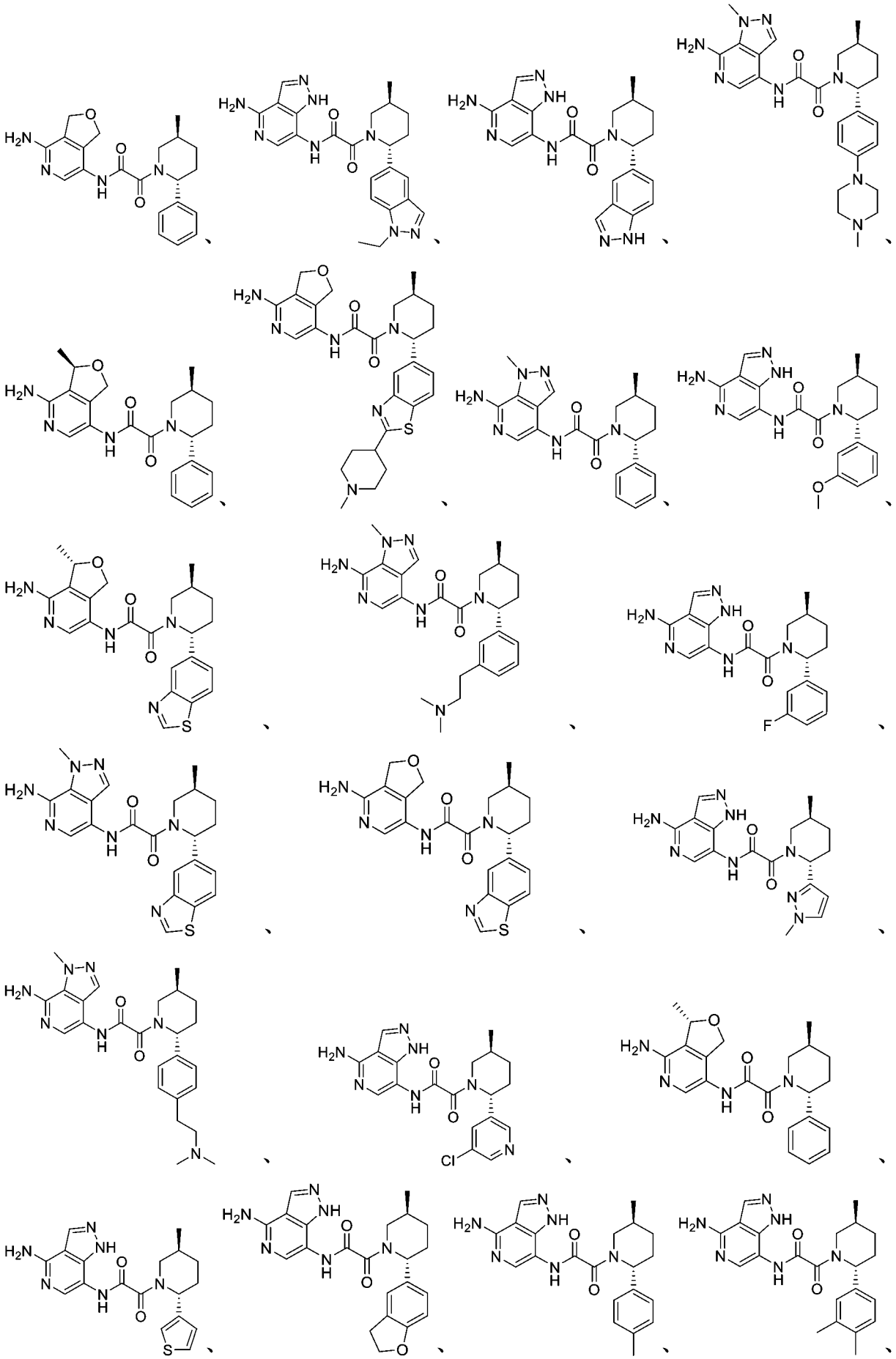


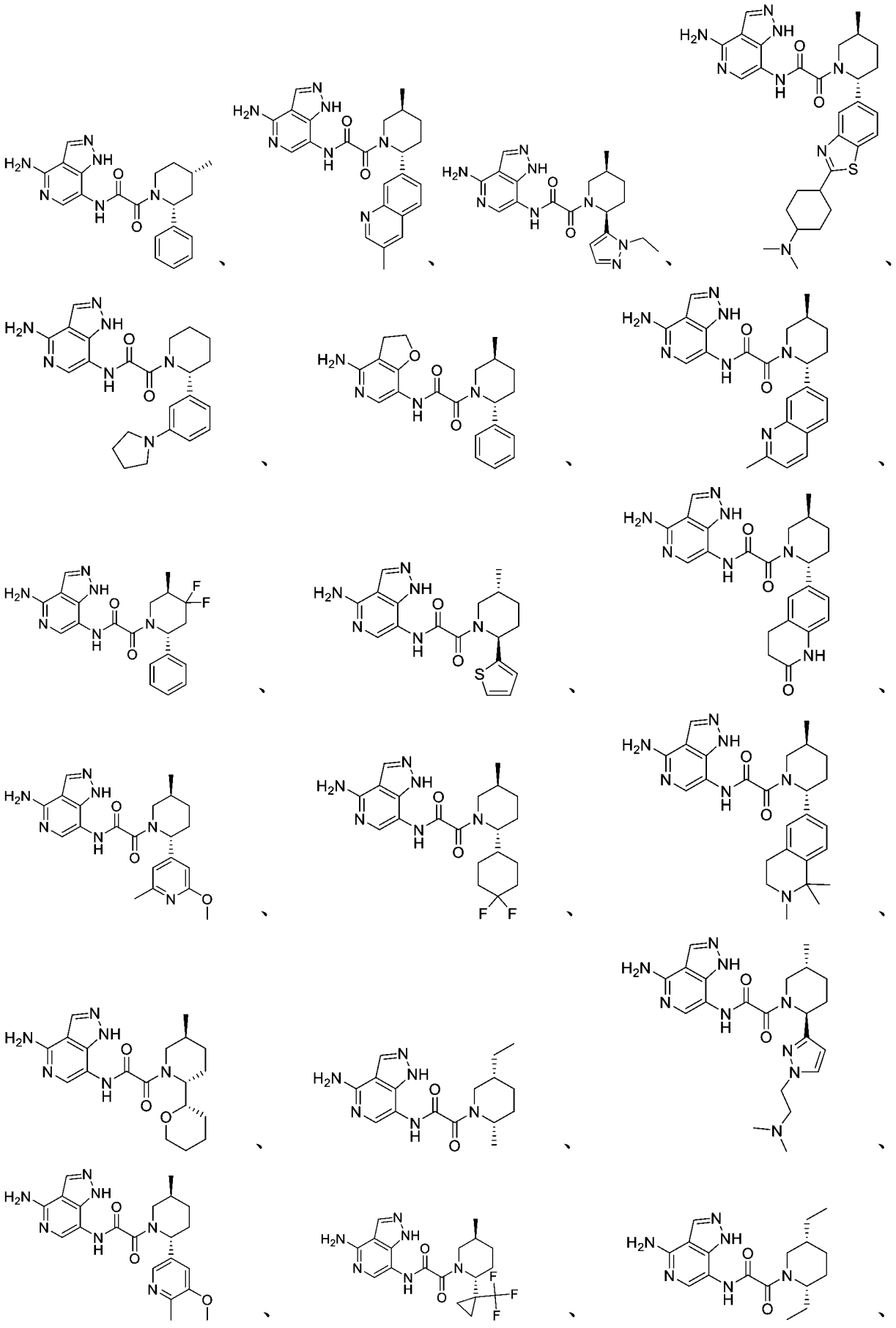

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

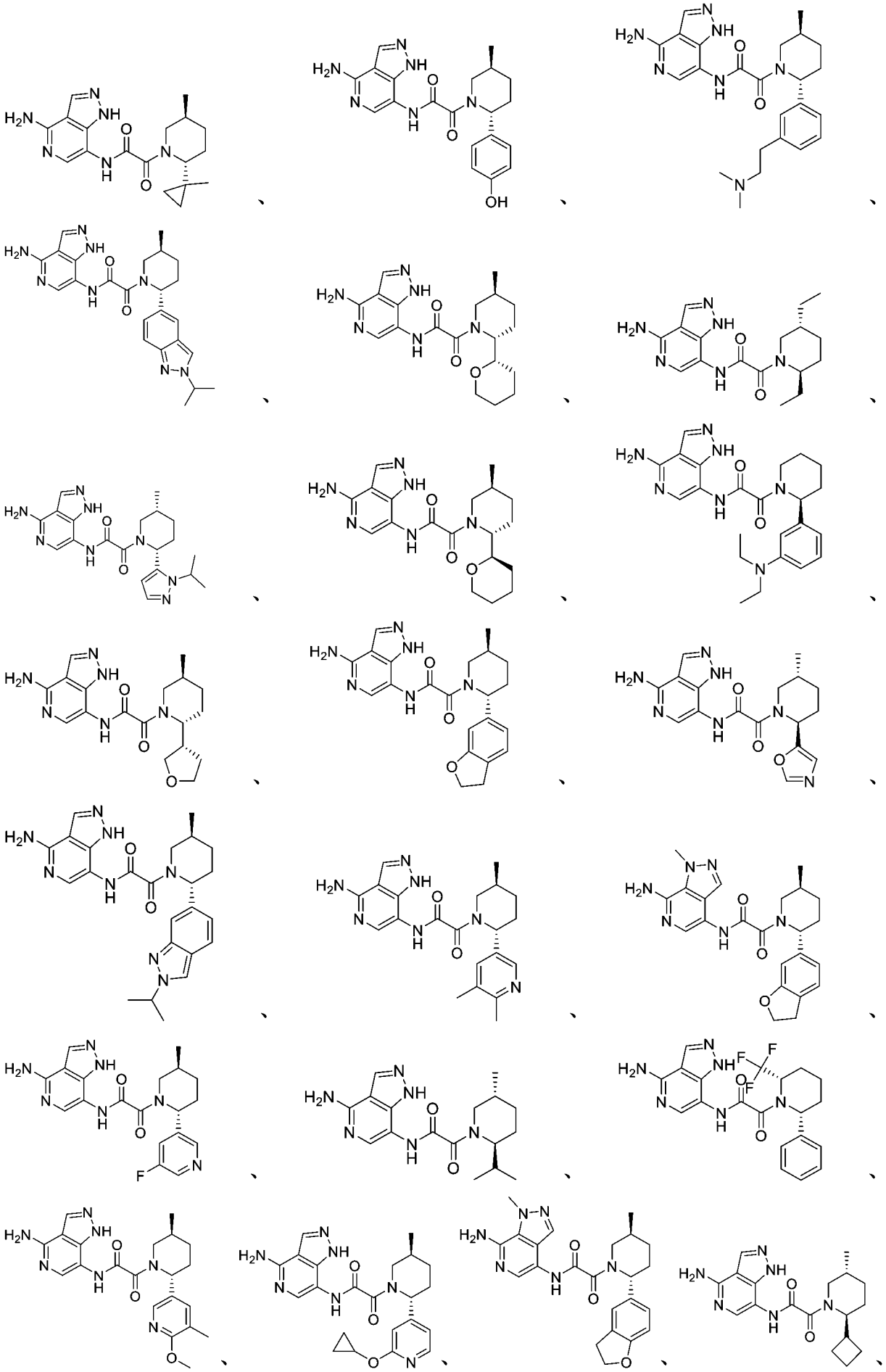
、

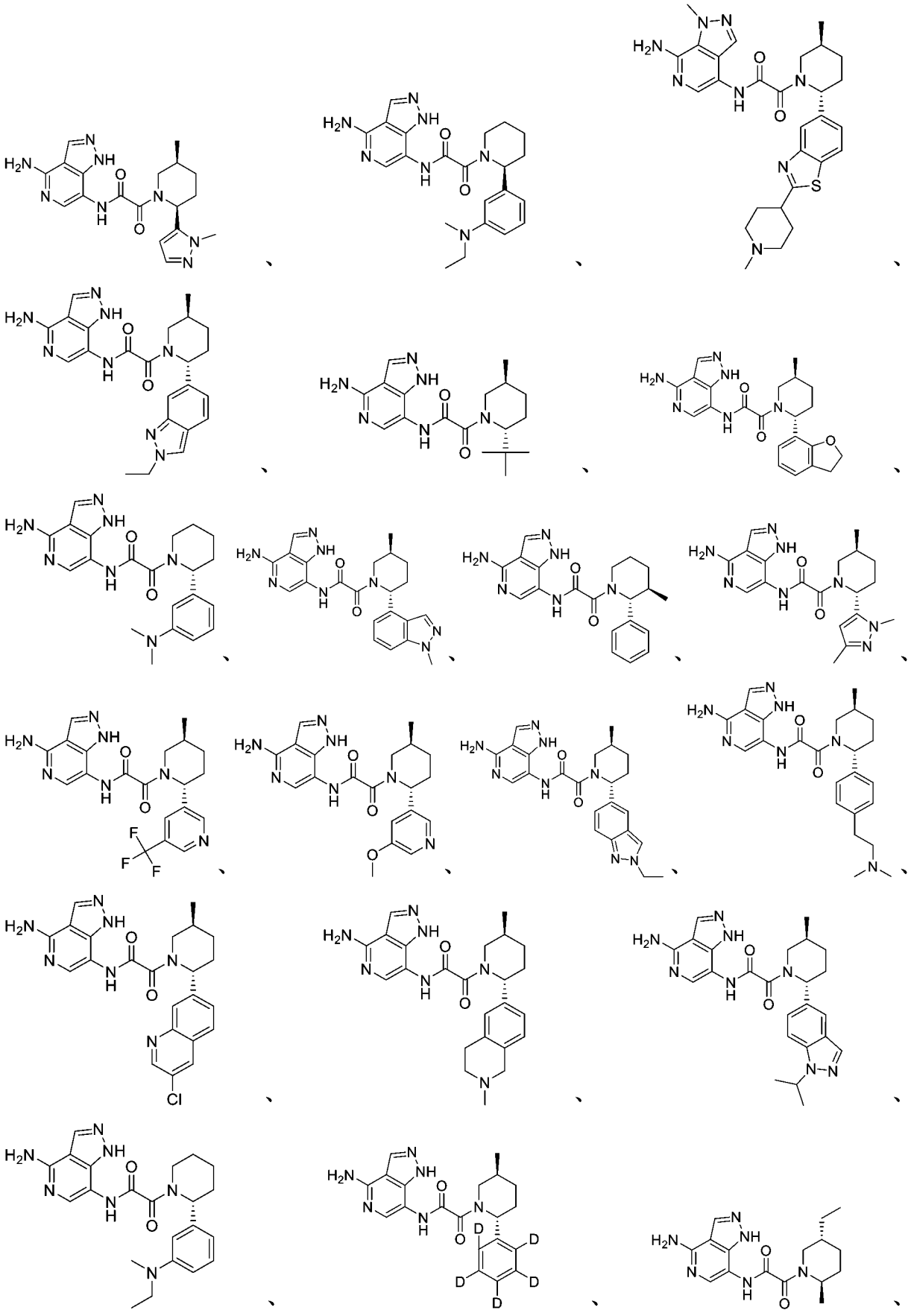
、

、

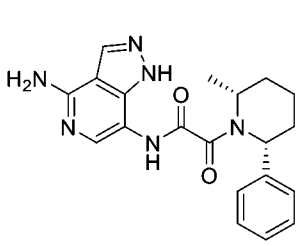
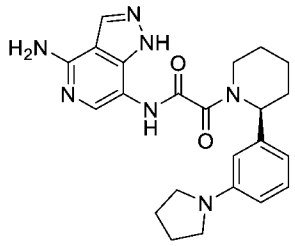
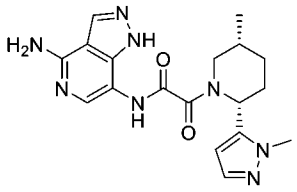
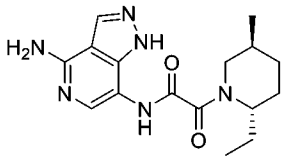
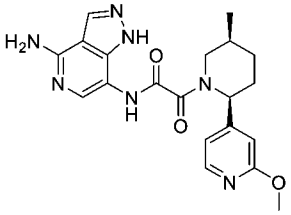
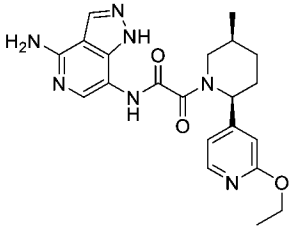
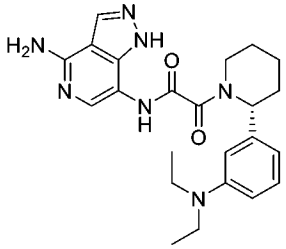
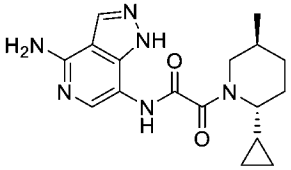
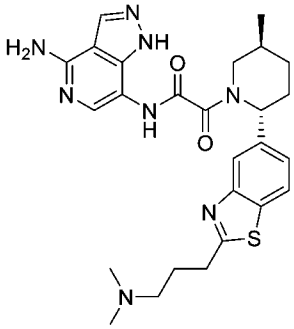
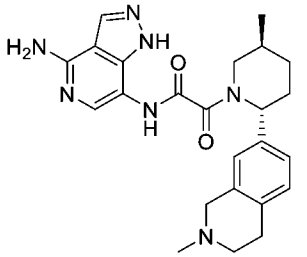
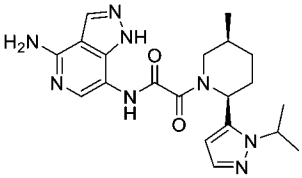
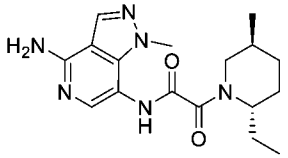
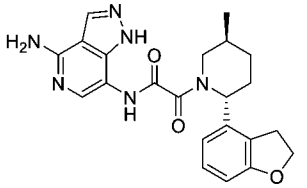
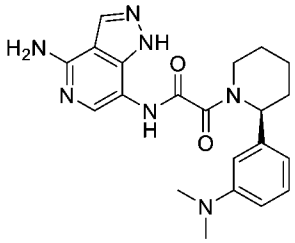
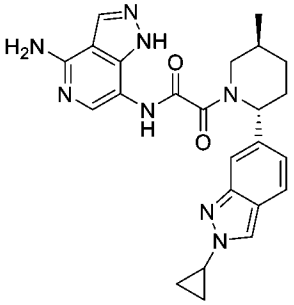
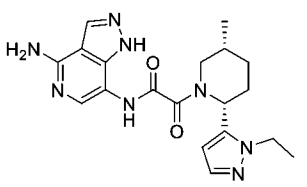
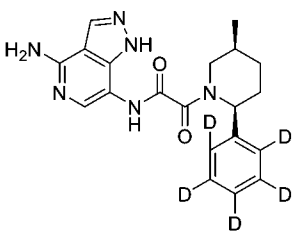
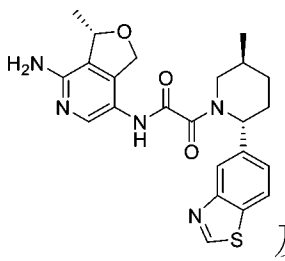
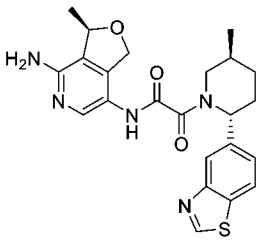
、










、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 70】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 69 中任一項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。

【請求項 71】 如請求項 70 之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。

【請求項 72】 如請求項 1 至 69 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 70 之醫藥學上可接受之組合物，用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。

【請求項 73】 如請求項 72 之用於使用之化合物或組合物，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物經組態以與第二治療劑組合投與。

【請求項 74】 如請求項 71 之醫藥學上可接受之組合物，用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病。

【請求項 75】 如請求項 72 至 74 中任一項之用於使用之化合物或組合物，其中該疾病係增殖性疾病。

【請求項 76】 如請求項 75 之用於使用之化合物或組合物，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【請求項 77】 如請求項 76 之用於使用之化合物或組合物，其中該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。

【請求項 78】 如請求項 1 至 69 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 70 之醫藥學上可接受之組合物在製造用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的藥劑中的用途。

【請求項 79】 如請求項 78 之用途，其中該藥劑經組態以與第二治療劑組合投與。

【請求項 80】 如請求項 71 之醫藥學上可接受之組合物在製造用於治療有需要之個體之 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累疾病的藥劑中的用途。

【請求項 81】 如請求項 78 至 80 中任一項之用途，其中該疾病係增殖性疾病。

【請求項 82】 如請求項 81 之用途，其中該疾病係 MTAP 缺乏及/或 MTA 積累癌症。

【請求項 83】 如請求項 82 之用途，其中該癌症係神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、食道癌(*例如*，食道鱗狀細胞癌或食道腺癌)、膀胱癌(*例如*，膀胱尿路上皮癌)、胰臟癌(*例如*，胰臟腺癌)、間皮瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC；*例如*，肺鱗狀癌或肺腺癌)、星形細胞瘤、未分化多形性肉瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、白血病、頭頸癌、胃腺癌、黏液性纖維肉瘤、膽管肉瘤、腦癌、胃癌、腎癌、乳癌、子宮內膜癌、尿路癌、肝癌、軟組織癌、胸膜癌及大腸癌或肉瘤。