



(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 201217371 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132061

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/08 英國

GB1014963.1

2011/01/21 英國

GB1101128.5

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)
比利時

(72)發明人：帕頓 安德魯哈利 PARTON, ANDREW HARRY (GB)；阿里 麥荷胡笙 ALI, MEZHER HUSSEIN (GB)；布魯克林斯 丹尼爾克里斯多夫 BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER (GB)；布朗 朱立安艾利斯塔 BROWN, JULIEN ALISTAIR (GB)；福特 丹尼爾詹姆士 FORD, DANIEL JAMES (GB)；富蘭克林 理查傑瑞米 FRANKLIN, RICHARD JEREMY (GB)；朗漢 巴利約翰 LANGHAM, BARRY JOHN (GB)；紐斯 朱蒂夏綠蒂 NEUSS, JUDI CHARLOTTE (GB)；坤西 瓊安娜瑞秋 QUINCEY, JOANNA RACHEL (GB)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 123 頁

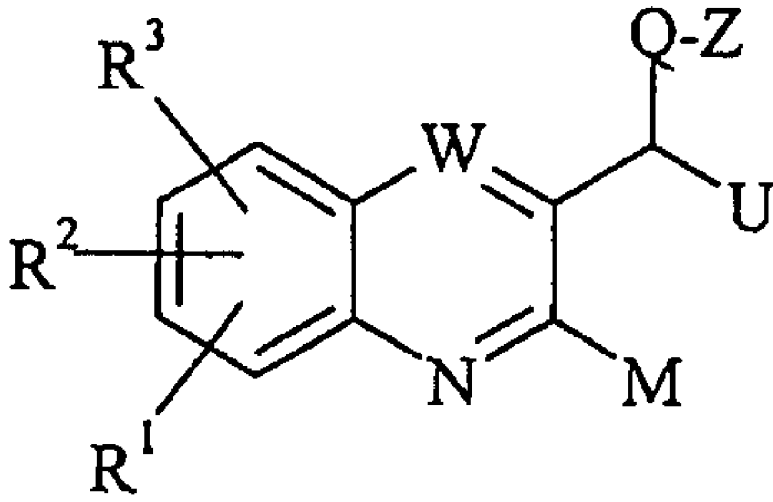
(54)名稱

作為激酶抑制物的喹啉與喹啉^嘧啉衍生物

QUINOLINE AND QUINOXALINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示一系列之喹啉與喹啉^嘧啉衍生物，其係包含氟化乙基側鏈，為 PI3 激酶酵素之選擇性抑制物，因而具有醫學利益，例如治療發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、或眼部之病況。



(I)



(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 201217371 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132061

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)**
A61P37/00 (2006.01)
A61P3/00 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/08 英國
2011/01/21 英國

GB1014963.1
GB1101128.5

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)
比利時

(72)發明人：帕頓 安德魯哈利 PARTON, ANDREW HARRY (GB)；阿里 麥荷胡笙 ALI, MEZHER HUSSEIN (GB)；布魯克林斯 丹尼爾克里斯多夫 BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER (GB)；布朗 朱立安艾利斯塔 BROWN, JULIEN ALISTAIR (GB)；福特 丹尼爾詹姆士 FORD, DANIEL JAMES (GB)；富蘭克林 理查傑瑞米 FRANKLIN, RICHARD JEREMY (GB)；朗漢 巴利約翰 LANGHAM, BARRY JOHN (GB)；紐斯 朱蒂夏綠蒂 NEUSS, JUDI CHARLOTTE (GB)；坤西 瓊安娜瑞秋 QUINCEY, JOANNA RACHEL (GB)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 123 頁

(54)名稱

作為激酶抑制物的喹啉與喹啉衍生物

QUINOLINE AND QUINOXALINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示一系列之喹啉與喹啉衍生物，其係包含氟化乙基側鏈，為 PI3 激酶酵素之選擇性抑制物，因而具有醫學利益，例如治療發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、或眼部之病況。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一類喹啉與喹啉衍生物，及其治療用途。更具體而言，本發明提供包含氟化乙基側鏈之喹啉與喹啉衍生物。這些化合物為磷酸肌酐 3-激酶 (PI3K) 酵素之選擇性抑制物，因而具有作為藥劑之利益，特別是治療不良的發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、及眼部之病況。

【先前技術】

PI3K 路徑牽連著據信可對一定範圍之人類疾病生效的各種生理及病理功能。因此 PI3K 對細胞增殖、細胞存活、細胞膜轉達、葡萄糖輸送、神經突觸外生、細胞膜變皺、超氧化物產生、肌動蛋白重組、及趨化作用提供重要之信號（參考資料：S. Ward 等人之 *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213；及 S.G. Ward & P. Finan 之 *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434）；且已知涉及癌症病理學，以及新陳代謝、發炎及心血管疾病（參考資料：M.P. Wymann 等人之 *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376）。PI3K 路徑之過度表現牽連許多種人類癌症（參考資料：S. Brader & S.A. Eccles 之 *Tumori*, 2004, 90, 2-8）。

依照本發明之化合物（有效及選擇性之 PI3K 抑制物）因此有益地治療及/或預防各種人類疾病。其係包括自體免疫及發炎病症，如類風濕性關節炎、多發性硬化症、氣喘、發炎性腸炎、牛皮癬、及移植排斥；心血管

病症，其係包括血栓、心臟肥大、高血壓、及心臟不規則收縮（例如在心臟衰竭期間）；神經退化病症，如阿茲海默氏症、帕金森氏症、杭丁頓氏症、中風、肌萎縮性側索硬化、脊椎受傷、頭部創傷、及癲癇；新陳代謝病症，如肥胖及第 2 型糖尿病；致癌病況，其係包括白血病、母細胞瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、以及肝臟、骨頭、皮膚、腦、胰臟、肺臟、乳房、胃部、結腸、直腸、前列腺、卵巢、及子宮頸之人類癌症；疼痛及痛覺病症；以及眼部病症，其係包括老年性黃斑病變 (ARMD)。

此外，依照本發明之化合物可有利地作為用於發展新穎生物測試及研究新穎藥劑的藥理標準。因此本發明之化合物可在偵測可結合人類 PI3K 酵素之化合物的檢驗中作為放射性結合物。

WO 2008/118454、WO 2008/118455 及 WO 2008/118468 號專利揭述各系列之喹啉與喹啉衍生物，其在結構上彼此相關，且據稱可用於抑制人類 PI3K δ 的生物活性及可用於治療 PI3K 所導致的病況或病症。

WO 2009/081105、WO 2010/046639、及在 2011 年 5 月 19 日公開之審查中 WO 2011/058108 號專利（請求英國專利申請案第 0919829.2 及 1012102.8 號的優先權益）揭述作為 PI3K 酵素之選擇性抑制物的不同類別之融合雙環雜芳基衍生物，其係具有治療不良的發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、及眼部病況的利益。

然而迄今先前技術均未揭示或建議本發明所提供的

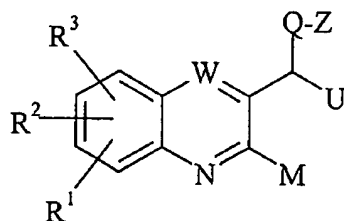
包含氟化乙基側鏈之喹啉與喹啶衍生物的精確結構類別。

本發明之化合物為有效及選擇性之 PI3K 抑制物，其對人類 PI3K α 及 / 或 PI3K β 及 / 或 PI3K γ 及 / 或 PI3K δ 同型異構物均具有 50 μ M 或以下，通常為 20 μ M 或以下，經常為 5 μ M 或以下，一般為 1 μ M 或以下，合適地為 500 nM 或以下，理想地為 100 nM 或以下，且較佳為 20 nM 或以下之結合親和力 (IC₅₀) (熟悉此技藝者會了解，IC₅₀ 值越低則表示為越有效之化合物)。相對於其他之人類激酶，本發明之化合物對人類 PI3K α 及 / 或 PI3K β 及 / 或 PI3K γ 及 / 或 PI3K δ 同型異構物可擁有至少 10 倍之選擇性親和力，一般為至少 20 倍之選擇性親和力，合適地為至少 50 倍之選擇性親和力，且理想地為至少 100 倍之選擇性親和力。

本發明之化合物因其高效力及選擇性、可證實之效用、及有價值之藥物動力性質 (包括清除性及生物可用性) 而有明顯的優點。

【發明內容】

本發明提供一種式 (I) 化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物：



(I)

其中

U 表示 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$;

Q 表示氧、硫、 $\text{N}-\text{R}^4$ 、或共價鍵;

Z 表示由兩個融合六員芳環所組成的視情況地經取代雙環雜芳基部分，雜芳基部分 Z 係含有至少一個氮原子且係經碳原子鍵聯其餘分子;

M 表示芳基或雜芳基，其均可視情況地經一個或以上之取代基取代;

W 表示 $\text{C}-\text{R}^5$ 或 N;

R^1 、 R^2 與 R^3 獨立地表示氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{3-7} 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、雜芳基 (C_{1-6}) 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基、 C_{2-6} 烷基羰基胺基、 C_{2-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、甲醯基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、或二 (C_{1-6}) 烷基胺基磺醯基;

R^4 表示氫或 C_{1-6} 烷基; 及

R^5 表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

在任何以上式 (I) 化合物中之基係敘述成視情況地經取代之處，此基可為未取代，或者經一個或以上之取代

基取代。一般而言，此基係未取代，或者經一個或兩個取代基取代。

【實施方式】

對於醫學用途，式(I)化合物之鹽為醫藥上可接受鹽。然而其他之鹽仍可用於本發明化合物或其醫藥上可接受鹽的製品。本發明化合物之合適醫藥上可接受鹽係包括酸加成鹽，其可例如藉由將本發明化合物之溶液與醫藥上可接受酸（如氫氯酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、或磷酸）之溶液混合而形成。此外，在本發明之化合物係帶有酸性部分（例如羧基）之處，合適之其醫藥上可接受鹽可包括鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；及以合適之有機配位基（例如四級銨鹽）所形成的鹽。

本發明在其範圍內係包括以上式(I)化合物之溶劑合物。此溶劑合物可由常用之有機溶劑形成，例如烴溶劑，如苯或甲苯；氯化溶劑，如氯仿或二氯甲烷；醇系溶劑，如甲醇、乙醇或異丙醇；醚系溶劑，如二乙醚或四氫呋喃；或酯溶劑，如乙酸乙酯。或者式(I)化合物之溶劑合物可由水形成，在此情形其為水合物。

可存在於本發明化合物中之合適烷基係包括直鏈及分支 C_{1-6} 烷基，例如 C_{1-4} 烷基。典型實例係包括甲基與乙基，及直鏈或分支丙基、丁基與戊基。具體而言，烷基係包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、與 3-甲基

丁基。因而可運用衍生之名詞「 C_{1-6} 烷氧基」、「 C_{1-6} 烷硫基」、「 C_{1-6} 烷基磺醯基」、及「 C_{1-6} 烷基胺基」。

特定之 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、與環庚基。

合適之芳基係包括苯基與萘基，較佳為苯基。

合適之芳基 (C_{1-6}) 烷基係包括苄基、苯乙基、苯丙基、與萘甲基。

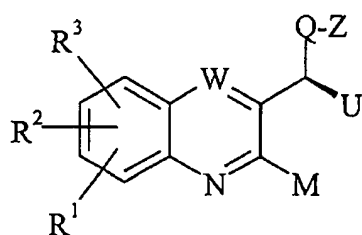
合適之雜環烷基（可包含其苯融合類似物）係包括氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、二氫苯并呋喃基、吡咯啉基、吡啶基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氫吡喃基、苯并二氫吡喃基、哌啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、哌嗪基、1,2,3,4-四氫喹啶基、同系哌嗪基、嗎啉基、苯并嗎啉基、與硫嗎啉基。

合適之雜芳基係包括呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、吡嗪基、吡嗪并[1,5-*a*]吡啶基、吡嗪并[3,4-*d*]嘧啶基、節唑基、喹唑基、苯并喹唑基、異喹唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、嘌呤基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基、喹二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并三唑基、四唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、嗒嗪基、啉基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、吡嗪基、喹啶基、喋啶基、三嗪基、與苯并哌喃基。

在此使用之名詞「鹵素」係意圖包括氟、氯、溴、與碘原子，一般為氟、氯或溴。

在式(I)化合物係具有一個或以上之不對稱中心時，其可因而成為鏡像異構物而存在。在本發明之化合物係擁有兩個或以上之不對稱中心時，其可另外成為非鏡像異構物而存在。應了解，本發明係擴展至所有此種鏡像異構物與非鏡像異構物，及其任何比例之混合物，包括消旋物。式(I)及下述之式均意圖表示所有個別的立體異構物及所有可能的其混合物，除非另有所述或顯示。另外，式(I)化合物可成為互變異構物而存在，例如酮基($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow 烯醇($\text{CH}=\text{CHOH}$)互變異構物，或醯胺($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow 羥基亞胺($\text{N}=\text{COH}$)互變異構物。式(I)及下述之式均意圖表示所有個別的互變異構物及所有可能的其混合物，除非另有所述或顯示。

以上式(I)化合物之絕對立體化學組態係有利地如式(I-1)所述：



(I-1)

其中 U、Q、Z、M、W、 R^1 、 R^2 、與 R^3 係如以上所定義。

在其中 U 係表示 $-\text{CF}_3$ 之經選擇具體實例中，如以上所定義的特定式(I)化合物係包括其中 $-\text{Q}-\text{Z}$ 與 $-\text{CF}_3$ 部分

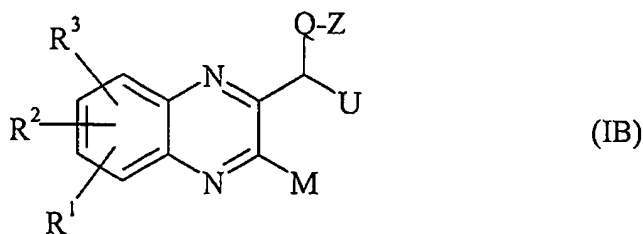
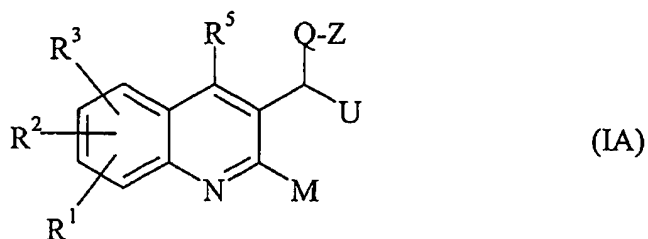
所直接附接之碳原子為 (*R*) 組態者。

應了解，存在於式 (I) 中或下述式中的個別原子事實上均可以任何其自然發生同位素之形式存在，較佳為最豐富之同位素。因此舉例而言，存在於式 (I) 中或下述式中的個別氫原子均可成為 ^1H 、 ^2H (氘) 或 ^3H (氚) 原子而存在，較佳為 ^1H 。類似地舉例而言，存在於式 (I) 中或下述式中的個別碳原子均可成為 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 而存在，較佳為 ^{12}C 。

在一個特定具體實例中，U 係表示 $-\text{CF}_3$ 。在另一個具體實例中，U 係表示 $-\text{CHF}_2$ 。在又一個具體實例中，U 係表示 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

在一個具體實例中，W 係表示 $\text{C}-\text{R}^5$ 。在另一個具體實例中，W 係表示 N。

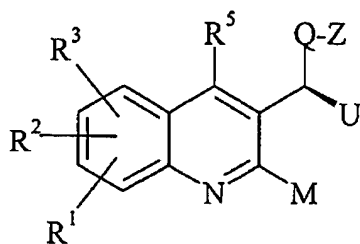
依照本發明之化合物的特定次類係由式 (IA) 及 (IB) 化合物所表示，特別是 (IA)：



其中 U、Q、Z、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^5 係如以上所定義。

以上式 (IA) 化合物之絕對立體化學組態係有利地如

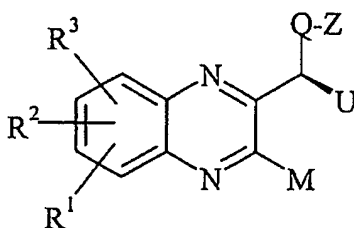
式 (IA-1) 所述：



(IA-1)

其中 U、Q、Z、M、R¹、R²、R³、與 R⁵ 係如以上所定義。

以上式 (IB) 化合物之絕對立體化學組態係有利地如式 (IB-1) 所述：



(IB-1)

其中 U、Q、Z、M、R¹、R²、R³、與 R⁵ 係如以上所定義。

在其中 U 係表示 -CF₃ 之經選擇具體實例中，特定之如以上所定義的式 (IA) 及 (IB) 化合物係包括其中 -Q-Z 與 -CF₃ 部分所直接附接之碳原子為 (R) 組態者。

在本發明之一個態樣中，Q 係表示氧、硫或 N-R⁴。

Q 之合適值係包括氧與 N-R⁴。

在一個具體實例中，Q 係表示氧。在另一個具體實例中，Q 係表示硫。在一個特定具體實例中，Q 係表示 N-R⁴。在又一個具體實例中，Q 係表示共價鍵。

通常雙環雜芳基部分 Z 係含有一、二、三、或四個氮原子且無其他雜原子。一般而言，Z 係含有二、三或四個氮原子。Z 適當地為含有二或三個氮原子。

在一個具體實例中，Z 係含有一個氮原子。在另一個具體實例中，Z 係含有二個氮原子。在一個特定具體實例中，Z 係含有三個氮原子。在又一個具體實例中，Z 係含有四個氮原子。

雜芳基部分 Z 之典型值係包括喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡啶并嘓啉基、與嘓啉基，任何基均可視情況地經一個或以上之取代基取代。

在一個具體實例中，Z 係表示視情況地經取代吡啶并嘓啉基。在該具體實例之一個態樣中，Z 係表示視情況地經取代吡啶并嘓啉-4-基。在該具體實例之另一個態樣中，Z 係表示視情況地經取代吡啶并[3,2-*d*]嘓啉基。在該具體實例之一個更精確態樣中，Z 係表示視情況地經取代吡啶并[3,2-*d*]嘓啉-4-基。

在一個特定具體實例中，雜芳基部分 Z 係未取代。在另一個具體實例中，Z 係經一個或以上之取代基取代。在該具體實例之一個次組中，Z 係經單取代。在該具體實例之另一個次組中，Z 係經二取代。

雜芳基部分 Z 之選用取代基的典型實例係包括一種或以上之獨立地選自鹵素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、羥基、側氧基、C₁₋₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺基、C₁₋₆ 烷基磺

醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6})烷基胺基、芳基胺基、 C_{1-6} 烷氧基芳基(C_{1-6})烷基胺基、 C_{2-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、甲醯基、 C_{2-6} 烷基羰基、 C_{3-6} 環烷基羰基、 C_{3-6} 雜環烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二(C_{1-6})烷基胺基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、與二(C_{1-6})烷基胺基磺醯基的取代基。額外之實例係包括 C_{2-6} 烷氧基羰基胺基與(C_{1-6})烷基(C_{3-6})雜環烷基羰基。

Z 之指定取代基的典型實例係包括氟、氯、溴、氬基、硝基、甲基、異丙基、三氟甲基、羥基、側氧基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、胺基、甲胺基、第三丁胺基、二甲胺基、苯基胺基、甲氧基苄基胺基、乙醯基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、甲醯基、乙醯基、環丙基羰基、氮雜環丁烷基羰基、*N*-甲基氮雜環丁烷基羰基、吡咯啉基羰基、*N*-甲基吡咯啉基羰基、哌啉基羰基、*N*-甲基哌啉基羰基、哌啶基羰基、*N*-甲基哌啶基羰基、嗎啉基羰基、羧基、甲氧基羰基、胺基羰基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基、與二甲胺基磺醯基。

Z 之一個特定值為吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基。

部分 M 適當地為表示單環形芳基或雜芳基，任何基均可視情況地經一個或以上之取代基取代。

在一個特定具體實例中，芳基或雜芳基部分 M 係未取代。在另一個具體實例中，M 係經一個或以上之取代

基取代。在該具體實例之一個次組中，M 係經單取代。在該具體實例之另一個次組中，M 係經二取代。在該具體實例之又一個次組中，M 係經三取代。

部分 M 之典型值係包括苯基、吡咯基、咪喃基、噻吩基、咪唑基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、四唑基、與三吡基，任何基均可視情況地經一個或以上之取代基取代。

M 之選擇值係包括苯基、吡啶基與吡吡基，任何基均可視情況地經一個或以上之取代基取代。

芳基或雜芳基部分 M 之選用取代基的典型實例係包括一種或以上之獨立地選自鹵素、氟基、硝基、C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基亞磺基、C₁₋₆ 烷基磺基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆)烷基胺基、C₂₋₆ 烷基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基磺基胺基、甲磺基、C₂₋₆ 烷基羰基、羧基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二(C₁₋₆)烷基胺基羰基、胺基磺基、C₁₋₆ 烷基胺基磺基、二(C₁₋₆)烷基胺基磺基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₆ 雜環烷基、單環形芳基、與單環形雜芳基的取代基。額外之實例係包括 C₂₋₆ 烷氧基羰基胺基與(C₁₋₆)烷基(C₃₋₆)雜環烷基。

M 之選用取代基的選擇實例係包括一種或以上之獨立地選自鹵素、C₁₋₆ 烷基與 C₁₋₆ 烷氧基的取代基。

M 之指定取代基的典型實例係包括一種或以上之獨

立地選自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、羥基、甲氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙醯基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、甲醯基、乙醯基、羧基、甲氧基羰基、胺基羰基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基、二甲胺基磺醯基、環丙基、氮雜環丁烷基、*N*-甲基氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、*N*-甲基吡咯啉基、咪唑啉基、*N*-甲基咪唑啉基、四氫哌喃基、哌啉基、*N*-甲基哌啉基、哌啶基、*N*-甲基哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、三唑基、嘔二唑基、噻二唑基、吡啉基、嘓啉基、嗒吡基、吡吡基、四唑基、與三吡基的取代基。

M 之特定取代基的選擇實例係包括一種或以上之獨立地選自氟、甲基與甲氧基的取代基。

M 之個別值係包括苯基、吡啉基、氯吡啉基、甲基吡啉基、吡吡基、與甲氧基吡吡基。

在一個特定具體實例中，M 係表示吡啉基。在該具體實例之一個特定態樣中，M 係表示吡啉-3-基。

在另一個具體實例中，M 係表示甲基吡啉基。在該具體實例之一個特定態樣中，M 係表示 2-甲基吡啉-3-基。

R^1 、 R^2 及 / 或 R^3 之合適值係包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與 C_{1-6} 烷

基磺醯基。

R^1 、 R^2 及 / 或 R^3 之典型值係包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、與 C_{1-6} 烷氧基。

R^1 、 R^2 及 / 或 R^3 之選擇值係包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、與 C_{1-6} 烷基磺醯基。

R^1 、 R^2 及 / 或 R^3 適當地為獨立地表示氫、氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、苄基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙醯基、胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、甲醯基、乙醯基、羧基、甲氧基羰基、胺基羰基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基、或二甲胺基磺醯基。

R^1 適當地為表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基磺醯基。

一般而言， R^1 係表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

R^1 之選擇值係包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、與 C_{1-6} 烷基磺醯基

R^1 之例證值係包括氫、鹵素與 C_{1-6} 烷基。

在一個具體實例中， R^1 係表示氫。在另一個具體實例中， R^1 係表示鹵素，特別是氟或氯。在該具體實例之一個態樣中， R^1 係表示氟。在該具體實例之另一個態樣中， R^1 係表示氯。在一個進一步具體實例中， R^1 係表示 C_{1-6} 烷基，特別是甲基或乙基。在該具體實例之一個態

樣中， R^1 係表示甲基。在該具體實例之另一個態樣中， R^1 係表示乙基。在另一個具體實例中， R^1 係表示三氟甲基。在又一個具體實例中， R^1 係表示芳基 (C_{1-6}) 烷基，特別是苄基。在一個額外具體實例中， R^1 係表示 C_{1-6} 烷氧基，特別是甲氧基。在另一個具體實例中， R^1 係表示 C_{1-6} 烷基磺醯基。在該具體實例之一個態樣中， R^1 係表示甲基磺醯基。

R^2 適當地為表示氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基。

一般而言， R^2 係表示氫或鹵素。

在一個具體實例中， R^2 係表示氫。在另一個具體實例中， R^2 係表示鹵素，特別是氟或氯。在該具體實例之一個態樣中， R^2 係表示氟。在該具體實例之另一個態樣中， R^2 係表示氯。在一個進一步具體實例中， R^2 係表示 C_{1-6} 烷基。在該具體實例之一個態樣中， R^2 係表示甲基。

R^3 適當地為表示氫或鹵素。

一般而言， R^3 係表示氫。

在一個具體實例中， R^3 係表示氫。在另一個具體實例中， R^3 係表示鹵素。在該具體實例之一個態樣中， R^3 係表示氟。

在一個特定具體實例中， R^2 與 R^3 均表示氫。

在一個具體實例中， R^4 係表示氫。在另一個具體實例中， R^4 係表示 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。

R^4 基之合適值係包括氫與甲基。

一般而言， R^5 係表示氫或 C_{1-6} 烷基。

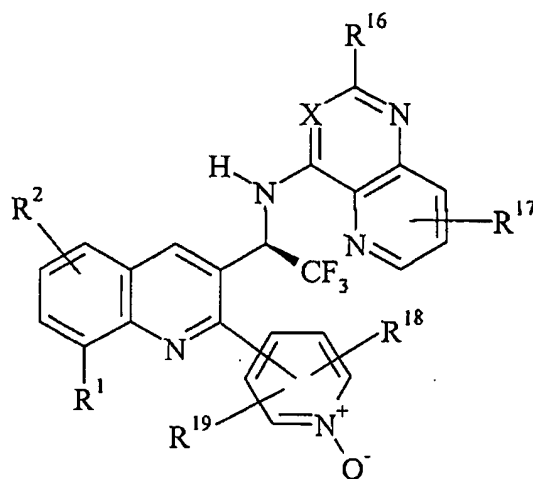
在一個具體實例中， R^5 係表示氫。在另一個具體實

例中， R^5 係表示鹵素，特別是氟或氯。在該具體實例之一個態樣中， R^5 係表示氯。在該具體實例之另一個態樣中， R^5 係表示氟。在一個進一步具體實例中， R^5 係表示 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。在一個額外具體實例中， R^5 係表示 C_{1-6} 烷氧基，特別是甲氧基。

R^5 基之合適值係包括氫、氟、氯、溴、甲基、與甲氧基。 R^5 適當地為表示氫或甲基。一般而言， R^5 係表示氫。

在一個經選擇具體實例中，本發明提供以上所定義的式(I)化合物之 N-氧化物衍生物，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物。

依照本發明之化合物的一個次類係由式(IIA)化合物所表示，以及其醫藥上可接受鹽及溶劑合物：



(IIA)

其中 R^1 與 R^2 如以上所定義；

X 表示 N 或 CH；

R^{16} 與 R^{17} 獨立地表示氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、或二(C_{1-6})烷基胺基；

及

R^{18} 與 R^{19} 獨立地表示氫、鹵素、氟基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、或胺基羰基。

在一個具體實例中，X 為 N。在另一個具體實例中，X 為 CH。

R^{16} 之典型值係包括氫、氟、氯、氟基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、胺基、甲胺基、乙胺基、第三丁胺基、與二甲胺基。

R^{16} 之特定值為氫。

R^{17} 之典型值係包括氫、氟、氯、氟基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、胺基、甲胺基、乙胺基、第三丁胺基、與二甲胺基。

R^{17} 之特定值為氫。

R^{18} 之合適值係包括氫與 C_{1-6} 烷基。

R^{18} 之典型值係包括氫、氟、氯、氟基、甲基、三氟甲基、與胺基羰基。

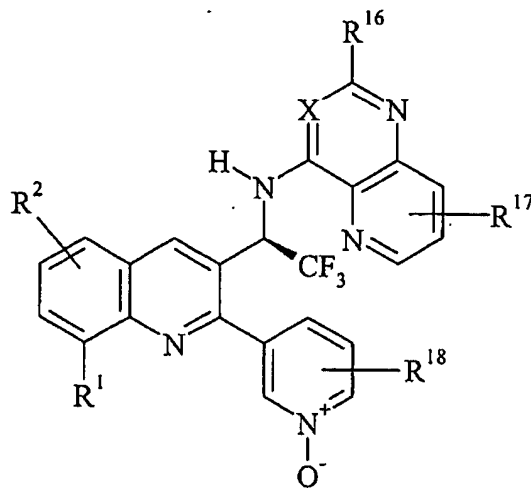
R^{18} 之合適值係包括氫與甲基。

在一個具體實例中， R^{18} 係表示氫。在另一個具體實例中， R^{18} 係表示鹵素。在該具體實例之一個態樣中， R^{18} 係表示氟。在該具體實例之另一個態樣中， R^{18} 係表示氯。在一個進一步具體實例中， R^{18} 係表示氟基。在另一個具體實例中， R^{18} 係表示 C_{1-6} 烷基。在該具體實例之一個態樣中， R^{18} 係表示甲基。在一個具體實例中， R^{18} 係表示三氟甲基。在一個額外具體實例中， R^{18} 係表示胺基羰基。

R^{19} 之典型值係包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、與三氟甲基。

R^{19} 之特定值為氫。

以上式 (IIA) 化合物之一個特定次類係由式 (IIB) 化合物所表示，以及其醫藥上可接受鹽及溶劑合物：



(IIB)

其中 R^1 、 R^2 、 X 、 R^{16} 、 R^{17} 、與 R^{18} 如以上所定義。

依照本發明之特定新穎化合物係包括其製備係如所附實施例所揭述之各化合物、以及其醫藥上可接受鹽及溶劑合物。

本發明亦提供一種醫藥組成物，其係包含上述依照本發明之化合物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物，結合一種或以上之醫藥上可接受載劑。

依照本發明之醫藥組成物可為適合口服、頰內、靜脈、鼻內、局部、眼部、或直腸投藥之形式，或者適合藉吸入或吹入而投藥之形式。

對於口服投藥，該醫藥組成物可為例如以醫藥上可接受賦形劑，如結合劑（例如預先膠化之玉米澱粉、聚

乙烯基吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素)、填料(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽石)、分解劑(例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸鈉)、或濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉),藉習知方法所製備的片劑、錠劑或膠囊之形式。該片劑可藉此技藝已知之方法塗覆。口服投藥用液態製品可為例如溶液、漿汁或懸浮液之形式,或者其可呈現為在使用前以水或其他合適之媒液組合的乾燥產品。此液態製品可以醫藥上可接受添加劑,如懸浮劑、乳化劑、非水性媒液、或防腐劑,藉習知方法而製備。該製品亦可適當地含有緩衝鹽、調味劑、著色劑、或增甜劑。

其可適當地調配口服投藥用製品而控制活性化合物之釋放。

對於頰內投藥,該組成物可為以習知方式調配的片劑或錠劑之形式。

式(I)化合物可調配成藉注射用於靜脈投藥,例如單劑注射或持續注射。注射用調配物可呈現單元劑量(例如玻璃安瓶)或多劑量容器(例如小玻璃瓶)之形式。注射用組成物可為如在油狀或水性媒液中的懸浮液、溶液或乳液之形式,且可含有調配劑,如懸浮劑、安定劑、防腐劑、及/或分散劑。或者該活性成分可為在使用前以合適之媒液(例如滅菌無熱原水)組合的粉末形式。

除了上述資訊,亦可將式(I)化合物調配成補給製品。此長期作用調配物可藉移植或藉肌內注射而投藥。

對於鼻內投藥或吸入投藥,依照本發明之化合物可

使用合適之推進劑，例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳、或其他合適之氣體或氣體混合物，而以加壓包裝或噴霧器之氣溶膠噴霧形式習知地輸送。

如果希望，則該組成物可存在於包裝或分配器裝置中，其可含有一種或以上之含有活性成分的單元劑量形式。該包裝或分配裝置可附有投藥指示。

對於局部投藥，用於本發明之化合物可方便地調配成含有活性成分懸浮或溶於一種或以上之醫藥上可接受載劑的合適軟膏。特定之載劑係包括例如礦物油、液態石油醚、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蠟、與水。或者可將用於本發明之化合物調配成含有活性成分懸浮或溶於一種或以上之醫藥上可接受載劑的合適洗劑。特定之載劑係包括例如礦物油、山梨醇酯單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六醇酯蠟、鯨蠟硬脂醇、苜醇、2-辛基十二醇、與水。

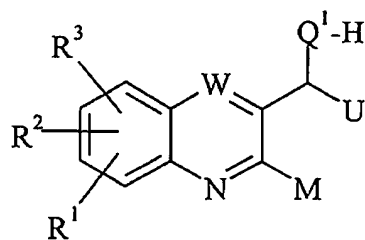
對於眼部投藥，用於本發明之化合物可方便地在等滲壓、pH 經調整之滅菌食鹽水中調配成微化懸浮液，其有或無防腐劑，如殺菌劑或殺黴菌劑，例如硝酸苯汞、氯化苯二甲烴銨或乙酸洗必太(chlorhexidine)。或者可將眼部投藥用化合物調配成軟膏，如石蠟脂。

對於直腸投藥，用於本發明之化合物可方便地調配成栓劑。其可藉由將活性成分混合合適之非刺激性賦形劑而製備，其在室溫為固態但在直腸溫度為液態，因而在直腸中熔化而釋放該活性成分。此材料係包括例如可

可脂、蜂蠟與聚乙二醇。

預防或治療特定病況所需的用於本發明之化合物之量係依所選擇的化合物及欲治療病人的病況而定。然而每日劑量通常對於口服或頰內投藥按體重計可為約 10 奈克/公斤至 1000 毫克/公斤，一般為 100 奈克/公斤至 100 毫克/公斤，例如按體重計為約 0.01 毫克/公斤至 40 毫克/公斤，對於靜脈投藥為約 10 奈克/公斤至 50 毫克/公斤，及對於鼻內投藥或吸入或吹入投藥為約 0.05 毫克至約 1000 毫克，例如約 0.5 毫克至約 1000 毫克。

其中 Q 係表示氧、硫或 N-R⁴ 之以上式 (I) 化合物可藉包含將式 L¹-Z 之化合物以式 (III) 化合物反應的方法製備：



(III)

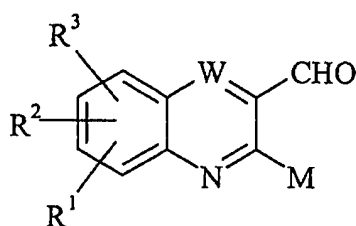
其中 Q¹ 表示氧、硫或 N-R⁴，L¹ 表示合適之脫離基，及 U、Z、M、W、R¹、R²、R³、與 R⁴ 如以上所定義。

脫離基 L¹ 一般為鹵素原子，例如氯。或者脫離基 L¹ 可為 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基氧基。

該反應係方便地在合適之溶劑中，例如氯化溶劑，如二氯甲烷或氯仿，或腈溶劑，如乙腈，於高溫進行。視情況地，該反應可在反應促進劑存在下實行，如 4-(二甲胺基)吡啶或對甲苯磺酸。

或者該反應可在合適之溶劑中，例如四氫呋喃、正丁醇、1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)或1,4-二噁烷，一般在合適之鹼存在下，例如有機鹼，如*N,N*-二異丙基乙胺，於高溫實行。

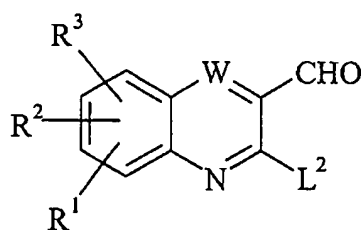
其中 Q^1 係表示 NH 及 U 係表示 $-CF_3$ 之式(III)中間物可藉三段步驟製備，其係包含：(i)將合適之式(IV)化合物：



(IV)

其中 M、W、 R^1 、 R^2 、與 R^3 如以上所定義，在異丙醇鈦(IV)或磷酸鉀存在下以 2-甲基-2-丙亞磺醯胺處理；(ii)將所獲得之化合物在二氟三苯基矽酸四丁銨或乙酸四丁銨存在下以(三氟甲基)三甲基矽烷反應；及(iii)將所獲得之化合物以礦物酸處理，例如氫氯酸。

式(IV)中間物可藉由將式 $M-T^1$ 化合物在過渡金屬觸媒存在下以式(V)化合物反應而製備：



(V)

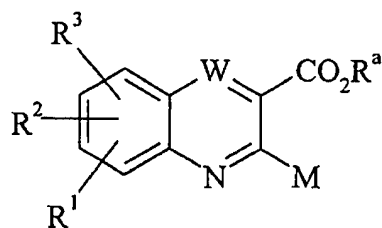
其中 L^2 表示合適之脫離基， T^1 表示硼酸部分 $-B(OH)_2$ 、或其與有機二醇(例如 2,3-二甲-2,3-丁二醇、1,3-丙二

醇或新戊二醇)所形成之環形酯,或者 T^1 表示 $-\text{Sn}(\text{Alk}^1)_3$, 其中 Alk^1 表示 C_{1-6} 烷基, 一般為正丁基, 或者 T^1 表示 $-\text{B}(\text{Alk}^2)_2$, 其中 Alk^2 表示 C_{1-6} 烷基, 一般為乙基, 及 M 、 W 、 R^1 、 R^2 、與 R^3 如以上所定義。

脫離基 L^2 一般為鹵素原子, 例如氯。

該過渡金屬觸媒適當地為肆(三苯膦)鈀(0), 在此情形, 反應係方便地在合適之溶劑中, 例如醚系溶劑, 如乙二醇二甲基醚或 1,4-二噁烷, 一般在碳酸鈉或碳酸氫鈉存在下於高溫實行。

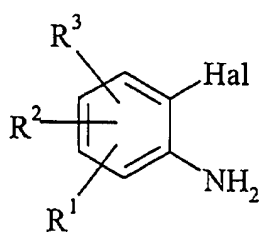
或者式(IV)中間物可如下而製備: 將式(VI)化合物:



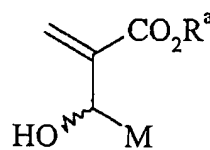
(VI)

其中 R^a 表示 C_{1-6} 烷基, 例如乙基, 及 M 、 W 、 R^1 、 R^2 、與 R^3 如以上所定義, 以還原劑反應, 例如二異丁基氫化鋁(DIBAL-H); 繼而將因而獲得之化合物以氧化劑處理, 如二氧化錳。

其中 W 係表示 CH 之式(VI)中間物可如下而製備: 將式(VII)化合物在過渡金屬觸媒存在下, 例如乙酸鈉(II), 以式(VIII)化合物反應:



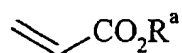
(VII)



(VIII)

其中 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^a 如以上所定義，及 Hal 表示鹵素，例如溴或碘；繼而將因而獲得之化合物以氧化劑處理，如二氧化錳。

式 (VIII) 中間物可藉由將式 $M\text{-CHO}$ 化合物以式 (IX) 化合物處理而製備：

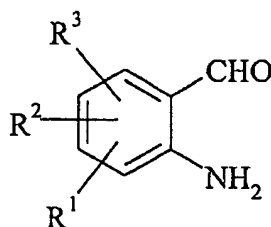


(IX)

其中 M 與 R^a 如以上所定義。

該反應係方便地在鹼存在下進行，理想地為有機鹼，如 1,4-二氮雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)。

在另一個步驟中，其中 W 係表示 CH 之式 (IV) 中間物可如下而製備：將式 $M\text{-CH=CH-CHO}$ 化合物在鹼存在下，例如 2,5-二甲基吡咯啉，以式 (X) 化合物反應：



(X)

其中 M 、 R^1 、 R^2 、與 R^3 如以上所定義；繼而將因而獲得之化合物以氧化劑處理，如二氧化錳。

在一種變化方法中，其中 Q^1 表示 NH 及 U 表示 $-\text{CF}_3$ 之式 (III) 中間物可四段步驟製備，其係包含：(i) 將以上所定義的合適之式 (V) 化合物在異丙醇鈦 (IV) 或磷酸鉀存在下以 2-甲基-2-丙亞磺醯胺處理；(ii) 在類似上述 $M\text{-T}^1$ 與化合物 (V) 之間的反應之條件下，將所獲得之化

合物以式 $M-T^1$ 化合物處理；(iii)將所獲得之化合物在二氟三苯基矽酸四丁銨或乙酸四丁銨存在下以(三氟甲基)三甲基矽烷處理；及(iv)將所獲得之化合物以礦物酸處理，例如氫氟酸。

在其未市售之處，式(V)、(VII)、(IX)、及(X)之原料可藉類似所附實施例所揭述的方法，或者藉此技藝已知之方法而製備。

應了解，起初由任何以上之方法所獲得的任何式(I)化合物在合適之處均可繼而藉此技藝已知之方法精製而成為其他之式(I)化合物。例如可將其中M係表示吡啶基之式(I)化合物藉由以合適之氧化劑處理，例如3-氯過氧基苯甲酸，而轉化成為其中M為吡啶-N-氧化物部分之對應化合物。類似地，其中可將Z係表示吡啶并嘧啶基之式(I)化合物藉由以以合適之氧化劑處理，例如3-氯過氧基苯甲酸，而轉化成為其中Z為吡啶并嘧啶-N-氧化物部分之對應化合物。其中 R^4 係表示氫之式(I)化合物可藉由一般在鹼存在下，如氫化鈉，以合適之烷化劑處理，例如甲烷化劑，如碘甲烷，而轉化成為 R^4 係表示 C_{1-6} 烷基(例如甲基)之式(I)化合物。

在由任何上述用於製備本發明化合物之方法獲得產物的混合物之處，所欲產物可在合適的階段藉習知方法，如製備性HPLC；或者利用例如氧化矽及/或氧化鋁結合合適溶劑系統之管柱層析術，而由其分離。

在上述用於製備本發明化合物之方法產生立體異構物的混合物之處，這些異構物可藉習知技術分離。具體

而言，在希望獲得式(I)化合物的特定鏡像異構物之處，其可使用任何合適的習知解析鏡像異構物之步驟，而由對應之鏡像異構物混合物製造。因此例如非鏡像異構物衍生物（例如鹽）可藉式(I)的鏡像異構物之混合物（例如消旋物）與合適的對掌化合物（例如對掌鹼）之反應而製造。然後可藉任何習知方法，例如結晶，而將該非鏡像異構物分離，且將所欲之鏡像異構物回收，例如在非鏡像異構物為鹽之情形為以酸處理。在另一種解析方法中可使用對掌 HPLC 將式(I)的消旋物分離。此外，如果希望，則可在上述方法之一使用合適的對掌中間物獲得特定之鏡像異構物。或者可實行鏡像異構物特異性酵素生物轉換，例如使用酯酶的酯水解，然後從未反應酯對掌體僅將鏡像異構上純水解酸純化，而獲得特定之鏡像異構物。在希望獲得本發明之特定幾何異構物之處，亦可對中間物或最終產物使用層析術、結晶及其他之習知分離步驟。

在任何以上之合成序列期間可能需要及/或希望保護任何相關分子之敏感性或反應性基。其可藉習知保護基而達成，如 *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie 編著，Plenum Press, 1973；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 第三版，1999 所揭述者。其可利用此技藝已知之方法在任何方便之後續階段將保護基移除。

以下之實施例係例證本發明化合物之製備。

依照本發明之化合物係有效地抑制人類 PI3K α 及 / 或 PI3K β 及 / 或 PI3K γ 及 / 或 PI3K δ 之活性。

[酵素抑制檢驗]

化合物抑制四種第 1 類 PI3 激酶同型異構物 (α 、 β 、 γ 、及 δ) 之脂質激酶活性的能力之測量係如 Gray 等人之 *Anal. Biochem.*, 2003, 313, 234-245 所揭述, 使用市售均勻時間解析螢光檢驗, 依照製造者 (Upstate) 之指示而實行。所有之檢驗均以 2 μ M ATP、及已知產生檢驗之線性範圍內的產物之純化第 1 類 PI3 激酶的濃度實行。將抑制物於 DMSO 之稀釋液加入該檢驗, 且比較在僅 2% (v/v) DMSO (100% 活性) 存在下運作之檢驗。將酵素活性抑制 50% 所需之抑制物濃度係引用作為 IC₅₀。

在以上之檢驗中測試時發現, 所附實施例之化合物抑制人類 PI3K α 及 / 或 PI3K β 及 / 或 PI3K γ 及 / 或 PI3K δ 之活性的 IC₅₀ 值均為 50 μ M 或更佳。

[實施例]

《 簡 寫 》

DCM: 二氯甲烷

DMAP: 4-(二甲胺基)吡啶

EtOAc: 乙酸乙酯

MeOH: 甲醇

THF: 四氫呋喃

DME: 乙二醇二甲基醚

DMSO: 二甲基亞砜

MCPBA: 3-氯過氧基苯甲酸

DABCO: 1,4-二氮雙環

DIBAL-H: 二異丁基氫化鋁

[2.2.2] 辛烷

Rochelle 鹽: 酒石酸鉀鈉

DBU: 1,8-二氮雙環 [5.4.0]

十一碳-7-烯

AcOH: 乙酸

DMF: *N,N*-二甲基甲醯胺

r.t.: 室溫

RT: 滯留時間

SiO₂: 氧化矽

h: 小時

br: 寬

M: 質量

Pd(PPh₃)₄: 肆(三苯膦)鈀(0)

PyBOP: 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂鹽

鹽水: 氯化鈉飽和水溶液

LCMS: 液態層析質譜

ES+: 正電噴灑游離法

〔中間物 1〕

《8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛》

將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (5.0 克, 22.2 毫莫耳)、Na₂CO₃ (3.51 克, 33.2 毫莫耳) 與 3-吡啶基硼酸 (2.72 克, 22.2 毫莫耳) 於 DME (60 毫升) 與水 (30 毫升) 之混合物以 N₂ 起泡通過 5 分鐘而脫氣。將 Pd(PPh₃)₄ (1.28 克, 1.11 毫莫耳) 加入且將混合物在 90°C 加熱 7 小時。將混合物冷卻至室溫。將所生成的沉澱濾除且以水 (5 x 50 毫升) 及二乙醚 (5 x 50 毫升) 清洗而產生標題化合物 (5.4 克, 91%) 為褐色固體。δ_H (DMSO-d₆) 10.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.75 (dd, *J* 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H)。LCMS (ES+) 269 (M+H)⁺, RT 1.82 分鐘。

《替代步驟》

在室溫對 3-吡啶甲醛 (10.0 克, 93.4 毫莫耳) 於乙酸乙酯 (20 毫升, ~200 毫莫耳) 之溶液加入 DABCO (0.5 克, 4.5 毫莫耳), 且將混合物攪拌過夜。將過量乙酸乙酯真空移除而產生粗固體。將其以己烷清洗而產生 2-[(羥基)(吡啶-3-基)甲基]丙烯酸乙酯 (18.5 克, 95%) 為雜白色固體。 δ_{H} (CDCl_3) 8.62 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.20 (br, 1H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 208.2 (M+H)⁺。

將 2-[(羥基)(吡啶-3-基)甲基]丙烯酸乙酯 (8.2 克, 39.6 毫莫耳)、6-氯-2-碘苯胺 (10.0 克, 39.5 毫莫耳)、三乙胺 (9 毫升, 122 毫莫耳)、與乙酸鈹(II) (300 毫克) 於乙腈 (80 毫升) 之脫氣混合物在 70°C 加熱過夜。將該混合物冷卻至室溫且在乙酸乙酯 (200 毫升) 與水 (100 毫升) 之間分配。將水層分離且將有機層以鹽水 (50 毫升) 清洗, 過濾, 乾燥 (相分離器), 及真空濃縮而產生粗固體。將其以最少量之冰冷二乙醚清洗而產生 8-氯-2-(吡啶-3-基)-1,4-二氫喹啉-3-羧酸乙酯 (10.8 克, 87%) 為白色固體。 δ_{H} (CDCl_3) 8.73 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.66 (dd, J 1.9, 5.5 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.99 (m, 4H), 1.04 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 315.0 (M+H)⁺。

將 8-氯-2-(吡啶-3-基)-1,4-二氫喹啉-3-羧酸乙酯 (10.7 克, 34 毫莫耳) 於二氯苯 (60 毫升) 之懸浮液以

MnO₂ (10 克) 處理，且將混合物加熱至 60°C 歷時 3 小時。將該混合物經矽藻土栓過濾及真空濃縮。將殘渣以二乙醚清洗而產生 8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-羧酸乙酯 (8.4 克, 79%) 為白色固體。δ_H (CDCl₃) 8.96 (d, *J* 1.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* 5.0, 1.1 Hz, 1H), 8.27 (dt, *J* 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.32 (q, *J* 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 313.2 (M+H)⁺。

● 對 8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0 克, 3.2 毫莫耳) 於 -78°C 甲苯之懸浮液歷時 10 分鐘逐滴加入 DIBAL-H (10 毫升, 於 DCM 中 1M) 之溶液。將混合物在此溫度攪拌 2 小時, 然後添加 Rochelle 鹽之飽和水溶液 (5 毫升) 而急冷。在加溫至室溫之後加入額外的 Rochelle 鹽溶液 (5 毫升)。將所生成的固體過濾, 在矽華上以 NaOH 水溶液 (2N) 與水清洗, 及乾燥而產生 [8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基] 甲醇 (860 毫克, 定量) 為灰褐色固體。δ_H (DMSO-d₆) 8.92 (d, *J* 1.7 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (dt, *J* 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (ddd, *J* 7.8, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.62 (t, *J* 5.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* 4.9 Hz, 2H)。LCMS (ES+) 271.0 (M+H)⁺。

● 將 [8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基] 甲醇 (0.6 克, 2.2 毫莫耳) 與 MnO₂ (1.0 克) 於氯苯 (30 毫升) 之混合物在 70°C 加熱過夜, 經矽藻土栓過濾, 真空濃縮, 及

以 DCM 清洗而產生標題化合物 (510 毫克, 86%) 為白色固體。

[中間物 2]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-基醯胺 》

將異丙醇鈦(IV) (3.17 克, 11.2 毫莫耳) 加入中間物 1 (1.5 克, 5.58 毫莫耳) 於無水 THF (30 毫升) 之懸浮液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘。將 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (0.74 克, 6.14 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 r.t., 然後倒在鹽水 (50 毫升) 上且經矽藻土栓過濾, 以 EtOAc 清洗。將濾液以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 及真空濃縮。藉管柱層析術 (SiO₂, 40-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.88 克, 91%) 為褐色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.20 (s, 1H), 8.85 (d, *J* 1.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.1225 8.08 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H)。LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺, RT 2.37 分鐘。

[中間物 3]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺 》

將中間物 2 (2.24 克, 6.03 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (3.58 克, 6.64 毫莫耳) 於無水 THF (40 毫升) 之混合物冷卻至 -40°C。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷

(1.03 克, 7.24 毫莫耳) 加入且將混合物在 -40°C 攪拌 1 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至 r.t.。將溶劑真空移除且將殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 40-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.78 克, 67%) 為黃色膠。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.02 (s, 1H), 8.80 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, J 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.67 (ddd, J 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J 8.5 Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 1.15 (s, 9H)。 LCMS (ES+) 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 2.39 分鐘。

[中間物 4]

《(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 3 (1.78 克, 4.04 毫莫耳) 於甲醇 (20 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (4 毫升, 16.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌 1 小時。將溶劑真空移除且將殘渣以二乙醚粉碎 (x 2)。然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發而產生標題化合物 (1.28 克, 94%) 為黃色膠。 δ_{H} (DMSO-d_6) 8.92 (s, 1H), 8.82 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.76 (dd, J 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H), 2.88-2.83

(m, 2H)。LCMS (ES+) 338 (M+H)⁺, RT 2.01 分鐘。

[中間物 5]

《 8-氯-2-苯基喹啉-3-甲醛 》

將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (2.0 克, 8.85 毫莫耳)、Na₂CO₃ 之 2M 水溶液 (8 毫升)、苯基硼酸 (1.5 克, 12.3 毫莫耳)、與 肆 (三苯膦) 鈦 (0) (0.25 克, 0.216 毫莫耳) 於 DME (30 毫升) 之混合物脫氣, 且將該混合物在 110 °C 加熱 4 小時。將該混合物冷卻至室溫, 以 EtOAc 稀釋, 及以鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑在低壓下移除。將所生成的固體在醚中粉碎, 過濾, 以少量醚然後石油醚清洗, 及乾燥而產生標題化合物 (2.3 克, 97%) 為雜白色固體。δ_H (CDCl₃) 10.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 7.78-7.14 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 4H)。LCMS (ES+) 268 (M+H)⁺, RT 1.98 分鐘。

[中間物 6]

《 2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 N-(8-氯-2-苯基喹啉-3-基) 亞甲-(E)-醯胺 》

將異丙醇鈦(IV) (5.1 克, 17.24 毫莫耳) 加入中間物 5 (2.3 克, 8.6 毫莫耳) 於無水 THF (35 毫升) 之攪拌溶液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘, 然後將 (S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.15 克, 9.5 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50 °C 攪拌 5.5 小時。將加熱中止且將反應混合物在室溫靜置過夜。將冰水加入且將該混合物攪拌 10 分鐘, 以 EtOAc 稀釋且經矽藻土過濾, 以 EtOAc 清洗。然後將濾液以醚粉碎, 然後過濾, 以醚清洗及乾燥而產生標題

化合物 (2.45 克, 77%) 為白色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.14 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.59-7.69 (m, 6H), 1.24 (s, 9H)。LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺, RT 2.1 分鐘。

[中間物 7]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸[(*R*)-1-(8-氯-2-苯基喹啉-3-基)-2,2,2-三氟乙基]醯胺》

將中間物 6 (2.45 克, 6.61 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (3.93 克, 7.28 毫莫耳) 於無水 THF (30 毫升) 之混合物冷卻至 -70°C 。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (1.2 毫升, 8.13 毫莫耳) 逐滴加入, 且將混合物攪拌 2 小時而使溫度緩慢地上升。LCMS 顯示有一些未反應原料, 所以將該混合物再度冷卻至 -70°C 及加入更多 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (0.5 毫升, 3.39 毫莫耳)。將該混合物攪拌又 2 小時而使溫度緩慢地上升至 0°C 。將氯化銨飽和水溶液 (0.5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至室溫。使用 EtOAc 將該反應混合物萃取兩次, 然後乾燥 (MgSO_4), 及將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 10-60% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.7 克, 58%) 為淡黃色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.98 (s, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 7.56-7.73 (m, 6H), 6.59 (d, J 8.63 Hz, 1H), 5.09-5.75 (m, 1H), 1.16 (s, 9H)。LCMS (ES+) 441 (M+H)⁺, RT 2.06 分鐘。

[中間物 8]

《(*R*)-1-(8-氯-2-苯基喹啉-3-基)-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 7 (0.75 克, 1.7 毫莫耳) 於 DCM (2 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (10 毫升)。將混合物在 r.t. 攪拌 20 分鐘。將溶劑真空移除, 然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取且將組合之有機部分乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發而產生標題化合物 (0.55 克, 96%) 為黃色泡沫, 其係未進一步純化而使用。LCMS (ES+) 337 (M+H)⁺, RT 1.99 分鐘。

[中間物 9]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-(2,8-二氯喹啉-3-基) 亞甲-(*E*)-醯胺》

將磷酸鉀 (16 克, 75.47 毫莫耳) 溶於水 (50 毫升) 中且將 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (10.5 克, 86.78 毫莫耳) 加入。將混合物攪拌 10 分鐘, 然後將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (17.0 克, 75.22 毫莫耳) 於 2-丙醇 (50 毫升) 之溶液加入, 且將反應混合物攪拌 2 日。將固體過濾, 以水清洗及真空乾燥。將所生成的固體溶於 DCM, 以鹽水清洗及乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑在低壓下移除。將所生成的固體在醚中粉碎, 過濾, 以醚清洗, 及乾燥而產生標題化合物 (23.6 克, 95%) 為亮黃色固體。δ_H (CDCl₃) 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.90 (d, *J* 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* 8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* 7.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)。LCMS (ES+) 330 (M+H)⁺, RT 1.94 分鐘。

[中間物 10]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)

喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

在氮大氣中將中間物 9 (5.0 克, 15.2 毫莫耳)、4-甲基吡啶-3-基硼酸 (3.15 克, 21.43 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.17 克, 0.147 毫莫耳)、與碳酸氫鈉之 2M 水溶液 (20 毫升) 於 1,4-二噁烷 (80 毫升) 的混合物脫氣且在回流下加熱 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 然後在 EtOAc 與鹽水之間分配, 及使用 EtOAc 再次將水層萃取。將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑在低壓下移除。對所生成的物質於 2-丙醇 (10 毫升) 之溶液加入藉由將磷酸鉀 (2.8 克, 13.21 毫莫耳) 與 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.85 克, 15.3 毫莫耳) 於水 (10 毫升) 中攪拌 15 分鐘而製備之溶液。將反應混合物保持攪拌經過週末。將冰水加入, 且將所生成的固體藉過濾收集, 以水完全清洗及風乾而產生標題化合物 (5.84 克, 99%) 為棕色固體。δ_H (CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.58 (d, *J* 5.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.58 (t, *J* 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* 5.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。LCMS (ES⁺) 386 (M+H)⁺, RT 1.88 分鐘。

[中間物 11]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 10 (5 克, 12.96 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (7.7 克, 14.26 毫莫耳) 於無水 THF (100 毫升) 之溶液冷卻至 -70°C。將(三氟甲基)三甲基矽烷 (2.3 毫升, 15.58 毫莫耳) 逐滴加入, 且將混合物攪拌 2 小時

而使溫度緩慢地上升。LCMS 顯示有一些未反應原料，所以將該混合物再度冷卻至 -70°C 及加入更多（三氟甲基）三甲基矽烷（2.3 毫升，15.58 毫莫耳）。將該混合物攪拌又 2.5 小時而使溫度緩慢地上升至 0°C 。將氯化銨飽和水溶液（0.5 毫升）加入且將反應混合物加溫至室溫。使用 EtOAc 將所生成的物質萃取，然後乾燥 (MgSO_4)，及將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 ，60% EtOAc 於己烷) 純化。收集含有純所需異構物之部分且將溶劑在低壓下移除而產生標題化合物（3.79 克，32%）為淡黃色膠。 δ_{H} (DMSO-d_6 ，在 90°C) 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, J 5.0 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.73 (t, J 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J 5.0 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。LCMS (ES+) 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺，RT 1.93 分鐘。

[中間物 12]

《(R)-1-[8-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 11（1.8 克，3.95 毫莫耳）於 1,4-二噁烷（2.5 毫升）之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液（15 毫升）。將混合物在 r.t. 攪拌 20 分鐘。將溶劑真空移除，然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取且將組合之有機部分乾燥 (MgSO_4)，真空蒸發，及以管柱層析術 (SiO_2 ，60% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物（1.25 克，90%）為淡黃色泡沫。 δ_{H} (CDCl_3) 8.42-8.65 (m, 3H), 7.95 (d, J 7.1

Hz, 1H), 7.86 (d, J 8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 2.15-2.32 (br s, 2H), 1.50-1.80 (br s, 3H)。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺, RT 1.81 分鐘。

[中間物 13]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺 》

在氮大氣中將中間物 9 (5.0 克, 15.2 毫莫耳)、2-甲基吡啶-3-基硼酸 2,3-二甲-2,3-丁二醇酯 (5 克, 22.43 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈦(0) (0.2 克, 0.17 毫莫耳)、與碳酸氫鈉之 2M 水溶液 (20 毫升) 於 1,4-二噁烷 (80 毫升) 的混合物脫氣且在回流下加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 然後在 EtOAc 與鹽水之間分配, 及使用 EtOAc 再次將水層萃取。將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑在低壓下移除。對所生成的物質於 2-丙醇 (10 毫升) 之溶液加入藉由將磷酸鉀 (2.8 克, 13.21 毫莫耳) 與 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.85 克, 15.3 毫莫耳) 於水 (10 毫升) 中攪拌 15 分鐘而製備之溶液。將反應混合物攪拌 1 小時。將冰水加入, 且使用 DCM 將所生成的物質萃取。將有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑真空移除。藉管柱層析術 (SiO₂, 50-60% EtOAc 於己烷) 產生標題化合物 (4.3 克, 73%) 為淡黃色泡沫。δ_H (CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.66 (dd, J 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.67 (dd, J 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.33 (dd, J 7.6, 5.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, RT 1.49 分鐘。

[中間物 14]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸{(*R*)-1-[8-氯-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

在氮下將中間物 13 (4.3 克, 11.17 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (7.5 克, 13.9 毫莫耳) 於無水 THF (60 毫升) 之溶液冷卻至 -50°C , 且將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (4.5 毫升, 30.5 毫莫耳) 逐滴加入。將混合物攪拌 2 小時而使溫度緩慢地上升至室溫。將該混合物再度冷卻至 -20°C , 將氯化銨飽和水溶液加入且將反應混合物加溫至室溫。使用 DCM 將該反應混合物萃取兩次, 然後將有機萃取液乾燥 (MgSO_4) 及過濾, 且將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 60% EtOAc 於己烷) 純化。收集含有純所需異構物之部分且將溶劑在低壓下移除而產生標題化合物 (3.2 克, 63%) 為淡黃色漿汁。 δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8.98 (d, J 17.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.66 (t, J 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 4.55-4.78 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 1.10 (br s, 9H)。 LCMS (ES+) 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.5 分鐘。

[中間物 15]

《(*R*)-1-[8-氯-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 14 (3.5 克, 7.03 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (8 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (15 毫升)。將混合物在室溫攪拌 1 小時。將溶劑真空移除, 然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將

有機萃取液乾燥(MgSO₄)。將溶劑在低壓下移除而產生標題化合物為淡黃色膠。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺, RT 1.36 分鐘。

[中間物 16]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺 》

在氮大氣中將中間物 9 (2.0 克, 6.08 毫莫耳)、5-甲基吡啶-3-基硼酸 2,3-二甲-2,3-丁二醇酯 (1.6 克, 7.31 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈦(0) (0.35 克, 0.31 毫莫耳)、與碳酸氫鈉之 2M 水溶液 (5 毫升) 於 1,4-二噁烷 (25 毫升) 的混合物脫氣且在回流下加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 然後在 DCM 與鹽水之間分配, 及使用 EtOAc 再次將水層萃取。將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 且將溶劑在低壓下移除。對所生成的物質於 2-丙醇 (10 毫升) 之溶液加入藉由將磷酸鉀 (1.2 克, 5.66 毫莫耳) 與 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (0.75 克, 6.2 毫莫耳) 於水 (10 毫升) 中攪拌 15 分鐘而製備之溶液。將反應混合物攪拌過夜, 然後在 60°C 培養又 24 小時。將 DCM 加入且以鹽水清洗, 將有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 及將溶劑真空移除。藉管柱層析術 (SiO₂, 50-60% EtOAc 於己烷) 產生標題化合物 (2.28 克, 97%) 為淡黃色泡沫。δ_H (CDCl₃) 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, RT 1.56 分鐘。

[中間物 17]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-氯-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺 》

在氮下將中間物 16 (2.28 克, 5.91 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (3.83 克, 7.09 毫莫耳) 於無水 THF (60 毫升) 之溶液冷卻至 -50°C , 且將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (2.1 毫升, 14.23 毫莫耳) 逐滴加入。將混合物攪拌 2 小時而使溫度緩慢地上升至 0°C 。將反應混合物再度冷卻至 -10°C , 將氯化銨飽和水溶液加入且將該反應混合物加溫至室溫。使用 DCM 將該反應混合物萃取兩次, 然後將有機萃取液乾燥 (MgSO_4), 及將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 50-60% EtOAc 於己烷) 純化。由醚/己烷結晶而產生標題化合物 (1.2 克, 44%) 為白色結晶固體。 δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 6.66 (d, J 8.3 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.16 (s, 9H)。 LCMS (ES+) 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.55 分鐘。

[中間物 18]

《 (*R*)-1-[8-氯-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺 》

對中間物 17 (1.2 克, 2.63 毫莫耳) 於 DCM (3 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (10 毫升)。將混合物在室溫攪拌 20 分鐘。將溶劑真空移除, 然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。使用 DCM

再次將水相萃取，且將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO_4) 及真空蒸發而產生標題化合物 (0.9 克, 97%) 為淡黃色膠。LCMS (ES+) 352 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.41 分鐘。

[中間物 19]

《 8-氯-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-甲醛 》

將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (2.3 克, 10.18 毫莫耳)、2-(三丁錫基)吡啶 (4.5 克, 12.2 毫莫耳)、與肆(三苯膦)鈀(0) (0.4 克, 0.35 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (25 毫升) 之混合物脫氣，且將該混合物在 110°C 加熱 5 小時。將該混合物冷卻至室溫過夜，且將固化產物藉過濾收集及以醚重複地清洗。將濾液濃縮且在冰箱中靜置 2 小時而產生第二團，將其過濾，以醚清洗，及組合大塊物質而產生標題化合物 (2.74 克, 99%) 為黃色結晶固體。LCMS (ES+) 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.41 分鐘。

[中間物 20]

《 2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 N-[8-氯-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基]亞甲-(E)-醯胺 》

將異丙醇鈦(IV) (6.1 毫升, 20.62 毫莫耳) 加入中間物 19 (2.74 克, 10.2 毫莫耳) 於無水 THF (30 毫升) 之攪拌懸浮液。將混合物在室溫攪拌 10 分鐘，然後將 (S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.35 克, 11.16 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50°C 攪拌 2 小時。將冰水加入且將該混合物攪拌 10 分鐘。將所生成的固體過濾，以水清洗及風乾。將該固體置於燒結漏斗中且使用熱 DCM 萃取三次。將 DCM 萃取液在低壓下濃縮而產生標題化合物 (1.1

克，29%) 為棕色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.18 (s, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)。LCMS (ES+) 373 (M+H)⁺, RT 1.58 分鐘。

[中間物 21]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸{(*R*)-1-[8-氯-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

在氮下將中間物 20 (1.1 克, 2.95 毫莫耳) 與二氯三苯基矽酸四丁銨 (1.9 克, 3.52 毫莫耳) 於無水 THF (25 毫升) 之溶液冷卻至 -50°C。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (1.1 毫升, 7.45 毫莫耳) 逐滴加入, 且將混合物攪拌 2 小時而使溫度緩慢地上升。將反應混合物再度冷卻至 -20°C, 將鹽水加入且將該反應混合物加溫歷時 30 分鐘。使用 DCM 將該反應混合物萃取兩次, 然後將有機萃取液乾燥 (MgSO₄), 及將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 50-60% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.36 克, 28%) 為棕色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.65 (d, *J* 9.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H)。LCMS (ES+) 443 (M+H)⁺, RT 1.55 分鐘。

[中間物 22]

《(*R*)-1-[8-氯-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 21 (0.36 克, 0.8 毫莫耳) 於 DCM (2 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (5 毫升)。將混合物在室溫攪拌 20 分鐘。將溶劑真空移除, 然後將

殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO₄) 及蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 50% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.15 克, 28%) 為棕色膠。δ_H (DMSO-d₆) 9.36 (d, *J* 1.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 5.96 (q, *J* 7.8 Hz, 1H), 2.86 (br s, 2H)。LCMS (ES+) 339 (M+H)⁺, RT 1.41 分鐘。

[中間物 23]

● 《 8-氯-2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 喹啉-3-甲醛 》

將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (0.5 克, 2.21 毫莫耳)、2-甲氧基-6-(三丁錫基) 吡啶 (1.0 克, 2.51 毫莫耳)、與 肆(三苯膦)鈀(0) (0.2 克, 0.173 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (10 毫升) 之混合物脫氣，且將該混合物在 110°C 加熱過夜。將該混合物冷卻至室溫且以 EtOAc 稀釋。將所生成的固體藉過濾收集，以 EtOAc 然後醚清洗，及乾燥而產生標題化合物 (0.42 克, 63%) 為黃色固體。δ_H

● (DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。LCMS (ES+) 300 (M+H)⁺, RT 1.51 分鐘。

[中間物 24]

《 2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 N-[8-氯-2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 喹啉-3-基]亞甲-(E)-醯胺 》

將異丙醇鈦(IV) (0.85 毫升, 2.87 毫莫耳) 加入中間物 23 (0.42 克, 1.4 毫莫耳) 於無水 THF (10 毫升)

之攪拌懸浮液。將混合物在室溫攪拌 10 分鐘，然後將 (S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (0.2 克, 1.65 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50°C 攪拌 8 小時。將冰水加入且將該混合物攪拌 10 分鐘，然後經矽藻土過濾。將所生成的固體以 EtOAc 重複地清洗。將濾液以鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，及真空濃縮。將粗物質以管柱層析術 (SiO₂, 25% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.5 克, 49%) 為雜白色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.35 (s, 1H), 9.17 (d, *J* 0.3 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.29 (dd, *J* 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。LCMS (ES+) 403 (M+H)⁺, RT 1.69 分鐘。

[中間物 25]

《2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 {(R)-1-[8-氯-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

在氮下將中間物 24 (0.5 克, 1.24 毫莫耳) 與乙酸四丁銨 (0.45 克, 1.5 毫莫耳) 於無水 THF (15 毫升) 之溶液在 -50°C 攪拌，且將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (0.4 毫升, 2.71 毫莫耳) 逐滴加入。將混合物攪拌 2 小時而使溫度緩慢地上升至室溫。將反應混合物再度冷卻至 -10°C 且以鹽水急冷。將該反應混合物加溫至室溫且使用 EtOAc 萃取兩次。將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO₄)，及將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 30-50% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (120 毫克, 20%) 為淡黃色泡沫。δ_H (DMSO-d₆) 9.07 (d, *J* 0.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* 8.1, 7.6 Hz,

1H), 7.07 (m, 1H), 6.80 (d, J 9.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。LCMS (ES+) 473 (M+H)⁺, RT 1.62 分鐘。

[中間物 26]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺》

將中間物 9 (3.0 克, 9.1 毫莫耳)、2-甲基吡啶-5-基硼酸 (1.24 克, 9.1 毫莫耳)、與肆(三苯膦)鈦(0) (0.10 克, 0.1 毫莫耳) 於 DME (60 毫升) 之混合物以 Na₂CO₃ 之 2M 水溶液 (11 毫升) 處理。將反應混合物脫氣且以氮氣沖洗三次, 然後在 90°C 加熱 20 小時。將混合物冷卻至室溫, 及以 EtOAc (50 毫升) 稀釋。將有機溶液以水 (50 毫升) 及鹽水 (50 毫升) 清洗, 然後乾燥 (MgSO₄) 及真空蒸發。然後依照中間物 2 所揭述之步驟, 將所生成的粗物質以異丙醇鈦(IV) (5.4 毫升, 18.0 毫莫耳) 與 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.21 克, 10.0 毫莫耳) 於無水 THF (50 毫升) 之混合物處理。其獲得標題化合物 (1.46 克, 41%) 為黃色膠。δ_H (DMSO-d₆) 9.17 (s, 1H), 8.70 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (dd, J 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J 8.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺, RT 1.65 分鐘。

[中間物 27]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-氯-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

依照中間物 3 所描述之步驟，利用中間物 26 (1.46 克，3.79 毫莫耳)、二氟三苯基矽酸四丁銨 (2.25 克，4.17 毫莫耳)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (1.4 毫升，9.47 毫莫耳)、與無水 THF (40 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (0.94 克，55%) 為黃色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.90 (dd, J 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J 8.5 Hz, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。LCMS (ES+) 456 (M+H)⁺, RT 1.70 分鐘。

[中間物 28]

《(R)-1-[8-氯-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

依照中間物 4 所描述之步驟，利用中間物 27 (0.94 克，2.07 毫莫耳)、HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (3 毫升，12.0 毫莫耳)、與甲醇 (18 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (1.28 克，84%) 為無色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J 7.9 Hz, 1H), 4.70 (tq, J 7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.84 (d, J 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H)。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺, RT 1.51 分鐘。

[中間物 29]

《4-(苯并三唑-1-基氧基)吡啶并[3,2- d]嘧啶》

在反應器中，在裝氮下將乙二醇 (2.7 公升) 在 45

°C 加熱。將 3-胺基吡啶-2-羧酸 (1.37 公斤) 與甲脒 (1.37 公斤) 加入。將混合物加熱至 50°C 以利於攪拌。將該混合物逐漸地加熱至 125°C (約 1 小時) 直到反應完成 (2-3 小時)。在將該混合物冷卻至 50°C 之後，將水 (7 公升) 緩慢地加入。將懸浮液冷卻至 20°C 且攪拌過夜，然後冷卻至 -5°C 及攪拌 1 小時。將所生成的固體藉過濾隔離。將餅塊以冷水 (1.5 公升) 與丙酮 (1.5 公升) 清洗，及在 55°C 真空乾燥而產生固體 (985 克, 67.5%; HPLC 純度 99.25%)。將此物質 (10 克, 68.0 毫莫耳) 與 PyBOP (38.9 克, 74.8 毫莫耳) 於乙腈 (250 毫升) 之混合物以 DBU (12.2 毫升, 81.6 毫莫耳) 處理及攪拌 2.5 小時。將反應混合物過濾，及將濾液以二乙醚 (3 x 50 毫升) 清洗且真空乾燥。其獲得標題化合物 (13.51 克, 75%) 為乳色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.28 (dd, *J* 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H)。LCMS (ES+) 265 (M+H)⁺, RT 1.23 分鐘。

[中間物 30]

《 1- (吡啶并 [3,2-*d*] 嘧啶-4-基氧基) 吡咯啶-2,5-二酮 》

將中間物 29 (13.51 克, 51.0 毫莫耳) 與 *N*-羥基琥珀醯亞胺 (8.83 克, 77 毫莫耳) 於二氯甲烷 (350 毫升) 之混合物攪拌 20 小時。將反應混合物過濾，且將濾液以水然後鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，及真空蒸發。將殘渣以二乙醚粉碎，及將沉澱真空乾燥。其獲得標題化合物 (10.9 克, 87%) 為淡黃色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.18 (dd,

J 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.52 (dd, J 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 4H)。LCMS (ES+) 245 (M+H)⁺, RT 0.51 分鐘。

[中間物 31]

《 *N*- (鄰 甲 苯 基) 乙 醯 胺 》

將 乙 酸 酐 (33.0 毫 升 , 350 毫 莫 耳) 加 入 鄰 甲 苯 胺 (30.0 克 , 280 毫 莫 耳) 於 0°C 二 氯 甲 烷 (500 毫 升) 之 攪 拌 溶 液 。 將 反 應 混 合 物 加 溫 至 室 溫 且 攪 拌 20 小 時 。 將 該 反 應 混 合 物 在 DCM 與 水 之 間 分 配 。 將 有 機 相 以 鹽 水 清 洗 , 然 後 乾 燥 (MgSO₄) , 及 真 空 蒸 發 。 將 殘 渣 在 0°C 異 己 烷 中 攪 拌 2 小 時 , 然 後 過 濾 。 將 沉 澱 以 異 己 烷 清 洗 及 真 空 乾 燥 。 其 獲 得 標 題 化 合 物 (39.87 克 , 95%) 為 淡 粉 紅 色 固 體 。 δ_{H} (CDCl₃) 7.807.78 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.92 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) 。 LCMS (ES+) 150 (M+H)⁺, RT 0.85 分 鐘 。

[中 間 物 32]

《 2- 氯 -8- 甲 基 喹 啉 -3- 甲 醛 》

將 *N,N*- 二 甲 基 甲 醯 胺 (51.8 毫 升 , 668 毫 莫 耳) 歷 時 15 分 鐘 分 批 攪 拌 加 入 0°C 磷 醯 氯 (175 毫 升 , 1.87 莫 耳) 。 將 反 應 混 合 物 加 溫 至 室 溫 且 以 中 間 物 31 (39.8 克 , 267 毫 莫 耳) 處 理 , 然 後 加 熱 至 80°C 及 攪 拌 72 小 時 。 將 該 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 然 後 小 心 地 分 批 倒 入 冰 水 之 劇 烈 攪 拌 混 合 物 中 。 將 冰 水 混 合 物 歷 時 30 分 鐘 加 溫 至 室 溫 , 然 後 過 濾 。 將 沉 澱 以 水 清 洗 及 真 空 乾 燥 。 其 獲 得 標 題 化 合 物 (37.3 克 , 68%) 為 乳 色 固 體 。 δ_{H} (CDCl₃) 10.50

(s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.83 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.55 (dd, J 7.9, 7.3 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H)。LCMS (ES+) 206 (M+H)⁺, RT 1.54 分鐘。

[中間物 33]

《 8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛 》

依照中間物 1 所揭述之步驟，利用中間物 32(10 克，48.7 毫莫耳)、Na₂CO₃(7.74 克，73 毫莫耳)、3-吡啶基硼酸(5.98 克，48.7 毫莫耳)、與肆(三苯膦)鈀(0)(2.81 克，2.43 毫莫耳)於 DME(150 毫升)及水(40 毫升)中而製備。其獲得標題化合物(11.36 克，94%)為棕色固體。 δ_{H} (CDCl₃) 10.20 (s, 1H), 9.02 (dd, J 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J 7.9, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J 8.3 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.58 (dd, J 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H)。LCMS (ES+) 249 (M+H)⁺, RT 1.41 分鐘。

[中間物 34]

《 2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 N-[8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(E)-醯胺 》

依照中間物 2 所揭述之步驟，利用中間物 33(5 克，20.2 毫莫耳)、異丙醇鈦(IV)(11.9 毫升，40.3 毫莫耳)、(S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(2.69 克，22.0 毫莫耳)、與無水 THF(60 毫升)而製備。其獲得標題化合物(7.8 克，>99%)為棕色膠。 δ_{H} (DMSO-d₆) 9.08 (s, 1H), 8.85 (dd, J 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (s,

1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺, RT 1.58 分鐘。

[中間物 35]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸{(*R*)-1-[8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

依照中間物 3 所描述之步驟，利用中間物 34 (7.8 克, 22.2 毫莫耳)、二氟三苯基矽酸四丁銨 (13.2 克, 24.4 毫莫耳)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (3.9 毫升, 26.7 毫莫耳)、與無水 THF (150 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (5.34 克, 57%) 為黃色膠。δ_H (DMSO-d₆) 8.89 (s, 1H), 8.80-8.77 (m, 2H), 8.03 (ddd, *J* 7.7, 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 6.62 (d, *J* 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dq, *J* 7.9, 7.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。LCMS (ES+) 422 (M+H)⁺, RT 1.56 分鐘。

[中間物 36]

《(*R*)-1-[8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

依照中間物 4 所描述之步驟，利用中間物 35 (1.0 克, 2.4 毫莫耳)、HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (3.5 毫升, 14.0 毫莫耳)、與甲醇 (18 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (611 克, 81%) 為黃色膠。δ_H (DMSO-d₆) 8.83-8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (ddd, *J* 7.7, 2.1, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* 7.9 Hz,

1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 4.74-4.61 (m, 1H), 2.82 (d, J 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H)。LCMS (ES+) 318 (M+H)⁺, RT 1.41 分鐘。

[中間物 37]

《 7-氟-8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛 》

依照中間物 1 所描述之步驟，利用 2-氯-7-氟-8-甲基喹啉-3-甲醛 (5.0 克, 22.36 毫莫耳)、3-吡啶基硼酸 (3.02 克, 24.6 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (127 毫克, 0.11 毫莫耳)、與 Na₂CO₃ (3.55 克, 33.54 毫莫耳) 於水 (30 毫升) 與 DME (60 毫升) 中而製備。其獲得標題化合物 (5.52 克, 93%) 為灰褐色固體。δ_H (DMSO-d₆) 10.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.95 (dd, J 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J 9.0, 6.4 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.68 (t, J 9.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J 7.9, 4.0, 0.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J 2.4 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 267 (M+H)⁺, RT 2.16 分鐘。

[中間物 38]

《 2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 *N*-[7-氟-8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺 》

依照中間物 2 所描述之步驟，利用中間物 37 (4.52 克, 16.99 毫莫耳)、異丙醇鈦(IV) (9.66 克, 33.98 毫莫耳)、(S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (2.27 克, 18.69 毫莫耳)、與無水 THF (90 毫升) 而製備。將粗物質在二乙醚 (20 毫升) 中粉碎，且將固體濾除及真空乾燥而產生標題化合物 (4.37 克, 70%) 為灰褐色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.14

(s, 1H), 8.85 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, J 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (dd, J 9.4, 7.0 Hz, 1H), 8.10 (dt, J 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 2.65 (d, J 2.3 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。LCMS (ES+) 370 (M+H)⁺, RT 1.62 分鐘。

[中間物 39]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸{(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

在氮下將中間物 38 (4.37 克, 11.83 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (7.02 克, 13.01 毫莫耳) 於無水 THF (100 毫升) 之混合物冷卻至 -50°C。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (2.02 克, 14.2 毫莫耳) 加入且將該混合物在 -50°C 攪拌 2.5 小時。將氯化銨飽和水溶液 (15 毫升) 加入且將反應混合物加溫至室溫。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 DCM (100 毫升) 與水 (100 毫升) 之間分配。將有機相以鹽水 (100 毫升) 清洗, 乾燥 (相分離器), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 35-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (3.14 克, 60%) 為白色泡沫。δ_H (DMSO-d₆) 8.94 (s, 1H), 8.77-8.81 (m, 2H), 8.00-8.09 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 6.62 (d, J 8.5 Hz, 1H), 5.05 (quint, J 8.1 Hz, 1H), 2.60 (d, J 2.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H)。LCMS (ES+) 440 (M+H)⁺, RT 2.56 分鐘。

[中間物 40]

《(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

依照中間物 4 所揭述之步驟，利用中間物 39 (3.14 克，7.15 毫莫耳)、HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (6 毫升，24.0 毫莫耳)、與甲醇 (30 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (2.40 克，定量) 為黃色油。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.82-8.85 (m, 2H), 8.74 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 4.69 (q, J 7.7 Hz, 1H), 2.79-2.97 (m, 2H), 2.60 (d, J 2.4 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 336 (M+H)⁺, RT 2.20 分鐘。

[中間物 41]

《 7-氟-8-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基) 喹啉-3-甲醛 》

將 2-氟-7-氟-8-甲基喹啉-3-甲醛 (8.0 克，35.77 毫莫耳)、2-甲基吡啶-3-基硼酸 2,3-二甲-2,3-丁二醇酯 (9.58 克，39.55 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈹(0) (207 毫克，18 毫莫耳)、與 Na₂CO₃ (5.69 克，53.66 毫莫耳) 於水 (50 毫升) 與 DME (100 毫升) 之混合物脫氣且以氮氣沖洗三次，然後在 90°C 加熱 24 小時。將混合物冷卻至室溫，及以 DCM (150 毫升) 稀釋且以水 (150 毫升) 清洗。將水相以 DCM (2 x 100 毫升) 清洗，及將組合之有機部分以鹽水 (150 毫升) 清洗，然後乾燥 (相分離器) 及真空蒸發。將粗物質在己烷 (50 毫升) 中粉碎，然後將固體濾除及真空乾燥而產生標題化合物 (9.07 克，90%) 為淡黃色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.94 (s, 1H), 9.09 (1H, s), 8.61 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, J 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.61 (d, J 2.4 Hz, 3H),

2.34 (s, 3H)。LCMS (ES+) 281 (M+H)⁺, RT 2.26 分鐘。

[中間物 42]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[7-氟-8-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺》

依照中間物 2 所揭述之步驟，利用中間物 41 (5.0 克，17.84 毫莫耳)、異丙醇鈦(IV) (10.14 克，35.68 毫莫耳)、(*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (2.38 克，19.6 毫莫耳)、與無水 THF (100 毫升) 而製備。將粗物質在二乙醚 (20 毫升) 中粉碎，且將固體濾除及真空乾燥而產生標題化合物 (5.14 克，75%) 為淡黃色固體。 δ_{H} (DMSO-*d*₆) 9.16 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* 9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* 2.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.11 (s, 9H)。LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺, RT 2.59 分鐘。

[中間物 43]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

依照中間物 39 所揭述之步驟，利用中間物 42 (5.13 克，13.38 毫莫耳)、二氟三苯基矽酸四丁銨 (7.95 克，14.72 毫莫耳)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (4.56 克，32.12 毫莫耳)、與無水 THF (100 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (2.64 克，43%) 為雜白色泡沫。 δ_{H} (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 110°C) 8.90 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* 9.1, 6.3 Hz, 1H), 7.65-7.76 (m, 1H), 7.58 (t, *J*

9.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J 7.6, 5.1 Hz, 1H), 6.00-6.11 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 2.59 (d, J 2.5 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。LCMS (ES+) 454 (M+H)⁺, RT 2.55 分鐘。

[中間物 44]

《(R)-1-[7-氟-8-氯-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 43 (2.64 克, 5.82 毫莫耳) 於甲醇 (25 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (5.0 毫升, 20.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌過夜。將溶劑真空移除, 且將殘渣溶於水 (10 毫升) 及以 DCM (3 x 10 毫升) 清洗。然後將水相以 NaOH 之 10% 水溶液 (10 毫升) 鹼化及以 DCM (4 x 25 毫升) 萃取。然後將組合之有機部分乾燥 (相分離器) 及真空蒸發而產生標題化合物 (1.76 克, 87%) 為淡黃色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz, 110°C) 8.75 (s, 1H), 8.60 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.53 (t, J 9.3 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 2.60 (d, J 2.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)。LCMS (ES+) 350 (M+H)⁺, RT 2.22 分鐘。

[中間物 45]

《7-氟-8-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛》

依照中間物 41 所描述之步驟, 利用 2-氯-7-氟-8-甲基喹啉-3-甲醛 (5.0 克, 22.36 毫莫耳)、5-甲基吡啶-3-基硼酸 (6.95 克, 50.75 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈹 (0)

(258 毫克, 0.22 毫莫耳)、與 Na_2CO_3 (3.55 克, 33.54 毫莫耳) 於水 (30 毫升) 與 DME (60 毫升) 中而製備。將粗物質在二乙醚 (75 毫升) 中粉碎, 且將固體濾除及真空乾燥而產生標題化合物 (5.0 克, 80%) 為棕色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 10.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J 0.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J 9.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J 2.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H)。LCMS (ES+) 281 (M+H)⁺, RT 1.66 分鐘。

[中間物 46]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[7-氟-8-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-亞甲-(*E*)-醯胺》

依照中間物 2 所揭述之步驟, 利用中間物 45 (4.99 克, 17.80 毫莫耳)、異丙醇鈦(IV) (10.12 克, 35.60 毫莫耳)、(*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (2.38 克, 19.6 毫莫耳)、與無水 THF (100 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (5.63 克, 82%) 為暗棕色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.13 (s, 1H), 8.62 (dd, J 7.7, 1.9 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (dd, J 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.887.91 (m, 1H), 7.65 (t, J 9.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J 2.4 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺, RT 2.76 分鐘。

[中間物 47]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

依照中間物 39 所揭述之步驟, 利用中間物 46 (5.63

克，14.68 毫莫耳)、二氟三苯基矽酸四丁銨 (8.72 克，16.15 毫莫耳)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (10.04 克，70.60 毫莫耳)、與無水 THF (100 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (3.48 克，52%) 為灰褐色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.91 (s, 1H), 8.58-8.68 (m, 2H), 8.05 (dd, J 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.65 (t, J 9.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J 8.3 Hz, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 2.60 (d, J 2.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。LCMS (ES+) 454 (M+H)⁺, RT 2.66 分鐘。

[中間物 48]

《(R)-1-[7-氟-8-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

依照中間物 44 所揭述之步驟，利用中間物 47 (3.42 克，7.54 毫莫耳)、HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (5.0 毫升，20.0 毫莫耳)、與甲醇 (25 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (2.41 克，92%) 為淡黃色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.85 (td, J 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J 9.2 Hz, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 2.80 (d, J 7.0 Hz, 2H), 2.59 (d, J 2.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H)。LCMS (ES+) 350 (M+H)⁺, RT 2.39 分鐘。

[中間物 49]

《2-胺基-3-(三氟甲基)苯甲醛》

將二氧化錳 (27 克，0.32 莫耳) 加入 [2-胺基-3-(三氟甲基)苯基] 甲醇 (12.0 克，0.063 毫莫耳) 於 DCM (150

毫升)之溶液，及將混合物在室溫攪拌 18 小時。然後加入更多二氧化錳 (27 克, 0.32 莫耳)，及將反應混合物靜置又 18 小時。將該反應混合物經矽藻土過濾，然後將溶劑真空移除而提供標題化合物 (9.5 克, 80%) 為橙色油。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.93 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 6.82 (m, 3H)。

[中間物 50]

《 2- (吡啶-3-基) -8- (三氟甲基) -1,2-二氫喹啉-3-甲醛 》

將 2,5-二甲基吡咯啶鹽酸鹽 (100 毫克) 加入中間物 49 (4.1 克, 0.022 毫莫耳) 與 3- (吡啶-3-基) 丙烯醛 (2.9 克, 0.022 毫莫耳) 於氯仿 (100 毫升) 之溶液。將反應混合物在回流攪拌加熱 7 日。將該反應混合物真空濃縮，之後以管柱層析術 (SiO_2 , 10-100% EtOAc/DCM) 純化而提供標題化合物 (3.4 克, 51%) 為淡棕色油。LCMS (ES+) 301.2 (M+H)⁺, RT 1.29 分鐘。

[中間物 51]

《 2- (吡啶-3-基) -8- (三氟甲基) 喹啉-3-甲醛 》

將二氧化錳 (4.8 克, 0.056 莫耳) 加入中間物 50 (3.4 克, 0.011 毫莫耳) 於氯仿 (100 毫升) 之溶液，及將反應混合物攪拌 18 小時。然後加入更多二氧化錳 (2.0 克)，及將混合物攪拌又 2 小時。然後將該反應混合物經矽藻土過濾，以 THF 清洗。將濾液乾燥 (Na_2SO_4) 及真空濃縮，然後以管柱層析術 (SiO_2 , 二乙醚) 純化而提供標題化合物 (505 毫克, 15%) 為橙色油。LCMS (ES+) 303.2

(M+H)⁺, RT 1.29 分鐘。

[中間物 52]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[2-(吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

將異丙醇鈦(IV) (909 毫克, 3.2 毫莫耳) 加入中間物 51 (485 毫克, 1.60 毫莫耳) 於無水 THF (30 毫升) 之溶液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘, 然後將 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (213 毫克, 1.76 毫莫耳) 加入且將該混合物在 r.t. 攪拌 18 小時。然後將反應混合物倒在鹽水 (50 毫升) 上且經矽藻土過濾, 以 EtOAc 清洗。將濾液以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 及真空濃縮。藉管柱層析術 (SiO₂, 40-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (395 毫克, 61%)。LCMS (ES⁺) 406 (M+H)⁺, RT 1.64 分鐘。

[中間物 53]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[2-(吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 52 (320 毫克, 0.79 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (405 毫克, 0.75 毫莫耳) 於無水 THF (20 毫升) 之混合物冷卻至 -78°C。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (123 毫克, 0.87 毫莫耳) 加入, 將該混合物加溫至 -35°C 且在此溫度攪拌 30 分鐘。將更多 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (123 毫克, 0.87 毫莫耳) 加入, 且將該混合物維持在低於 35°C 之溫度而攪拌又 2 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至 r.t.。將

溶劑真空移除，及將殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，乾燥 (Na₂SO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，10-100% EtOAc 於 DCM) 純化而產生標題化合物 (270 毫克，72%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 476 (M+H)⁺，RT 1.70 分鐘。

[中間物 54]

《(R)-1-[2-(吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 53 (243 毫克，0.51 毫莫耳) 於甲醇 (20 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (4 毫升，16.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌 1 小時。將溶劑真空移除，且將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配，及真空蒸發而產生標題化合物 (180 毫克，95%) 為淡黃色膠。LCMS (ES+) 372.2 (M+H)⁺，RT 1.56 分鐘。

[中間物 55]

《2-[(羥基)(6-甲基吡啶-3-基)甲基]丙烯酸乙酯》

在室溫對 6-甲基吡啶-3-甲醛 (5.0 克，41 毫莫耳) 於丙烯酸乙酯 (10 毫升) 之溶液加入 DABCO (1.0 克，9 毫莫耳)，及將混合物攪拌過夜。將反應混合物真空濃縮，及將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，己烷對 40% 乙酸乙酯) 純化而產生標題化合物 (5.6 克，62%) 為黃色油。LCMS (ES+) 222.2 (M+H)⁺，RT 0.98 20 分鐘。

[中間物 56]

《2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟-1,4-二氫喹啉-3-羧

酸乙酯》

對中間物 55 (4.2 克, 19.09 毫莫耳)、2,4,5-三氟-6-溴苯胺 (4.3 克, 19.09 毫莫耳)、與三(鄰甲苯基)膦 (590 毫克, 10 毫莫耳%) 於丙腈 (50 毫升) 之溶液加入三乙胺 (9.6 毫升, 60 毫莫耳)。將反應混合物脫氣及以氮沖洗, 之後添加乙酸鈹(II) (215 毫克, 5 毫莫耳%)。將該反應混合物加熱至 100°C 過夜。將該反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 及將有機相以水清洗兩次。將有機通過相分離器及濃縮。使用管柱層析術 (SiO₂, EtOAc/己烷梯度, 40-80% EtOAc) 將所生成的棕色膠純化而產生標題化合物 (3 克, 45%) 為橙色油。LCMS pH 10 (ES+) 349 (M+H)⁺, RT 1.40 分鐘。

[中間物 57]

《2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-羧酸乙酯》

對中間物 56 (2.8 克, 8.02 毫莫耳) 於 DCM 之溶液加入二氧化錳 (2.8 克, 28.73 毫莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將該反應混合物經矽藻土過濾, 及將濾液濃縮而產生標題化合物 (2.8 克, 100%) 為黃色固體。LCMS pH 10 (ES+) 347 (M+H)⁺, RT 1.38 分鐘。

[中間物 58]

《[2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]甲醇》

對中間物 57 (2.8 克, 8.1 毫莫耳) 於 -78°C 甲苯之溶液歷時 20 分鐘加入 DIBAL-H。將所生成的溶液在 -78°C 攪拌 60 分鐘。將反應以 2M NaOH 急冷, 且將所生成的固體藉過濾移除。將濾液在 EtOAc 與水之間分配, 及

將水相以 EtOAc 萃取。將組合之有機相乾燥，過濾，及蒸發而產生標題化合物（2.5 克，97%）為雜白色固體。LCMS (ES+) 305 (M+H)⁺。

[中間物 59]

《2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-甲醛》

將中間物 58（2.5 克，8.2 毫莫耳）與二氧化錳（3.5 克，41 毫莫耳）於二氯甲烷之混合物在室溫攪拌 20 小時。將反應混合物經矽藻土過濾，及將所生成的溶液濃縮而產生標題化合物（1.1 克，44%）為黃色固體。LCMS (ES+) 303 (M+H)⁺。

[中間物 60]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

將異丙醇鈦(IV)（2.1 克，7.2 毫莫耳）加入中間物 59（1.1 克，3.6 毫莫耳）於無水 THF（30 毫升）之懸浮液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘。將(*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺（480 毫克，3.9 毫莫耳）加入且將該混合物在 60 °C 攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，及將殘渣以管柱層析術（SiO₂，40-80% EtOAc 於己烷）純化而產生標題化合物（1.1 克）為褐色固體。LCMS (ES+) 406 (M+H)⁺，RT 1.526 分鐘。

[中間物 61]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 60（2.24 克，6.03 毫莫耳）與二氟三苯基

矽酸四丁銨 (3.58 克, 6.64 毫莫耳) 於無水 THF (40 毫升) 之混合物冷卻至 -40°C 。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (1.03 克, 7.24 毫莫耳) 加入, 且將該混合物在 -40°C 攪拌 1 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至 r.t.。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 40-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.78 克, 67%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 476 (M+H)⁺, RT 1.509 分鐘。

[中間物 62]

《(R)-1-[2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 61 (400 毫克, 0.84 毫莫耳) 於甲醇 (10 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (10 毫升)。將混合物在 r.t. 攪拌 1 小時。將溶劑真空移除, 且將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將水相以 DCM 萃取, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發而產生標題化合物 (160 毫克) 為黃色固體。LCMS (ES+) 372 (M+H)⁺, RT 1.394 分鐘。

[中間物 63]

《2-甲基丙-2(R)-亞磺酸 N-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]亞甲-(E)-醯胺》

將異丙醇鈦(IV) (3.6 克, 12.6 毫莫耳) 加入中間物 1 (1.7 克, 6.33 毫莫耳) 於無水 THF (20 毫升) 之懸浮

液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘。將 (*R*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (0.84 克, 6.96 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50 °C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 r.t., 然後倒在鹽水 (50 毫升) 上及經矽藻土過濾, 以 EtOAc 清洗。將濾液以鹽水清洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 及真空濃縮。藉管柱層析術 (SiO_2 , 30-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.88 克, 91%) 為褐色固體。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.20 (s, 1H), 8.85 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (dd, J 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.128.08 (m, 1H), 7.72 (dd, J 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H)。LCMS (ES+) 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 2.30 分鐘。

[中間物 64]

《2-甲基丙-2(*R*)-亞磺酸{(*S*)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 63 (0.69 克, 1.86 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (1.1 克, 2.04 毫莫耳) 於無水 THF (20 毫升) 之混合物冷卻至 -78 °C。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (0.32 克, 2.23 毫莫耳) 加入, 且將該混合物在 -78 °C 攪拌 4 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入。將混合物在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 65-90% EtOAc 於己烷) 然後以第二管柱 (SiO_2 , 20-80% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.42 克, 51%)

為淡棕色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.02 (s, 1H), 8.80 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, J 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.67 (ddd, J 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J 8.5 Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 1.15 (s, 9H)。LCMS (ES+) 442 (M+H)⁺, RT 2.37 分鐘。

[中間物 65]

《(S)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 64 (0.42 克, 0.952 毫莫耳) 於甲醇 (10 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (1 毫升, 4.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌 1 小時。將溶劑真空移除, 且將殘渣以二乙醚粉碎 (x 2)。然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發而產生標題化合物 (0.184 克, 57%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 338 (M+H)⁺, RT 1.52 分鐘。

[中間物 66]

《N-{(S)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}乙醯胺》

將中間物 65 (0.50 克, 1.48 毫莫耳) 於乙酸 (10 毫升) 之溶液在 60°C 加熱 16 小時。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發而產生標題化合物 (0.55

克，98%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 380.2 (M+H)⁺，RT 1.27 分鐘。

[中間物 67]

《 *N*-{(*S*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}乙醯胺》

將中間物 66 (550 毫克，1.45 毫莫耳) 於 DCM (30 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (650 毫克，2.90 毫莫耳) 加入，及將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫至 r.t.。將反應混合物在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，然後乾燥 (Na₂SO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，0-15% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (506 毫克，88%) 為無色膠。LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺，RT 1.75 分鐘。

[中間物 68]

《 (*S*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

將中間物 67 (0.506 克，1.28 毫莫耳) 與濃 HCl (5 毫升) 於水 (5 毫升) 與乙醇 (10 毫升) 之混合物在 70°C 加熱 40 小時。將溶劑真空移除，且將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，然後乾燥 (Na₂SO₄)，及真空蒸發而產生標題化合物 (0.344 克，76%) 為褐色固體。LCMS (ES+) 354.0 (M+H)⁺，RT 1.41 分鐘。

[中間物 69]

《2-(吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛》

將 2-氯喹啉-3-甲醛 (5.0 克, 26.1 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (4.15 克, 39.1 毫莫耳)、與二乙基(3-吡啶基)硼烷(4.22 克, 28.7 毫莫耳)於 DME (100 毫升)與水 (30 毫升)之混合物藉由以氮氣起泡通過 5 分鐘而脫氣。將肆(三苯膦)鈀(0) (0.30 克, 0.261 毫莫耳)加入且將該混合物在 90°C 加熱 5 小時。將該混合物冷卻至室溫。將所生成的沉澱濾除, 及以水 (5 x 50 毫升)與二乙醚 (5 x 50 毫升)清洗而產生標題化合物 (4.3 克, 70%) 為淡綠色固體。LCMS (ES+) 235 (M+H)⁺, RT 1.53 分鐘。

[中間物 70]

《2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 N-[2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]亞甲-(E)-醯胺》

將異丙醇鈦(IV) (6.07 克, 21.4 毫莫耳)加入中間物 69 (2.5 克, 10.7 毫莫耳)於無水 THF (80 毫升)之懸浮液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘。將(S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.42 克, 11.7 毫莫耳)加入且將該混合物在 50°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 r.t., 然後倒在鹽水 (50 毫升)上及經矽藻土過濾, 以 EtOAc 清洗。將濾液以鹽水清洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 及真空濃縮而產生標題化合物 (3.6 克, 99%) 為褐色固體。LCMS (ES+) 338 (M+H)⁺, RT 2.01 分鐘。

[中間物 71]

《2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 {(R)-1-[2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 70 (3.6 克, 10.7 毫莫耳) 與二氟三苯基矽酸四丁銨 (6.35 克, 11.8 毫莫耳) 於無水 THF (60 毫升) 之混合物冷卻至 -40°C 。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (2.28 克, 16.1 毫莫耳) 加入, 且將該混合物在 -40°C 攪拌 1 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至 r.t.。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空濃縮。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 60-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.9 克, 44%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 408 (M+H)⁺, RT 1.80 分鐘。

[中間物 72]

《(R)-1-[2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 71 (0.90 克, 2.21 毫莫耳) 於甲醇 (10 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (2 毫升, 8.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌 2 小時。將溶劑真空移除, 且將殘渣以二乙醚粉碎 (x 2)。然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發而產生標題化合物 (0.86 克, 定量) 為黃色膠。LCMS (ES+) 304 (M+H)⁺, RT 1.57 分鐘。

[中間物 73]

《8-氯-2-(6-氯吡啶-3-基)喹啉-3-甲醛》

將 2,8-二氯喹啉-3-甲醛 (2.6 克, 11.5 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (1.83 克, 17.3 毫莫耳)、與 2-氯吡啶-5-基硼酸

(1.81 克, 11.5 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (40 毫升) 與水 (20 毫升) 之混合物藉由以氮氣起泡通過 5 分鐘而脫氣。將肆 (三苯膦) 鈀(0) (0.13 克, 0.115 毫莫耳) 加入且將該混合物在 90°C 加熱 16 小時。將該混合物冷卻至室溫。將所生成的沉澱濾除, 及以水 (5 x 50 毫升) 與二乙醚 (5 x 50 毫升) 清洗而產生標題化合物 (4.3 克, 70%) 為褐色固體。LCMS (ES+) 305 (M+H)⁺, RT 1.54 分鐘。

[中間物 74]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-氯-2-(6-氯吡啶-3-基)喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

將異丙醇鈦(IV) (5.04 克, 17.8 毫莫耳) 加入中間物 73 (2.69 克, 8.88 毫莫耳) 於無水 THF (80 毫升) 之懸浮液。將混合物在 r.t. 攪拌 10 分鐘。將(*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (1.18 克, 9.77 毫莫耳) 加入且將該混合物在 50°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 r.t., 然後倒在鹽水 (50 毫升) 上及經矽藻土過濾, 以 EtOAc 清洗。將濾液以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 及真空濃縮。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 25-80% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (1.98 克, 55%) 為淡黃色固體。LCMS (ES+) 406.2 (M+H)⁺, RT 1.68 分鐘。

[中間物 75]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-氯-2-(6-氯吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 74 (1.97 克, 4.85 毫莫耳) 與乙酸四丁銨

(1.61 克, 5.34 毫莫耳) 於無水 THF (50 毫升) 之混合物冷卻至 -40°C 。將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (1.38 克, 9.70 毫莫耳) 加入, 且將該混合物在 -40°C 攪拌 2 小時。將氯化銨飽和水溶液 (5 毫升) 加入且將反應混合物加溫至 r.t.。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水相以更多 EtOAc 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 15-65% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.50 克, 22%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 476 (M+H)⁺, RT 2.67 分鐘。

[中間物 76]

《(R)-1-[8-氯-2-(6-氯吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 75 (0.50 克, 1.05 毫莫耳) 於甲醇 (20 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (5 毫升, 20.0 毫莫耳)。將混合物在 r.t. 攪拌 2 小時。將溶劑真空移除, 及將殘渣在 DCM 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na_2SO_4), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 , 30-70% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (0.37 克, 95%) 為黃色膠。LCMS (ES+) 372.2 (M+H)⁺, RT 1.56 分鐘。

[中間物 77]

《2-[(羥基)(2-甲基吡啶-3-基)甲基]丙烯酸乙酯》

對 2-甲基吡啶-3-甲醛 (5 克, 0.04 莫耳) 於丙烯酸

乙酯 (10 毫升) 之溶液加入 DABCO (1 克, 0.01 毫莫耳) 與甲醇 (1 毫升)。將混合物在 45°C 攪拌 3 日。然後將反應混合物濃縮, 及以管柱層析術 (SiO₂, 60-100% EtOAc/DCM) 純化而產生標題化合物 (62%) 為無色油。
 δ_{H} (DMSO-d₆) 8.32 (dd, *J* 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* 1.3 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* 1.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* 5.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* 5.0 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.10 (t, *J* 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 222 (M+H)⁺, RT 1.11 分鐘。

[中間物 78]

《 2- (2- 甲基吡啶-3-基) -8- (三氟甲基) 喹啉-3-羧酸乙酯 》

在室溫對 2-氨基-3-溴三氟甲基苯 (3.2 克, 17 毫莫耳)、中間物 77 (3.3 克, 15 毫莫耳)、三 (鄰甲苯基) 膦 (256 毫克)、與三乙胺 (4 毫升) 於丙腈 (40 毫升) 之脫氣混合物加入乙酸鈹 (II) (120 毫克, 5 毫莫耳%)。再度將混合物脫氣且加熱至 100°C 歷時 2 小時, 然後以水 (20 毫升) 與 EtOAc (100 毫升) 稀釋。將水層分離且萃取至 EtOAc (100 毫升) 中。將組合之有機部分以鹽水 (10 毫升) 清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及真空濃縮而產生黃色油。將所生成的粗物質溶於氯苯 (30 毫升), 以 MnO₂ (6 克) 處理, 及在 60°C 加熱 2 小時, 然後在 100°C 加熱 4 小時。將混合物經矽藻土柱過濾 (在 70°C), 以 DCM 清洗, 及真空濃縮。將所生成的暗色油以管柱層析術 (SiO₂, 己烷對 40% EtOAc) 純化而產生標題化合物

物 (3.3 克, 66%) 為棕色油。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.87 (s, 1H), 8.59 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.70 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.06 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 361.2 (M+H)⁺。

[中間物 79]

《2-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-甲醛》
 對中間物 77 (3.3 毫升, 9.3 毫莫耳)、於甲苯 (50 毫升) 之冷 (-50°C) 溶液逐滴加入 DIBAL-H (27.6 毫升之於 DCM 中 1M 溶液)。將混合物歷時 2 小時加溫至室溫, 在室溫攪拌又 30 分鐘, 然後冷卻至 -78°C, 之後逐滴加入 NaOH 之 1M 溶液 (45 毫升), 在此期間溫度可上升至周溫。將有機相分離且將水相萃取至 EtOAc (30 毫升) 中。將組合之有機部分以 NaOH 之 2M 水溶液 (3 x 50 毫升)、水 (50 毫升)、與鹽水 (50 毫升) 清洗, 然後乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及真空濃縮而產生淡棕色固體 (3.1 克)。將混合物以 MnO₂ (1.7 克) 處理, 在 70°C 加熱 4 小時, 經矽藻土栓過濾, 以 DCM 清洗, 及真空濃縮。將所生成的粗固態物質以二乙醚清洗而產生標題化合物 (2.3 克, 78%) 為白色粉末。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.97 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.41 (d, J 7.0 Hz, 1H), 7.92 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。LCMS (ES+) 317.2 (M+H)⁺。

[中間物 80]

《2-甲基丙-2(S)-亞磺酸 *N*-[2-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三

氟甲基) 喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

對中間物 79 (2.0 克, 6.3 毫莫耳) 於 THF (15 毫升) 之溶液加入異丙醇鈦(IV) (3.5 毫升)。將混合物攪拌 15 分鐘, 之後添加 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (0.91 克, 7.5 毫莫耳), 然後在 50°C 加熱 2 小時。在冷卻至室溫之後添加水 (10 毫升), 及將所生成的沉澱經矽藻土栓過濾。將濾液真空濃縮而產生標題化合物 (2.2 克, 83%) 為淡黃色油。 δ_{H} (CDCl₃) 8.96 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, *J* 7.9 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。LCMS (ES+) 420 (M+H)⁺。

[中間物 81]

《2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[2-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

對中間物 80 (2.2 克, 5.2 毫莫耳) 於 THF (25 毫升) 之溶液加入乙酸四丁銨 (1.9 克), 及將混合物冷卻至 -30 °C, 之後逐滴添加 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (1.7 毫升)。在攪拌 1.5 小時之後添加鹽水 (25 毫升), 將該混合物加溫至室溫, 且將攪拌持續又 15 分鐘。將 EtOAc (50 毫升) 加入, 然後將有機部分分離, 以鹽水 (20 毫升)、水 (20 毫升)、與鹽水 (20 毫升) 清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及真空濃縮。將所生成的淡黃色固體進行管柱層析術 (SiO₂, 己烷對 40% EtOAc) 而產生標題化合物 (0.90 克, 35%) 為淡黃色油。 δ_{H} (CDCl₃) 8.52 (dd, *J* 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.96 (d, *J* 8.3 Hz, 1H),

7.77 (dd, J 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J 7.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J 7.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (s, 9H)。LCMS (ES+) 490.2 (M+H)⁺。

[中間物 82]

《(R)-1-[2-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

對中間物 81 (0.86 克, 1.8 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之溶液加入 HCl (1.25 毫升之於 1,4-二噁烷中 4N 溶液)。對所生成的固態懸浮液加入 MeOH (10 毫升) 且將攪拌持續 10 分鐘。將混合物在 DCM (20 毫升) 與 NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 毫升) 之間分配。將有機相分離且將水相萃取至 DCM (10 毫升) 中。將組合之有機相乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及真空濃縮而產生標題化合物 (664 毫克, >95%) 為淡黃色油。δ_H (CDCl₃) 8.68 (d, J 4.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.71 (t, J 7.9 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.45 (d, J 26.8 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 386.2 (M+H)⁺。

[中間物 83]

《N-{(R)-1-[2-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 82 (660 毫克, 1.7 毫莫耳) 溶於 AcOH (8 毫升), 及在 60°C 加熱過夜, 然後在 70°C 加熱 2 小時。將混合物真空濃縮, 及將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 己烷對 100% EtOAc) 純化而產生標題化合物 (550 毫克,

76%) 為白色泡沫。 δ_{H} (CDCl_3) 8.69 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 7.73 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。LCMS (ES+) 428.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[中間物 84]

《(R)-1-[2-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

在室溫對中間物 83 (0.50 克, 1.2 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之溶液一次加入 MCPBA (0.46 克)。在 1.5 小時之後將混合物在 DCM (50 毫升) 與 NaOH 之 1N 水溶液 (30 毫升) 之間分配。將水層以檸檬酸 (10% 水溶液) 酸化且萃取至 DCM (2 x 20 毫升) 中, 乾燥 (相分離器), 及真空濃縮。將所生成的白色粉末以 EtOH (5 毫升) 與濃 HCl (5 毫升) 處理, 及在 55°C 加熱過夜。將混合物冷卻及真空濃縮, 且將殘渣在水 (50 毫升) 與 DCM (50 毫升) 之間分配。將 NaHCO_3 飽和水溶液加入直到水層為 pH 5, 且將其萃取至 DCM (4 x 10 毫升) 中。將組合之有機相乾燥 (相分離器) 及真空濃縮。將所生成的黃色油以管柱層析術 (SiO_2 , 23:2 EtOAc:MeOH) 純化而產生標題化合物 (365 毫克, 76%) 為透明油。 δ_{H} (CDCl_3) 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J 6.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.62 (td, J 7.8, 3.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.30 (d, J 5.9 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 402.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[中間物 85]

《2-溴-6-(甲磺醯基)苯胺》

將 2-溴-6-(甲磺醯基)苯胺 (2 克, 10.7 毫莫耳) 於 DCM (100 毫升) 在 r.t. 以 MCPBA (2 克, 10.7 毫莫耳) 處理且攪拌 30 分鐘。將反應混合物以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾, 及真空濃縮而產生標題化合物。 δ_{H} (DMSO- d_6) 7.77 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J 7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.18 (s, 3H)。LCMS (ES+) 250 (M+H)⁺, RT 1.175 分鐘。

[中間物 86]

《 8-(甲磺醯基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫喹啉-3-羧酸乙酯 》

將中間物 85 (1.2 克, 4.9 毫莫耳)、中間物 77 (1.2 克, 5.4 毫莫耳)、乙酸鈮(II) (54.0 毫克, 0.05 毫莫耳)、三(鄰甲苯基)膦 (149.0 毫克, 0.1 毫莫耳)、與三乙胺 (1.33 毫升, 2.0 毫莫耳) 於乙腈 (10 毫升) 脫氣, 且在 100°C 加熱 16 小時。然後將反應混合物真空濃縮及以管柱層析術 (SiO₂, 60% 乙酸乙酯/己烷) 純化而產生標題化合物 (57%) 為淡色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.50 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67-7.60 (dt, J 1.6, 1.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.81 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 373 (M+H)⁺, RT 1.49 分鐘。

[中間物 87]

《 8-(甲磺醯基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-羧酸乙

酯》

將中間物 86 (880 毫克, 2.46 毫莫耳) 於 DCM (40 毫升) 分批以二氧化錳 (1.0 克) 處理, 且在 45°C 攪拌 4 小時。將反應混合物過濾及真空濃縮而產生標題化合物 (79%) 為淡色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.24 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.18-4.11 (q, *J* 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.02 (t, *J* 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺, RT 1.35 分鐘。

[中間物 88]

《 [8- (甲磺醯基) -2- (2-甲基吡啶-3-基) 喹啉-3-基] 甲醇 》

將中間物 87 (1.9 克, 5.3 毫莫耳) 於甲苯 (20 毫升) 冷卻至 -78°C, 及以 DIBAL-H (於 DCM 中 1M, 16 毫升, 16 毫莫耳) 處理。在攪拌 1 小時之後, 將反應混合物以 NaOH 之 1M 水溶液急冷, 萃取至乙酸乙酯中, 以硫酸鈉乾燥, 及真空濃縮。將粗物質以管柱層析術 (SiO₂, 2% 甲醇/EtOAc) 純化而產生標題化合物 (59%) 為淡色固體。δ_H (DMSO-d₆) 8.71 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.53 (t, *J* 5.1 Hz, 1H), 4.52-4.43 (br s, 1H), 4.36 (d, *J* 4.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。LCMS (ES+) 329 (M+H)⁺, RT 1.10 分鐘。

[中間物 89]

《 8- (甲磺醯基) -2- (2-甲基吡啶-3-基) 喹啉-3-甲醛 》

將中間物 88 (1.8 克 , 5.3 毫莫耳) 於 DCM (80 毫升) 分批以二氧化錳 (2.0 克) 處理 , 且在室溫攪拌 4 小時。將反應混合物過濾 , 真空濃縮 , 及以管柱層析術 (SiO₂, EtOAc) 純化而產生標題化合物 (83%) 為淡色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.98 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LCMS (ES+) 327 (M+H)⁺, RT 1.18 分鐘。

[中間物 90]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8- (甲磺醯基) -2- (2-甲基吡啶-3-基) 喹啉-3-基] 亞甲-(*E*)-醯胺 》

將中間物 89 (1.1 克 , 3.3 毫莫耳) 與(*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (436 毫克 , 6.6 毫莫耳) 混合 , 且在無水 THF 中攪拌 10 分鐘。將異丙醇鈦(IV) (1.95 毫升 , 6.6 毫莫耳) 加入 , 且將反應混合物加溫至 45°C 歷時 12 小時。將該反應混合物倒在水上 , 萃取至乙酸乙酯中 , 以硫酸鈉乾燥 , 及濃縮而產生標題化合物 (94%) 為淡色固體。LCMS (ES+) 430.0 (M+H)⁺, RT 1.33 分鐘。

[中間物 91]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 [(*R*)-1- (8-甲磺醯基) -2- (2-甲基吡啶-3-基) 喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基] 醯胺 》

將中間物 90 (1.4 克 , 3.3 毫莫耳) 於無水 THF (25 毫升) 冷卻至 -40°C。將乙酸四丁銨 (1.0 克 , 3.6 毫莫耳)

加入，及將反應混合物攪拌 10 分鐘。然後將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (0.94 克, 6.6 毫莫耳) 加入且將該反應混合物攪拌 1 小時。將氯化銨飽和水溶液 (15 毫升) 加入且將該反應混合物加溫至 r.t.。將溶劑真空移除且將殘渣在 DCM 與水之間分配。將有機相以鹽水 (30 毫升) 清洗，乾燥 (相分離器)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 60-100% EtOAc 於己烷) 純化而產生標題化合物 (53%) 為白色泡沫。δ_H (DMSO-d₆; 旋轉異構物之 1:1 混合物) 9.08 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.87 (m, 0.5H), 7.57 (m, 0.5H), 7.34 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.29 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 1.10 (s, 4.5H), 1.04 (s, 4.5H)。

[中間物 92]

《(R)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

將中間物 91 (1.2 克, 2.5 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 以 HCl 於 1,4-二噁烷之 4M 溶液 (20 毫升) 處理，且在 r.t. 攪拌 30 分鐘。將甲醇 (5 毫升) 加入且將反應混合物攪拌又 30 分鐘。將該反應混合物濃縮及在 DCM 與碳酸氫鈉飽和水溶液之間分配。將有機相乾燥及濃縮而產生標題化合物 (96%) 為淡色固體。LCMS (ES+) 396.0 (M+H)⁺, RT 1.25 分鐘。

[中間物 93]

《2-[(羥基)(吡啶-3-基)甲基]丙烯酸乙酯》

在室溫對 3-吡啶甲醛 (10.0 克, 93.4 毫莫耳) 於乙

酸乙酯 (20 毫升, ~200 毫莫耳) 之溶液加入 DABCO (0.5 克, 4.5 毫莫耳), 且將混合物攪拌過夜。將過量乙酸乙酯真空移除。將所生成的粗固體以己烷清洗而產生標題化合物 (18.5 克, 95%) 為雜白色固體。 δ_{H} (CDCl_3) 8.62 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 208.2 (M+H)⁺。

[中間物 94]

《8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)-1,4-二氫喹啉-3-羧酸乙酯》

將中間物 85 (500 毫克, 2.0 毫莫耳)、中間物 93 (455 毫克, 2.2 毫莫耳)、乙酸鈹(II) (22.5 毫克, 0.01 毫莫耳)、三(鄰甲苯基)膦 (60 毫克, 0.02 毫莫耳)、與三乙胺 (0.56 毫升, 4.0 毫莫耳) 於乙腈 (5 毫升) 脫氣, 且在 120°C 加熱 3 小時。將反應混合物真空濃縮及以管柱層析術 (SiO_2 , 0-100% DCM-乙酸乙酯) 純化而產生標題化合物 (440 毫克)。 δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 9.18 (s, 1H), 8.88 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, J 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (ddd, J 7.8, 4.8, 0.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.15 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 359 (M+H)⁺, RT 1.331 分鐘。

[中間物 95]

《8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-羧酸乙酯》

將中間物 94 (440 毫克, 1.23 毫莫耳) 於 DCM (20 毫升) 分批以二氧化錳 (500 毫克) 處理, 且在室溫攪拌 4 小時。將反應混合物過濾及真空濃縮而產生標題化合物 (355 毫克, 80%)。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.18 (s, 1H), 8.88 (d, J 1.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, J 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.27 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.15 (t, J 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 357 (M+H)⁺, RT 1.237 分鐘。

[中間物 96]

《 8- (甲磺醯基) -2- (吡啶-3-基) 喹啉-3-甲醛 》

將中間物 95 (1.9 克, 5.3 毫莫耳) 於甲苯 (20 毫升) 冷卻至 -78°C , 及以 DIBAL-H 於 DCM 之 1M 溶液 (16 毫升, 16 毫莫耳) 處理。在攪拌 1 小時之後, 將反應混合物以 Rochelle 鹽急冷, 萃取至乙酸乙酯中, 以硫酸鈉乾燥, 及真空濃縮。將所生成的物質 (1.67 克, 5.3 毫莫耳) 在 DCM 中懸浮且以二氧化錳 (2 克) 處理。在 r.t. 攪拌 90 分鐘之後, 將該反應混合物過濾, 及將殘餘固體以 1:1 甲醇-DCM 清洗。將濾液真空濃縮, 然後以管柱層析術 (SiO₂, DCM-乙酸乙酯) 純化而產生標題化合物 (1.0 克)。 δ_{H} (DMSO- d_6) 10.19 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.01 (dd, J 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, J 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.59 (dd, J 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.97 (dd, J 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J 7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺, RT

1.084 分鐘。

[中間物 97]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 *N*-[8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]亞甲-(*E*)-醯胺》

將中間物 96 (1 克, 3.3 毫莫耳) 與 (*S*)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺 (436 毫克, 6.6 毫莫耳) 混合, 且在 THF 中攪拌 10 分鐘。將異丙醇鈦(IV) (1.95 毫升, 6.6 毫莫耳) 加入, 且將反應混合物加溫至 50°C 歷時 3 小時。將該反應混合物倒在水上, 萃取至乙酸乙酯中, 以硫酸鈉乾燥, 濃縮, 及層析 (SiO₂, 己烷-DCM) 而產生標題化合物 (1.4 克)。δ_H (DMSO-d₆) 9.32 (s, 1H), 8.92 (d, *J* 2.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, *J* 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.67 (m, 2H), 8.55 (dd, *J* 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J* 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。LCMS (ES+) 416 (M+H)⁺, RT 1.311 分鐘。

[中間物 98]

《 2-甲基丙-2(*S*)-亞磺酸 {(*R*)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}醯胺》

將中間物 97 (1.37 克, 3.3 毫莫耳) 於 THF 冷卻至 -40°C。將二氟三苯基矽酸四丁銨 (1.96 克, 3.63 毫莫耳) 加入, 及將反應混合物攪拌 10 分鐘。然後將 (三氟甲基) 三甲基矽烷 (0.94 克, 6.6 毫莫耳) 加入且將該反應混合物攪拌 1 小時。將該反應混合物倒在 Rochelle 鹽飽和水溶液, 然後萃取至 DCM 中, 以硫酸鈉乾燥, 及真空濃縮。在逆相矽膠上層析 (60% 水; 40% 甲醇) 而產生標題化合

物 (1.2 克)。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.14 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (dd, J 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J 7.8, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J 8.4 Hz, 1H), 5.16 (t, J 8.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。 LCMS (ES+) 486 (M+H)⁺, RT 1.341 分鐘。

[中間物 99]

《 (R)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺 》

將中間物 98 (1.2 克 , 2.47 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 以 HCl 於 1,4-二噁烷之 4M 溶液 (20 毫升) 處理 , 且在 r.t. 攪拌 30 分鐘。將甲醇 (5 毫升) 加入且將反應混合物攪拌又 30 分鐘。將該反應混合物濃縮及在 DCM 與碳酸氫鈉飽和水溶液之間分配 , 乾燥 , 及濃縮而產生標題化合物 (870 毫克)。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, J 1.8 Hz, 1H), 8.78 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H)。 LCMS (ES+) 382 (M+H)⁺, RT 1.171 分鐘。

[中間物 100]

《 N-{(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}乙醯胺 》

將乙酸酐 (4.44 毫升 , 46.9 毫莫耳) 加入中間物 4 (15.08 克 , 44.7 毫莫耳) 於 THF (150 毫升) 之溶液。將反應混合物在室溫攪拌 2 小時 , 然後濃縮成體積為大約 50 毫升。將混合物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋 , 且將

有機溶液以 NaHCO_3 飽和水溶液 (3 x 200 毫升) 與鹽水 (200 毫升) 清洗，然後乾燥 (MgSO_4)，及真空蒸發而產生標題化合物 (17.0 克，>99%) 為黃色/橙色起泡膠。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.40 (d, J 8.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (dd, J 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.77 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J 4.5, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J 3.9, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J 7.8, 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J 7.8, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.01 (dq, J 8.1, 8.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H)。 LCMS (pH 3) (ES+) 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.58 分鐘。

[中間物 101]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}乙醯胺》

將 3-氯過氧基苯甲酸 (13.5 克，60.4 毫莫耳) 加入中間物 100 (17.0 克，44.7 毫莫耳) 於 0°C DCM (200 毫升) 之溶液。將反應混合物歷時 20 小時緩慢地加溫至室溫。將混合物以 NaHCO_3 飽和水溶液 (200 毫升) 處理且攪拌 3 小時。然後將其以 HCl 之 10% 水溶液酸化至 pH 8，及將有機層分離。將水層以 DCM (2 x 100 毫升) 萃取，且將組合之有機相以 NaHCO_3 飽和水溶液 (200 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 清洗，然後乾燥 (MgSO_4)，及真空蒸發而產生標題化合物 (17.7 克，>99%) 為橙色起泡膠。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.36 (d, J 8.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44-8.43 (s, 1H), 8.40 (ddd, J 6.4, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.75 (dd, J 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H),

7.54-7.50 (m, 1H), 5.97 (qd, J 8.3, 8.3 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H)。LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺, RT 1.12 分鐘。

[中間物 102]

《(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙胺》

將濃 HCl (100 毫升) 與水 (65 毫升) 之混合物加入中間物 101 (17.7 克, 44.7 毫莫耳) 於乙醇 (165 毫升) 之溶液。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 3 日。將混合物冷卻至室溫且真空濃縮成體積為大約 100 毫升, 及以 NaHCO₃ 飽和水溶液酸化至 pH 8。將水溶液以 10% 甲醇 / DCM (5 x 100 毫升) 萃取, 及將組合之有機層通過相分離器匣, 然後蒸發。將殘渣以管柱層析術 [SiO₂, 2-20% (9:1 甲醇: 28% NH₄OH) 於 DCM] 繼而以第二管柱 (胺基丙基-SiO₂, EtOAc) 純化而產生標題化合物 (13.2 克, 83%) 為起泡棕色膠。δ_H (DMSO-d₆) 8.93 (s, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.13 (dd, J 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J 7.7, 6.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J 7.8, 1.3, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (tq, J 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J 6.9 Hz, 2H)。LCMS (ES+) 354 (M+H)⁺, RT 1.31 分鐘。

[實施例 1]

《N-{(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺》

將中間物 4 (0.62 克, 1.85 毫莫耳)、4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (0.37 克, 2.22 毫莫耳)、與 DMAP (0.32 克, 2.59

毫莫耳) 於 DCM (15 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，然後乾燥 (Na₂SO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，0-20% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (232 毫克，27%) 為棕色膠。δ_H (DMSO-d₆) 9.50 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* 1.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* 8.3, 4.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, *J* 7.8, 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H)。LCMS (ES+) 467 (M+H)⁺，RT 2.39 分鐘。

[實施例 2]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將實施例 1 (144 毫克，0.308 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 -10°C。將 MCPBA (56 毫克，0.325 毫莫耳) 加入且將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫 r.t.。將反應混合物在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，乾燥 (Na₂SO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，5-35% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (54 毫克，36%) 為黃色油。δ_H (DMSO-d₆) 9.55 (d, *J* 9.0 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* 4.1, 1.5 Hz, 1H),

8.54 (s, 1H), 8.49 (t, J 1.5 Hz, 1H), 8.26 (ddd, J 6.4, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.91 (dd, J 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 6.73-6.87 (m, 1H)。LCMS (ES+) 483 (M+H)⁺, RT 2.08 分鐘。

《替代步驟》

在氮下將中間物 102 (13.1 克, 37 毫莫耳)、中間物 30 (10.8 克, 44 毫莫耳)、與對甲苯磺酸單水合物 (0.70 克, 3.7 毫莫耳) 於氯仿 (200 毫升) 之混合物加熱至 70 °C 歷時 20 小時。將溶液冷卻至室溫, 以 DCM (200 毫升) 稀釋, 以 NaHCO₃ 飽和水溶液 (3 x 200 毫升) 與鹽水 (200 毫升) 清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣溶於 DCM (30 毫升) 及過濾而移除不溶固體。將濾液以管柱層析術 (SiO₂, 2-20% MeOH 於 EtOAc) 繼而第二管柱 (胺基丙基-SiO₂, EtOAc) 純化而產生標題化合物 (13.45 毫克, 62%) 為乳色粉末。

[實施例 3]

《*N*-[(*R*)-1-(8-氯-2-苯基喹啉-3-基)-2,2,2-三氟乙基]吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 8 (0.55 克, 1.63 毫莫耳) 與 4-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 (0.31 克, 1.87 毫莫耳) 於乙腈 (5 毫升) 之混合物在 DCM 與鹽水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 30% EtOAc 於己烷) 純化, 且將產物冷凍乾燥而產生標題化

合物 (35 毫克, 2.3%) 為白色凍乾固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.44 (d, J 9.3 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.93 (dd, J 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 7.92 (dd, J 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J 8.9 Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 5H), 6.88 (m, 1H)。LCMS (ES+) 466 (M+H)⁺, RT 2.78 分鐘。

[實施例 4]

《*N*-{(R)-1-[8-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-基胺》

將中間物 12 (216 毫克, 0.615 毫莫耳) 與中間物 30 (180 毫克, 0.738 毫莫耳) 於 DCM (15 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋且以鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-6% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (90 毫克, 30%) 為棕色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.54 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.90 (m, J 4.3, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.18-8.24 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 3.35-3.55 (br s, 3H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, RT 1.93 分鐘。

[實施例 5]

《*N*-{(R)-1-[8-氯-2-(4-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-基胺》

在氮下將實施例 4 (90 毫克, 0.187 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之溶液冰浴, 將 MCPBA (42 毫克, 0.187 毫

莫耳)加入，且將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫至室溫。將反應混合物以 DCM 稀釋，然後以 NaHCO₃ 飽和水溶液清洗，乾燥 (MgSO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，6-20% MeOH 於 EtOAc) 純化，然後冷凍乾燥而產生標題化合物 (33 毫克，35%) 為白色凍乾固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.51-9.60 (m, 1H), 9.02-9.36 (m, 1H), 8.82-8.95 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 8.05-8.28 (m, 4H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 6.52-6.80 (m, 2H), 1.60 (br s, 3H)。LCMS (ES+) 497 (M+H)⁺, RT 1.77 分鐘。

[實施例 6]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-基胺 》

將中間物 15 (1.38 克，3.93 毫莫耳) 與中間物 30 (1.1 克，4.51 毫莫耳) 於 DCM (15 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋且以鹽水清洗，然後乾燥 (MgSO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，0-5% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (1.1 克，58%) 為棕色漿汁。δ_H (DMSO-d₆) 9.51 (m, 1H), 9.29 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.51 (m, 1.5H), 8.20 (m, 2.5H), 8.09 (m, 1H), 7.88 (m, 1.5H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (m, 0.5H), 7.42 (m, 0.5H), 7.10 (m, 0.5H), 6.57 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.99 (s, 2H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, RT 1.47 分鐘。

[實施例 7]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-

基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

在氮下將實施例 6 (0.55 克, 1.145 毫莫耳) 於 DCM (8 毫升) 之溶液冰浴, 且將 77% MCPBA (0.256 克, 1.143 毫莫耳) 加入及攪拌過夜。將反應混合物以 DCM 稀釋, 然後以 NaHCO₃ 飽和水溶液清洗, 乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 6-14% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (300 毫克, 53%) 為白色泡沫。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.56 (m, 0.5H), 9.54 (m, 0.5H), 9.28 (m, 0.5H), 9.21 (m, 0.5H), 8.89 (m, 0.5H), 8.86 (m, 0.5H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.17-8.23 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.15 (m, 0.5H), 7.08 (m, 0.5H), 6.63 (m, 0.5H), 6.56 (m, 0.5H), 2.19 (s, 1H), 1.59 (s, 2H)。LCMS (ES+) 497 (M+H)⁺, RT 1.31 分鐘。

[實施例 8]

《*N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 18 (0.9 克, 2.56 毫莫耳) 與中間物 30 (0.75 克, 3.07 毫莫耳) 於 DCM (15 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋且以鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-5% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (0.48 克, 39%) 為黃色漿汁。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.53 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.79-8.94 (m, 1H), 8.42-8.56 (m, 2H), 8.23 (d, *J* 1.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* 1.5

Hz, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.707.83 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, RT 1.51 分鐘。

[實施例 9]

《 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(5-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

在氮下將實施例 8 (0.48 克, 1 毫莫耳) 於 DCM (8 毫升) 之溶液冰浴, 且將 77% MCPBA (0.22 克, 0.98 毫莫耳) 加入及攪拌過夜。將反應混合物以 DCM 稀釋, 然後以 NaHCO₃ 飽和水溶液清洗, 乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 6-10% MeOH 於 EtOAc) 純化, 繼而由 2-丙醇結晶而產生標題化合物 (155 毫克, 31%) 為白色結晶固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.53 (d, *J* 9.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 2.00 (s, 3H)。LCMS (ES+) 497 (M+H)⁺, RT 1.34 分鐘。

[實施例 10]

《 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 22 (150 毫克, 0.443 毫莫耳) 與中間物 30 (130 毫克, 0.53 毫莫耳) 於 DCM (4 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋且以鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸

發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 60-75% EtOAc 於己烷) 純化, 然後冷凍乾燥而產生標題化合物 (135 毫克, 65%) 為雜白色凍乾固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.59 (d, *J* 9.4 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.27 (d, *J* 1.4 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* 4.2, 1.3 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* 2.5, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* 2.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.90 (dd, *J* 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* 7.9 Hz, 2H)。LCMS (ES+) 468 (M+H)⁺, RT 1.56 分鐘。

[實施例 11]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

對中間物 25 (120 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 DCM (2 毫升) 之溶液加入 HCl 於 1,4-二噁烷之 4N 溶液 (5 毫升)。將混合物在室溫攪拌 10 分鐘。將溶劑真空移除, 然後將殘渣在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分乾燥 (MgSO₄) 及蒸發。將所生成的物質與中間物 30 (88 毫克, 0.36 毫莫耳) 於 DCM (4 毫升) 之混合物在微波照射下於 140 °C 加熱 1 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋且以鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 50% EtOAc 於己烷) 純化, 然後冷凍乾燥而產生標題化合物 (30 毫克, 24%) 為雜白色凍乾固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.41 (m, 2H), 8.92 (dd, *J* 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (m, 4H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 4.12 (s, 3H)。LCMS (ES+) 498

(M+H)⁺，RT 1.63 分鐘。

[實施例 12]

《 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 》

將中間物 28 (614 毫克，1.75 毫莫耳) 與中間物 30 (469 毫克，1.92 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 4 小時。將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，然後乾燥 (MgSO₄)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂，0.5-10% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (679 毫克，81%) 為棕色起泡膠。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.51 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* 1.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺，RT 2.36 分鐘。

[實施例 13]

《 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(6-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 》

依照實施例 2 所揭述之步驟，使用實施例 12 (679 毫克，1.41 毫莫耳)、MCPBA (317 毫克，1.41 毫莫耳)、與 DCM (30 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (458 毫克，65%) 為乳色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.51 (d, *J* 9.0 Hz,

1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (dd, J 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。LCMS (ES+) 495 (M+H)⁺, RT 2.03 分鐘。

[實施例 14]

《 *N*-{(R)-1-[8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

依照實施例 1 所描述之步驟，利用中間物 36 (0.61 克，1.92 毫莫耳)、4-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 (0.38 克，2.31 毫莫耳)、與 DMAP (0.59 克，1.82 毫莫耳) 於 DCM (15 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (93 毫克，10%) 為黃色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.52 (d, J 8.9 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.93 (dd, J 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J 7.9, 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (qd, J 7.7, 7.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。LCMS (ES+) 447 (M+H)⁺, RT 2.42 分鐘。

[實施例 15]

《 *N*-{(R)-1-[8-甲基-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

依照實施例 2 所描述之步驟，利用實施例 14 (93 毫

克，0.21 毫莫耳)、MCPBA (47 毫克，0.21 毫莫耳)、與 DCM (10 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (45 毫克，47%) 為乳色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.55 (d, J 9.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.91 (dd, J 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.29 (ddd, J 6.4, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J 7.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.64 (dd, J 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46 (dd, J 7.7, 6.6 Hz, 1H), 6.79 (qd, J 8.1, 8.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。LCMS (ES+) 463 (M+H)⁺, RT 2.02 分鐘。

[實施例 16]

《 *N*-{(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 》

對 4-氟吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 (0.66 克，3.98 毫莫耳) 與 DMAP (0.49 克，4.01 毫莫耳) 於 DCM (14 毫升) 之懸浮液加入中間物 40 (1.12 克，3.34 毫莫耳)。將混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將所生成的物質以管柱層析術 (SiO₂, 0-10% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (626 毫克，40%) 為棕色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.50 (d, J 9.0 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.92 (dd, J 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.78-8.81 (m, 1H), 8.69 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.92 (dd, J 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J 9.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.70-6.84 (m, 1H), 2.58 (d, J 2.4 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 465 (M+H)⁺, RT 2.55 分

鐘。

[實施例 17]

《 *N*-{(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將實施例 16 (351 毫克, 0.76 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (131 毫克, 0.76 毫莫耳) 加入且將混合物歷時 4 小時緩慢地加溫 r.t.。將反應混合物以 DCM (15 毫升) 稀釋, 以 NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 毫升) 與鹽水 (25 毫升) 清洗, 乾燥 (相分離器), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-20% MeOH 於 EtOAc) 純化, 及將所生成的物質由乙腈/水冷凍乾燥而產生標題化合物 (152 毫克, 43%) 為淡黃色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.53 (d, *J* 8.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* 9.2, 6.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 6.71-6.85 (m, 1H), 2.59 (d, *J* 2.3 Hz, 3H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, RT 2.07 分鐘。

[實施例 18]

《 *N*-{(*R*)-1-[7-氟-8-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

依照實施例 16 所揭述之步驟, 利用中間物 44 (0.50 克, 1.43 毫莫耳)、4-氟吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 (285 毫克, 1.72 毫莫耳)、與 DMAP (210 毫克, 1.72 毫莫耳) 於

DCM (10 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (307 毫克, 45%) 為黃色泡沫。 δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz, 110°C) 9.13 (s, 1H), 8.87 (dd, J 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (dd, J 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J 9.1, 6.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J 9.1 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 6.52 (q, J 8.1 Hz, 1H), 2.58 (d, J 2.5 Hz, 3H), 2.04-2.25 (m, 3H)。LCMS (ES+) 479 (M+H)⁺, RT 2.94 分鐘。

[實施例 19]

《*N*-{(R)-1-[7-氟-8-甲基-2-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

依照實施例 17 所揭述之步驟，利用實施例 18 (304 毫克, 0.64 毫莫耳)、MCPBA (110 毫克, 0.64 毫莫耳)、與無水 DCM (10 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (94 毫克, 30%) 為白色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz, 110°C) 9.14 (s, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 8.35-8.60 (m, 1H), 8.33 (d, J 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J 9.1, 6.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J 9.1 Hz, 1H), 7.10-7.50 (m, 2H), 6.58 (q, J 8.1 Hz, 1H), 2.58 (d, J 2.5 Hz, 3H), 1.64-2.34 (m, 3H)。LCMS (ES+) 495 (M+H)⁺, RT 2.08 分鐘。

[實施例 20]

《*N*-{(R)-1-[7-氟-8-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將中間物 48 (500 毫克, 1.43 毫莫耳) 與中間物 30 (420 毫克, 1.72 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之混合物在微波照射下於 160°C 加熱 30 分鐘。將反應混合物以 DCM (40 毫升) 稀釋, 及以水 (2 x 50 毫升) 清洗。將水相以更多 DCM (50 毫升) 萃取, 且將組合之有機部分乾燥 (相分離器), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-10% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (302 毫克, 44%) 為暗藍色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.48 (d, *J* 9.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.478.50 (m, 1H), 8.22 (dd, *J* 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.63 (t, *J* 9.0 Hz, 1H), 6.69-6.83 (m, 1H), 2.58 (d, *J* 2.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H)。LCMS (ES+) 479 (M+H)⁺, RT 2.63 分鐘。

[實施例 21]

《*N*-{(R)-1-[7-氟-8-甲基-2-(5-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-胺》

依照實施例 17 所揭述之步驟, 利用實施例 20 (300 毫克, 0.63 毫莫耳)、MCPBA (85 毫克, 0.49 毫莫耳)、與無水 DCM (10 毫升) 而製備。其獲得標題化合物 (101 毫克, 32%) 為白色固體。δ_H (DMSO-d₆) 9.50 (d, *J* 9.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* 9.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.71-6.84 (m, 1H), 2.58 (d, *J* 2.3 Hz,

3H), 2.08 (s, 3H)。LCMS (ES+) 495 (M+H)⁺, RT 2.17 分鐘。

[實施例 22]

《 *N*-{(*R*)-1-[2-(吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 》

將中間物 54 (180 毫克, 0.49 毫莫耳) 與中間物 30 (179 毫克, 0.74 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物以管柱層析術 (SiO₂, EtOAc) 純化而產生標題化合物 (41 毫克, 17%) 為棕色膠。LCMS (ES+) 501.2 (M+H)⁺, RT 1.65 分鐘。

[實施例 23]

《 *N*-{(*R*)-1-[2-(1-氧基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 》

將實施例 22 (33 毫克, 0.07 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之攪拌溶液冰冷 (冰浴), 及將 MCPBA (11 毫克, 0.05 毫莫耳) 加入。將混合物在低於 5°C 攪拌 5 小時。然後將反應混合物在 DCM 與 Na₂CO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-20% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (21 毫克, 58%) 為淡黃色粉末。δ_H (DMSO-*d*₆) 8.81 (d, *J* 1.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* 6.5, 1.0 Hz, 1H), 8.14-8.01 (m, 3H), 7.86 (d, *J* 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* 4.2,

8.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.40, (dd, J 6.7, 7.8 Hz, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H)。LCMS (ES+) 517.2 (M+H)⁺, RT 2.06 分鐘。

[實施例 24]

《*N*-{(*R*)-1-[2-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將中間物 62 (160 毫克, 0.43 毫莫耳) 與中間物 30 (124 毫克, 0.51 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 3 小時。直接使用管柱層析術 (SiO₂, 0-5% MeOH 於 DCM) 將反應混合物純化而產生標題化合物 (210 毫克, 93%) 為綠色固體。LCMS (ES+) 501 (M+H)⁺, RT 1.481 分鐘。

[實施例 25]

《*N*-{(*R*)-1-[2-(6-甲基-1-氧基吡啶-3-基)-5,6,8-三氟喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將實施例 24 (210 毫克, 0.42 毫莫耳) 於 DCM (20 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (61 毫克, 0.3 毫莫耳) 加入, 且將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫至 r.t.。將反應混合物在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。使用 DCM 將有機相萃取及通過相分離器。將所生成的黃色溶液真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-10% MeOH 於 DCM) 純化而產生標題化合物 (54 毫克) 為白色冷凍乾燥固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.89 (d, J 9.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.92 (dd, J 4.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H) 7.93-7.89 (m, 1H), 7.49

(d, J 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J 5.0 Hz, 1H), 6.92-6.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)。LCMS pH 3 (ES+) 517 (M+H)⁺, RT 1.886 minutes; LCMS pH 10 (ES+) 517 (M+H)⁺, RT 1.982 分鐘。

[實施例 26]

《*N*-{(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將實施例 1 (92 毫克, 0.197 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 NaH (60%; 9 毫克, 0.217 毫莫耳) 加入, 且將混合物在 0°C 攪拌 5 分鐘。將碘甲烷 (30 毫克, 0.207 毫莫耳) 加入且將反應混合物在 r.t. 攪拌 16 小時。將水 (0.5 毫升) 加入且將混合物真空蒸發。將殘渣在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 將組合之有機部分以鹽水清洗及乾燥 (Na₂SO₄), 然後將溶劑真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-35% MeOH 於 DCM) 純化兩次而產生標題化合物 (16 毫克, 17%) 為雜白色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.00 (d, J 1.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.27 (dt, J 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (dd, J 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.93 (q, J 7.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H)。LCMS (ES+) 481 (M+H)⁺, RT 2.31 分鐘。

[實施例 27]

《*N*-{(R)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟

乙基}-*N*- (1-氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基) 胺》

將實施例 1 (955 毫克, 2.05 毫莫耳) 於 DCM (40 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (410 毫克, 1.84 毫莫耳) 加入, 且將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫至 r.t.。將反應混合物在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 3-60% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (39 毫克, 4%) 為黃色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.64-9.52 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.06 (dd, *J* 4.2, 1.3 Hz, 1H), 8.78-8.71 (m, 2H), 8.67 (dd, *J* 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16-8.01 (m, 4H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.52 (ddd, *J* 7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.65-6.52 (m, 1H)。LCMS (ES+) 483 (M+H)⁺, RT 1.87 分鐘。

[實施例 28]

《*N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}-*N*- (1-氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基) 胺》

依照實施例 27 所揭述之步驟而製備。得自管柱之較後部分產生標題化合物 (50 毫克, 5%) 為黃色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.79 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.69-8.52 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.14 (dd, *J* 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* 7.5, 1.1 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.71 (t, *J* 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 6.56-6.40 (m, 1H)。LCMS (ES+)

499 (M+H)⁺, RT 1.53 分鐘。

[實施例 29]

《 *N*-{(*S*)-1-[8-氯-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 65 (0.16 克, 0.46 毫莫耳)、4-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶 (0.076 克, 0.46 毫莫耳)、與 DMAP (0.11 克, 0.92 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 然後乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-20% MeOH 於 EtOAc) 純化, 然後以製備性 HPLC 進一步純化而產生標題化合物 (15 毫克, 7%) 為雜白色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.54 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* 7.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* 7.7, 4.8, 0.4 Hz, 1H), 6.77 (q, *J* 7.7 Hz, 1H)。LCMS (ES⁺) 467 (M+H)⁺, RT 2.28 分鐘。

[實施例 30]

《 *N*-{(*S*)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 68 (0.34 克, 0.98 毫莫耳)、中間物 30 (0.285 克, 1.17 毫莫耳)、與對甲苯磺酸 (0.019 克, 0.098 毫莫耳) 於氯仿 (75 毫升) 之混合物在回流加熱 16 小時。

將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以 NaHCO_3 飽和水溶液與鹽水清洗，然後乾燥 (Na_2SO_4)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 ，3-20% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (364 毫克，77%) 為雜白色固體。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.57 (d, J 9.0 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.90 (dd, J 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (t, J 1.3 Hz, 1H), 8.28-8.07 (m, 4H), 7.91 (dd, J 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J 7.6, 6.5 Hz, 1H), 6.86-6.74 (m, 1H)。LCMS (ES+) 483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺，RT 1.86 分鐘。

[實施例 31]

《*N*-{(*R*)-1-[2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將中間物 72 (0.67 克，2.21 毫莫耳) 與中間物 30 (0.65 克，2.65 毫莫耳) 於 DCM (12 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取，且將組合之有機部分以鹽水清洗，然後乾燥 (Na_2SO_4)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO_2 ，0-20% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (291 毫克，30%) 為暗藍色固體。 δ_{H} (DMSO-d_6) 9.52 (d, J 9.2 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (dd, J 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, J 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J 8.2, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J 8.6 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.77-7.71 (m,

1H), 7.51 (ddd, J 7.8, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.74 (quint, J 8.3 Hz, 1H)。LCMS (ES+) 433 (M+H)⁺, RT 1.99 分鐘。

[實施例 32]

《 *N*-{(*R*)-1-[2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將實施例 31 (273 毫克, 0.632 毫莫耳) 於 DCM (10 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (98 毫克, 0.569 毫莫耳) 加入, 且將混合物歷時 3 小時緩慢地加溫至 r.t.。將反應混合物在 DCM 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有機部分以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術 (SiO₂, 0-25% MeOH 於 EtOAc) 純化而產生標題化合物 (66 毫克, 23%) 為雜白色固體。δ_H (DMSO-*d*₆) 9.54 (d, J 9.1 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.91 (dd, J 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (t, J 1.3 Hz, 1H), 8.26-8.07 (m, 4H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 6.76 (quint, J 8.1 Hz, 1H)。LCMS (ES+) 449 (M+H)⁺, RT 1.71 分鐘。

[實施例 33]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-氯-2-(6-氯-吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺》

將中間物 76 (0.37 克, 0.995 毫莫耳) 與中間物 30 (0.27 克, 1.09 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之混合物在微波照射下於 140°C 加熱 30 分鐘。將反應混合物在 DCM 與水之間分配。將水相以更多 DCM 萃取, 且將組合之有

機部分以鹽水清洗，然後乾燥(Na_2SO_4)，及真空蒸發。將殘渣以管柱層析術(SiO_2 ，40-100% EtOAc 於己烷)純化而產生標題化合物(371毫克，74%)為黃色膠。 δ_{H} (DMSO- d_6) 9.55 (d, J 9.0 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.91 (dd, J 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (dd, J 2.4, 0.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 3H), 7.92 (dd, J 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, J 8.2, 0.5 Hz, 1H), 6.73 (quint, J 8.1 Hz, 1H)。LCMS (ES+) 501 (M+H)⁺，RT 2.67 分鐘。

[實施例 34]

《*N*-{(R)-1-[2-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-胺》

將中間物 84(395 毫克，1.0 毫莫耳)、中間物 30(270 毫克，1.1 毫莫耳)、與對甲苯磺酸(25 毫克)於氯仿(5 毫升)之混合物在 70°C 加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫，以 DCM(20 毫升)稀釋，以水(2 x 10 毫升)與鹽水(10 毫升)清洗，然後乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及真空濃縮。將所生成的雜白色泡沫以管柱層析術(SiO_2 ，EtOAc 對 8% MeOH)純化。將因而獲得之無色玻璃由 MeCN/ H_2O 冷凍乾燥而產生標題化合物(255 毫克，48%)為白色固體。 δ_{H} (DMSO- d_6 ; 為旋轉異構物之大約 0.55:0.45 混合物) 9.61 (d, J 9.2 Hz, 0.45H), 9.52 (d, J 9.2 Hz, 0.55H), 9.41 (s, 0.45H), 9.21 (s, 0.55H), 8.93 (dd, J 4.2, 1.5 Hz, 0.45H), 8.84 (dd, J 4.1, 1.4 Hz, 0.55H), 8.56

(m, 1H), 8.49 (d, *J* 7.9 Hz, 0.5H), 8.38 (d, *J* 6.3 Hz, 0.4H), 8.33 (m, 1.5H), 8.22 (m, 1.5H), 7.90 (m, 2H), 7.46 (m, 1.1H), 7.23 (m, 0.9H), 6.65 (m, 1H), 2.19 (s, 1.4H), 1.61 (s, 1.6H)。LCMS (ES+) 531.2 (M+H)⁺。

[實施例 35]

《*N*-{(R)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將中間物 92 (340 毫克, 0.86 毫莫耳) 與中間物 30 (294 毫克, 1.29 毫莫耳) 懸浮於 DCM, 及在微波照射下於 140°C 加熱 1 小時。將反應混合物冷卻且在 DCM 與硫酸氫鈉溶液之間分配, 然後以硫酸鈉乾燥及濃縮。將粗物質以管柱層析術 (SiO₂, EtOAc/5% MeOH) 純化而產生標題化合物 (62%) 為淡色固體。δ_H (DMSO-*d*₆; 旋轉異構物之 1:1 混合物) 9.55 (m, 0.5H), 9.47 (s, 1H), 9.29 (s, 0.5H), 8.94-8.84 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.49-8.41 (m, 2.5H), 8.29-8.14 (m, 1.5H), 7.97-7.85 (m, 2.5H), 7.72 (m, 0.5H), 7.41 (m, 0.5H), 7.17 (m, 0.5H), 6.58 (m, 1H), 3.47 (s, 1.5H), 3.44 (s, 1.5H), 2.29 (s, 1.5H), 1.82 (s, 1.5H)。LCMS (ES+) 525.0 (M+H)⁺, RT 1.88 分鐘。

[實施例 36]

《*N*-{(R)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺》

將實施例 35 (500 毫克, 0.95 毫莫耳) 於 DCM (20 毫升) 之攪拌溶液冷卻至 0°C。將 MCPBA (150 毫克,

0.76 毫莫耳) 加入，且將混合物歷時 4 小時緩慢地加溫至 r.t.。將反應混合物以 DCM (15 毫升) 稀釋，且以 NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 毫升) 與鹽水 (25 毫升) 清洗，乾燥 (相分離器)，及真空蒸發。將殘渣以製備性 HPLC 純化而產生標題化合物 (36%) 為淡黃色固體。δ_H (DMSO-d₆; 旋轉異構物之 1:1 混合物) 9.60 (d, *J* 9.1 Hz, 0.5H), 9.56 (d, *J* 9.5 Hz, 0.5H), 9.44 (s, 0.5H), 9.27 (s, 0.5H), 8.92-8.84 (m, 1H), 8.64-8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.54-8.50 (m, 1H), 8.38 (m, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 8.25 (m, 0.5H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 0.5H), 7.17 (m, 0.5H), 6.72-6.59 (brm, 1H), 3.46 (s, 1.5H), 3.44 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 1.63 (s, 1.5H)。LCMS (ES+) 541.0 (M+H)⁺, RT 1.62 與 1.66 分鐘。

[實施例 37]

《 *N*-{(*R*)-1-[8-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-胺 》

將中間物 99 (870 毫克, 2.28 毫莫耳) 與中間物 30 (669 毫克, 2.74 毫莫耳) 於 DCM 在微波照射下於 140 °C 加熱 1 小時。將反應混合物冷卻且在 DCM 與碳酸氫鈉溶液之間分配，然後以硫酸鈉乾燥及濃縮。在 C-18 逆相矽膠上層析 (30-70% 乙醇-水) 而產生標題化合物 (350 毫克)。δ_H (DMSO-d₆) 9.60 (d, *J* 9.1 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (m, 3H), 8.22 (dd, *J* 8.5, 1.5

Hz, 1H), 8.15 (dt, J 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.54 (s, 3H) • LCMS (ES+) 511 (M+H)⁺, RT 1.87 分鐘。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100132061

C07D471/04 2006.01

※申請日：100.9.6

※IPC 分類：

A61K31/519 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P37/00 2006.01

作為激酶抑制物的喹啉與喹喏啉衍生物

A61P9/00 2006.01

QUINOLINE AND QUINOXALINE DERIVATIVES AS

2006.01

KINASE INHIBITORS

A61P3/00 2006.01

二、中文發明摘要：

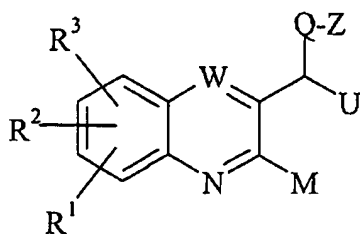
本發明揭示一系列之喹啉與喹喏啉衍生物，其係包含氟化乙基側鏈，為 PI3 激酶酵素之選擇性抑制物，因而具有醫學利益，例如治療發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、或眼部之病況。

三、英文發明摘要：

A series of quinoline and quinoxaline derivatives comprising a fluorinated ethyl side-chain, being selective inhibitors of PI3 kinase enzymes, are accordingly of benefit in medicine, for example in the treatment of inflammatory, autoimmune, cardiovascular, neurodegenerative, metabolic, oncological, nociceptive or ophthalmic conditions.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物：



(I)

其中

U 表示 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

Q 表示氧、硫、 $\text{N}-\text{R}^4$ 、或共價鍵；

Z 表示由兩個融合六員芳環所組成的視情況地經取代雙環雜芳基部分，雜芳基部分 Z 係含有至少一個氮原子且係經碳原子鍵聯其餘分子；

M 表示芳基或雜芳基，其均可視情況地經一個或以上之取代基取代；

W 表示 $\text{C}-\text{R}^5$ 或 N；

R^1 、 R^2 與 R^3 獨立地表示氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{3-7} 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、雜芳基 (C_{1-6}) 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基、 C_{2-6} 烷基羰基胺基、 C_{2-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、

甲醯基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二(C_{1-6})烷基胺基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、或二(C_{1-6})烷基胺基磺醯基；

R^4 表示氫或 C_{1-6} 烷基；及

R^5 表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

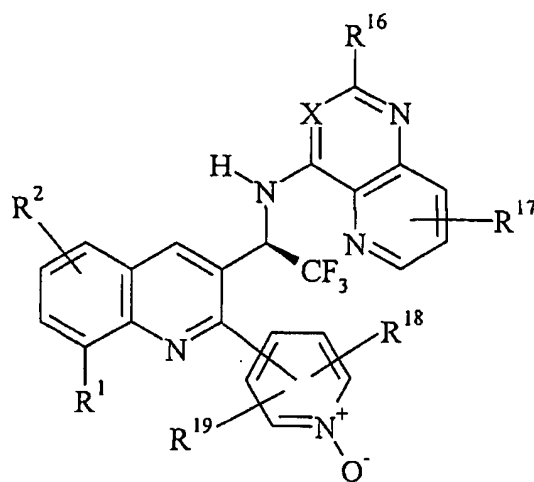
2. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物的 *N*-氧化物衍生物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 U 係表示 $-CF_3$ 。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 $-Q-Z$ 與 $-CF_3$ 部分所直接附接之碳原子為 (*R*) 組態。
5. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 Q 係表示 $N-R^4$ 。
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^4 係表示氫或甲基。
7. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 Z 係表示喹啉基、異喹啉基、吡啉基、喹啉基、喹啉基、吡啉基、吡啉并嘧啶基、或嘧啶基，任何基均可經碳原子鍵聯其餘分子，及任何基均可視情況地經一種或以上之獨立地選自鹵素、氟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6})烷基胺基、芳基胺基、 C_{1-6} 烷氧基芳基 (C_{1-6}) 烷基胺

基、 C_{2-6} 烷基羰基胺基、 C_{2-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、甲醯基、 C_{2-6} 烷基羰基、 C_{3-6} 環烷基羰基、 C_{3-6} 雜環烷基羰基、 (C_{1-6}) 烷基 (C_{3-6}) 雜環烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、與二 (C_{1-6}) 烷基胺基磺醯基的取代基取代。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 Z 係表示吡啶并 [3,2-d] 嘧啶 -4- 基。

9. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 M 係表示苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、三唑基、嘔二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、四唑基、或三吡基，任何基均可視情況地經一個或以上之獨立地選自鹵素、氟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基、 C_{2-6} 烷基羰基胺基、 C_{2-6} 烷氧基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、甲醯基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基羰基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 (C_{1-6}) 烷基胺基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 (C_{1-6}) 烷基 (C_{3-6}) 雜環烷基、單環芳基、與單環雜芳基的取代基取代。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 M 係表示苯基、吡啶基或吡嗪基，任何基均可視情況地經一個或以上之獨立地選自鹵素、C₁₋₆ 烷基與 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 M 係表示吡啶基。
12. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 M 係表示甲基吡啶基。
13. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 W 係表示 C-R⁵。
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R⁵ 係表示氫。
15. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 R³ 係表示氫。
16. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係由式 (IIA) 所表示，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物：



(IIA)

其中 R¹ 與 R² 如申請專利範圍第 1 項所定義；

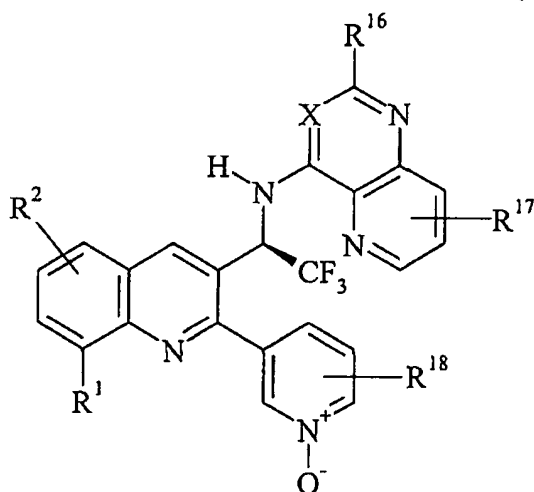
X 表示 N 或 CH；

R^{16} 與 R^{17} 獨立地表示氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、或二(C_{1-6})烷基胺基；及

R^{18} 與 R^{19} 獨立地表示氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、或胺基羰基。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^{19} 係表示氫。

18. 一種如申請專利範圍第 17 項之化合物，其係由式 (IIB) 所表示，或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物：



(IIB)

其中 R^1 與 R^2 如申請專利範圍第 1 項所定義；及

X 、 R^{16} 、 R^{17} 、與 R^{18} 如申請專利範圍第 16 項所定義。

19. 如申請專利範圍第 16 至 18 項中任一項之化合物，其中 X 係表示 N 。

20. 如申請專利範圍第 16 至 19 項中任一項之化合物，其中 R^{16} 係表示氫。

21. 如申請專利範圍第 16 至 20 項中任一項之化合物，其

- 中 R^{17} 係表示氫。
22. 如申請專利範圍第 16 至 21 項中任一項之化合物，其中 R^{18} 係表示氫或 C_{1-6} 烷基。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R^{18} 係表示氫。
24. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R^{18} 係表示甲基。
25. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^1 係表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、或 C_{1-6} 烷基磺醯基。
26. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 R^1 係表示氯。
27. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 R^1 係表示三氟甲基。
28. 如以上申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^2 係表示氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基。
29. 如申請專利範圍第 28 項之化合物，其中 R^2 係表示氫。
30. 一種如任一實施例所特定地揭示之化合物。
31. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物用於治療之用途。
32. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物用於治療及/或預防顯示應將選擇性 PI3K 抑制物投藥的病症之用途。
33. 一種醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之

式(I)化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物，結合醫藥上可接受載劑。

34. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物用於製造用於治療及/或預防顯示應將選擇性 PI3K 抑制物投藥的病症之藥劑之用途。
35. 一種治療及/或預防顯示應將選擇性 PI3K 抑制物投藥的病症之方法，其係包含依此治療之需求對病人投以有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其 *N*-氧化物、或其醫藥上可接受鹽或溶劑合物。
36. 一種化合物，其係為 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺。
37. 一種化合物，其係為 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺，其用於治療及/或預防發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、或眼部病況之用途。
38. 一種醫藥組成物，其係包含 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺，結合醫藥上可接受載劑。
39. 一種 *N*-{(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺化合物之用途，其係用於製造用於治療及/或預防發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛

覺、或眼部病況的藥劑。

40. 一種治療及/或預防發炎、自體免疫、心血管、神經退化、新陳代謝、致癌、痛覺、或眼部病況之方法，其係包含依此治療之需求對病人投以有效量之 N -{(R)-1-[8-氯-2-(1-氧基吡啶-3-基)喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺。

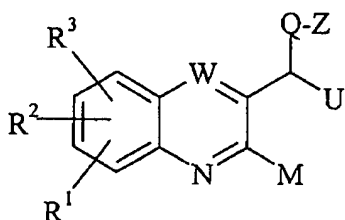
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)