



(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 202140473 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110101515

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4725(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/4375(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/15 美國

62/961,463

(71)申請人：美商纜圖藥品公司(美國) BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：布魯貝克 傑森 D BRUBAKER, JASON D. (US)；曼德拉 昌德拉塞卡
MIDUTURU, CHANDRASEKHAR V. (IN)；柏克 麥可 J BURKE, MICHAEL J.
(US)；迪寧 湯瑪斯 A DINEEN, THOMAS A. (US)；金 喬瑟夫 L KIM,
JOSEPH L. (US)；克洛斯 約書華 T CLOSE, JOSHUA T. (US)；裴洛拉 艾曼
紐 PEROLA, EMANUELE (IT)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 296 頁

(54)名稱

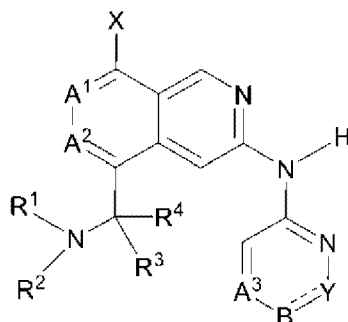
MAP4K1 抑制劑

(57)摘要

本揭示案之一個實施例為一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式 I 中之變項在本文中定義。式 I 化合物為選擇性 MAP4K1 抑制劑，其可用於治療個體之會得益於控制 MAP4K1 活性之疾病或病症。

One embodiment of the disclosure is a compound represented by Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The variables in Formula I are defined herein. Compounds of Formula I are selective MAP4K1 inhibitors, which can be used to treat a diseases or disorders in a subject that benefits from control of MAP4K1 activity.

特徵化學式：





202140473

202140473

【發明摘要】

【中文發明名稱】 MAP4K1抑制劑

【英文發明名稱】 MAP4K1 INHIBITORS

【中文】

本揭示案之一個實施例為一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式 I 中之變項在本文中定義。式 I 化合物為選擇性 MAP4K1 抑制劑，其可用於治療個體之會得益於控制 MAP4K1 活性之疾病或病症。

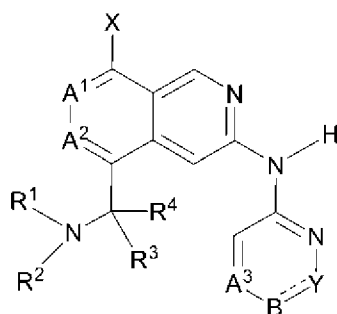
【英文】

One embodiment of the disclosure is a compound represented by Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The variables in Formula I are defined herein. Compounds of Formula I are selective MAP4K1 inhibitors, which can be used to treat a diseases or disorders in a subject that benefits from control of MAP4K1 activity.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 MAP4K1抑制劑

【英文發明名稱】 MAP4K1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於 MAP4K1 抑制劑及其使用方法，諸如用於控制個體之 MAP4K1 的活性。

【先前技術】

【0002】 MAP4K1（亦稱為造血前驅細胞激酶 1（HPK1））最初選殖自造血前驅細胞（Hu, M.C.等人，《基因與發育（Genes Dev）》，1996.10(18): 第 2251-64 頁）。MAP4K1 作為目標備受關注，因為其主要在造血細胞（諸如 T 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜中性白血球及肥大細胞）中表現（Hu, M.C.等人，《基因與發育》，1996.10(18): 第 2251-64 頁；Kiefer, F.等人，《歐洲分子生物學組織雜誌（EMBO J）》，1996.15(24): 第 7013-25 頁）。已表明，MAP4K1 激酶活性在活化 T 細胞受體（TCR）（Liou, J.等人，《免疫（Immunity）》，2000.12(4): 第 399-408 頁）、B 細胞受體（BCR）（Liou, J.等人，《免疫》，2000.12(4): 第 399-408 頁）、轉形生長因子受體（TGF- R）（Wang, W.等人，《生物化學雜誌（J Biol Chem）》，1997.272(36): 第 22771-5 頁；Zhou, G.等人，《生物化學雜誌》，1999.274(19): 第 13133-8 頁）或 G_s 偶聯 PGE₂ 受體（EP2 及 EP4）（Ikegami, R 等人，《免疫學雜誌（J Immunol）》2001.166(7): 第 4689-96 頁）後得以誘導。因此，MAP4K1 調節各種免疫細胞之多種多樣的功能。

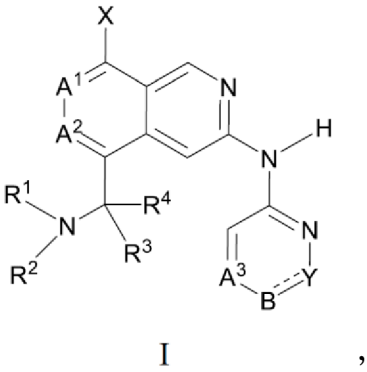
【0003】 MAP4K1 在調節各種免疫細胞之功能中為重要的且其已牽涉到

自體免疫疾病及抗腫瘤免疫性 (Shui, J.W.等人, 《自然免疫學 (Nat Immunol) 》, 2007.8(1): 第 84-91 頁; Wang, X.等人, 《生物化學雜誌》, 2012.287(14): 第 11037-48 頁)。此等觀測結果表明, MAP4K1 活性減弱可有助於患者之自體免疫。此外, MAP4K1 亦可經由 T 細胞依賴性機制控制抗腫瘤免疫性。在產生 PGE2 的路易斯 (Lewis) 肺癌腫瘤模型中, 相較於野生型小鼠, 腫瘤在 MAP4K1 基因剔除小鼠中發展得更緩慢 (參見 US 2007/0087988)。另外, 顯示 MAP4K1 缺陷型 T 細胞之授受性轉移在控制腫瘤生長及癌轉移方面比野生型 T 細胞更有效 (Alzabin, S.等人, 《癌症免疫學免疫療法 (Cancer Immunol Immunother) 》, 2010.59(3): 第 419-29 頁)。類似地, 相較於野生型 BMDC, 來自 MAP4K1 基因剔除小鼠之骨髓衍生的樹突狀細胞 (BMDC) 更有效地建立 T 細胞反應以根除路易斯肺癌 (Alzabin, S.等人, 《免疫學雜誌》, 2009.182(10): 第 6187-94 頁)。自 MAP4K1 激酶死亡小鼠得到的資料證實, MAP4K1 激酶活性在賦予 MAP4K1 在包括 CD4⁺、CD8⁺、DC、NK 至 T 調節細胞 (Treg) 之廣泛範圍的免疫細胞中之抑制功能中至關重要, 且激酶域之不活化足以引起強健的抗腫瘤免疫反應。Liu 等人, 《公共科學圖書館: 綜合 (PLoS ONE) 》 14(3):e0212670 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212670>。此外, MAP4K1 激酶功能的喪失抑制了臨床前腫瘤模型中的腫瘤生長, 並且 MAP4K1 激酶及 PD-L1 的治療性聯合阻斷 (co-blockade) 增強了抗腫瘤反應。Hernandez S.等人, 《細胞報導 (Cell Reports) 》 2018 25: 第 80-94 頁。近來所呈現之結果展示了在使用小分子之 CT-26 同基因型小鼠模型中之腫瘤生長抑制 (Seungmook, L., 《癌症研究 (Cancer research) 》.AACR 雜誌, 2019, 摘要 4150)。此等資料已證實 MAP4K1 作為用於增強抗腫瘤免疫性之新穎藥物目標。因此, 需要調節 MAP4K1 活性之新穎化合物以治療 MAP4K1 依賴性疾病或病症, 諸如癌症、病毒感染及其他疾病及病症。

【發明內容】

【0004】 本文提供用以抑制 MAP4K1，藉此增強個體之免疫反應的化合物及組合物。舉例而言，實例 19 中提供之關於抑制 MAP4K1 的 IC₅₀ 值證實此等化合物為有效的 MAP4K1 抑制劑。此處提供之化合物為選擇性 MAP4K1 抑制劑。亦揭示使用本文描述之化合物及組合物治療癌症及病毒感染的方法。

【0005】 本揭示案之一個實施例為一種由式 I 表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A¹及 A²選自 N 及 CH；

A³選自 CH 及 N；

X 選自 C₁₋₃ 烷基、OR⁶、NHR⁷ 及鹵素；

B 選自 CR¹¹ 及 N，Y 選自 N 及 CR¹²，且 Y 與 B 之間的鍵為雙鍵；或

B 為 C(O)，Y 為 NR¹⁴，且 Y 與 B 之間的鍵為單鍵；或 Y 與 B 一起形成 5 員至 7 員雜環或 C₅₋₆ 環烷基，且 Y 與 B 之間的鍵為雙鍵，其中該雜環或環烷基視情況經 1 至 6 個 R⁸ 取代；

各 R⁸ 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基及 OH，或

連接至相同碳之兩個 R⁸ 形成側氧基，或

連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成 C₃₋₅ 環烷基，

或

連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R^8 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基及環烷基視情況經 1 至 6 個鹵素取代；

R^1 及 R^2 各自獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 3 員至 5 員雜環，其中該烷基及環烷基視情況經 OH、 C_{1-6} 烷氧基或 1 至 6 個鹵素取代；或

R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成 4 員至 6 員雜環或 C_{3-6} 環烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經 OR^{16} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環；或

R^3 及 R^4 與其所連接之原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環；或

R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環；

R^6 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基及雜環視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^7 選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基及雜環視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^9 選自 C_{1-3} 烷基、經鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 SO_2Me 、 C_{1-3} 烷氧基及 OH；

R^{11} 選自氫、 $COOH$ 、 CN 、鹵素及 C_{1-3} 烷氧基；

R^{12} 選自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、3 員至 6 員雜環、 NHR^{13} 、 $NR^{13}R^{13}$ 及 OR^{13} ，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 OH、 NH_2 、1 至 4 個鹵素或 R^{15} 取代；

各 R^{13} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基或環烷基視情況經鹵素取代；

R^{14} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 1 至 6 個鹵素取代；

R^{15} 為 OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；及

R^{16} 為 H 或 C_{1-3} 烷基。

【0006】 本揭示案之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 本揭示案之另一實施例為一種治療 MAP4K1 依賴性病症或疾病（例如治療癌症或病毒感染）之方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含該（等）化合物之醫藥組合物。

【0008】 本揭示案之另一實施例為一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含該（等）化合物之醫藥組合物的用途，其用於製備用以治療 MAP4K1 依賴性病症或疾病（例如治療癌症或病毒感染）之藥劑。

【0009】 本揭示案之另一實施例為一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含該（等）化合物之醫藥組合物，其用於治療 MAP4K1 依賴性病症或疾病（例如治療癌症或病毒感染）。

【圖式簡單說明】

【0010】 無

【實施方式】

【0011】 本申請案主張於 2020 年 1 月 15 日申請之美國臨時申請案第 62/961,463 號之優先權，其全部內容以引用之方式併入本文中。

化合物實施例

【0012】 實例實施例包括：

第一實施例：一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式 I 中之變項於上文發明內容中描述。

第二實施例：一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 選自 OR^6 、 NHR^7 及鹵素；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環；或

R^3 及 R^4 與其所連接之原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環；或

R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環；及

式 I 中之其餘變項於上文在第一實施例中描述。

第三實施例：一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地選自氫、視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基、環丁基及氧雜環丁烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；或 R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環；

各 R^8 獨立地為 C_{1-3} 烷基；或

連接至相同碳之兩個 R^8 形成側氧基；或

連接至相同碳原子之兩個 R^8 與其所連接之該碳原子一起形成 C_{3-5} 環烷基；

或

連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R^8 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基；

R^6 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基及環烷基視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^7 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^{11} 選自 COOH 及 CN ；

R^{12} 選自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、3 員至 6 員雜環及 OR^{13} ，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 OH、 NH_2 、1 至 4 個鹵素或 R^{15} 取代；

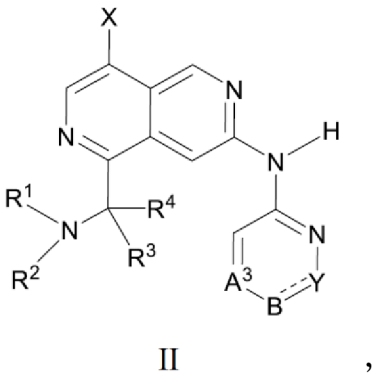
R¹³ 為 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁴ 為 C₁₋₆ 烷基；及

R¹⁵ 為 C₁₋₃ 烷基；及

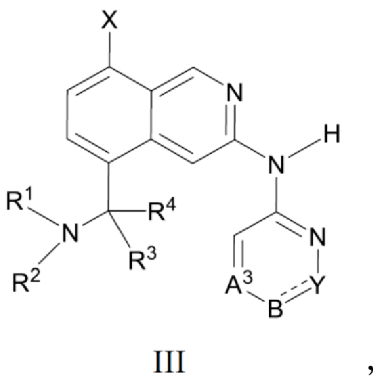
【0013】 式 I 中之其餘變項於上文在第一及/或第二實施例中描述。

【0014】 第四實施例：一種由式 II 表示之化合物：



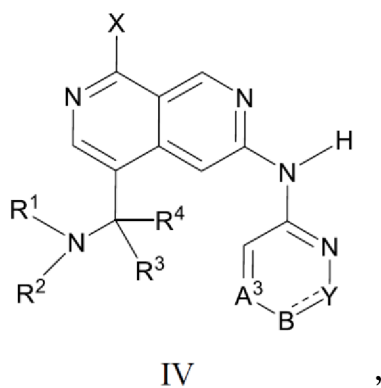
或其醫藥學上可接受之鹽。式 II 中之變項於上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0015】 第五實施例：一種由式 III 表示之化合物：



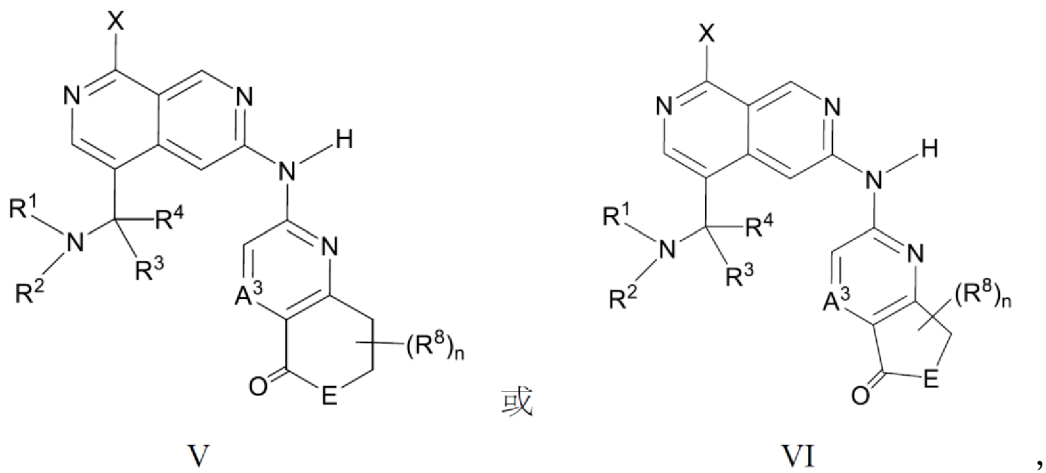
或其醫藥學上可接受之鹽。式 III 中之變項於上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0016】 第六實施例：一種由式 IV 表示之化合物：



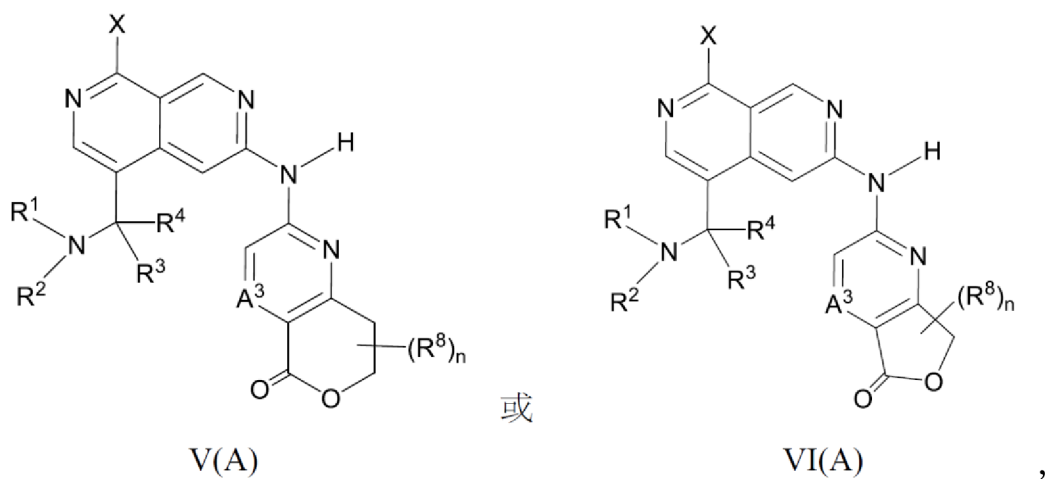
或其醫藥學上可接受之鹽。式 IV 中之變項於上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0017】 第七實施例：一種由式 V 或 VI 表示之化合物：



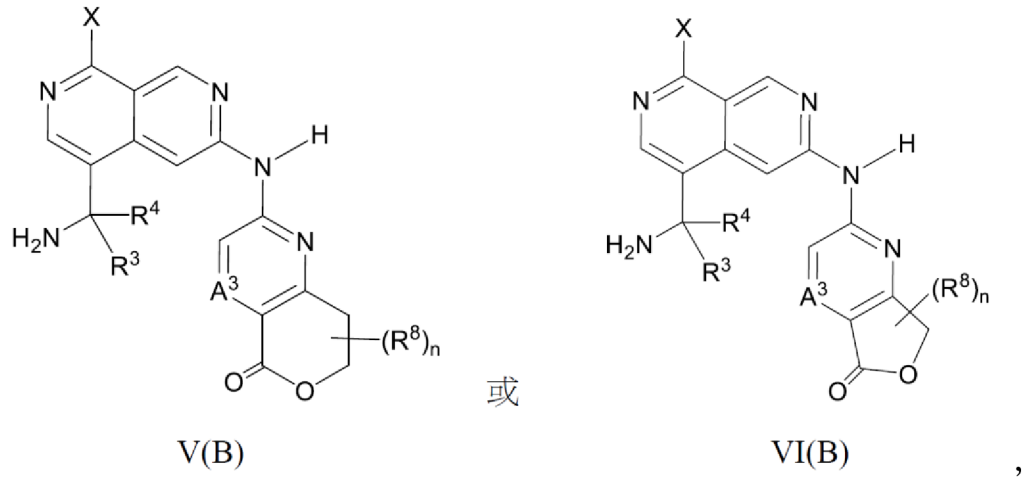
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 E 為 CH₂、NH 或 O；各 R⁸ 為 C₁₋₃ 烷基，且 n 為 0 至 4；連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成 C₃₋₅ 環烷基；或連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C₄₋₆ 環烷基。或者，E 為 NH。在另一替代方案中，E 為 O。式 V 及 VI 中之其餘變項於上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0018】 第八實施例：一種由式 V(A)或 VI(A)表示之化合物：



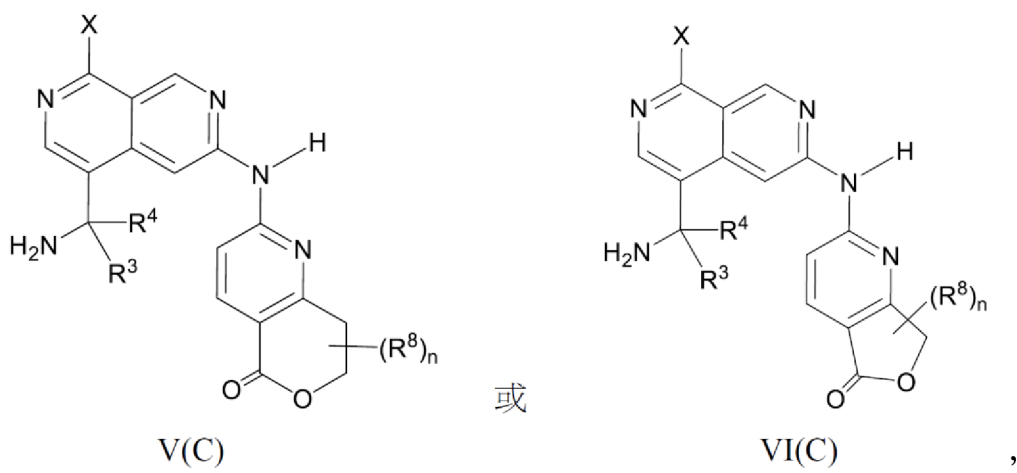
或其醫藥學上可接受之鹽。式 V(A)及式 VI(A) 中之變項於上文在第一、第二、第三及/或第七實施例中描述。

【0019】 第九實施例：一種由式 V(B)或 VI(B)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。式 V(B)及 VI(B) 中之變項於上文在第一、第二、第三及/或第七實施例中描述。

【0020】 第十實施例：一種由式 V(C)或 VI(C)表示之化合物：



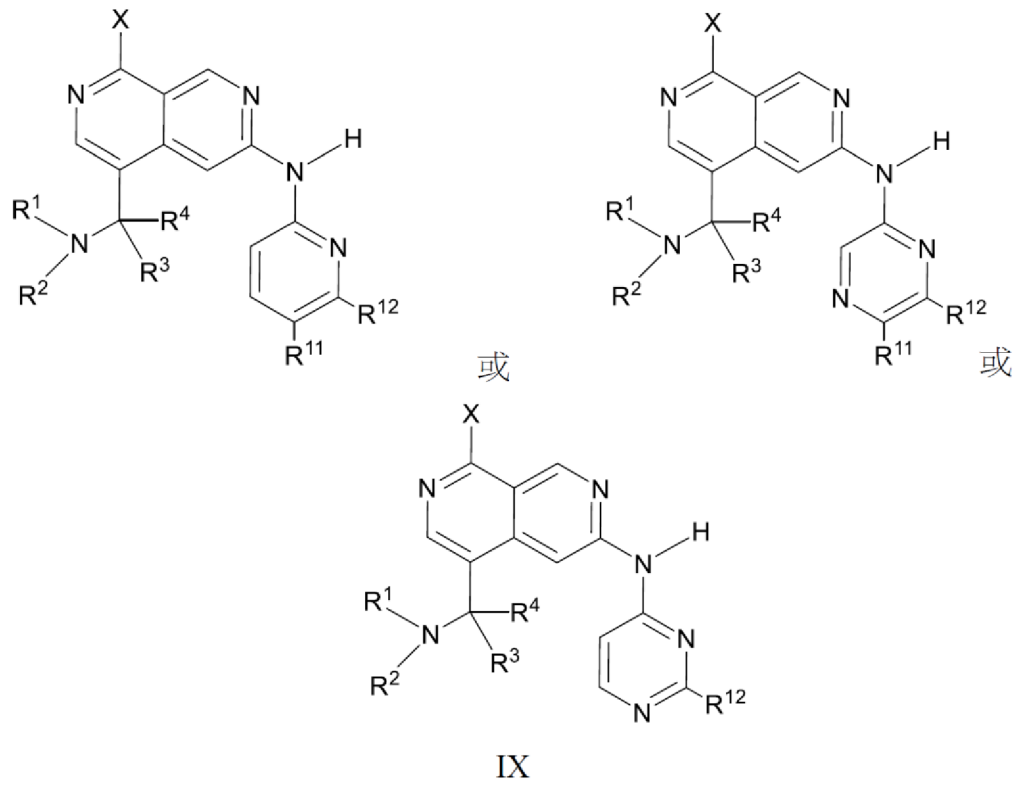
或其醫藥學上可接受之鹽。式 V(C)及 VI(C)中之變項於上文在第一、第二、第三及/或第七實施例中描述。

【0021】 第十一實施例：一種由式 I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)及 VI(C)中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁸ 為甲基且 n 為 0、1、2、3 或 4。或者，R⁸ 為甲基且 n 為 1；R⁸ 為甲基且 n 為 2；R⁸ 為甲基且 n 為 3；R⁸ 為甲基且 n 為 4；R⁸ 為乙基且 n 為 0、1、2 或 3；R⁸ 為乙基且 n 為 1；R⁸ 為乙基且 n 為 2 或 R⁸ 為乙基且 n 為 3。式 I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)及 VI(C)中之其餘變項如上文在第一、第二、第三及/或第七實施例中描述。

【0022】 第十二實施例：一種由式 I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)及 VI(C)中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成環丙基；或連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成環戊基。或者，連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成環丁基。在另一替代方案中，連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成環戊基。在另一替代方案中，連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成環丁基。在又另一實施例中，連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成環丙基。式 I、V、VI、V(A)、VI(A)、

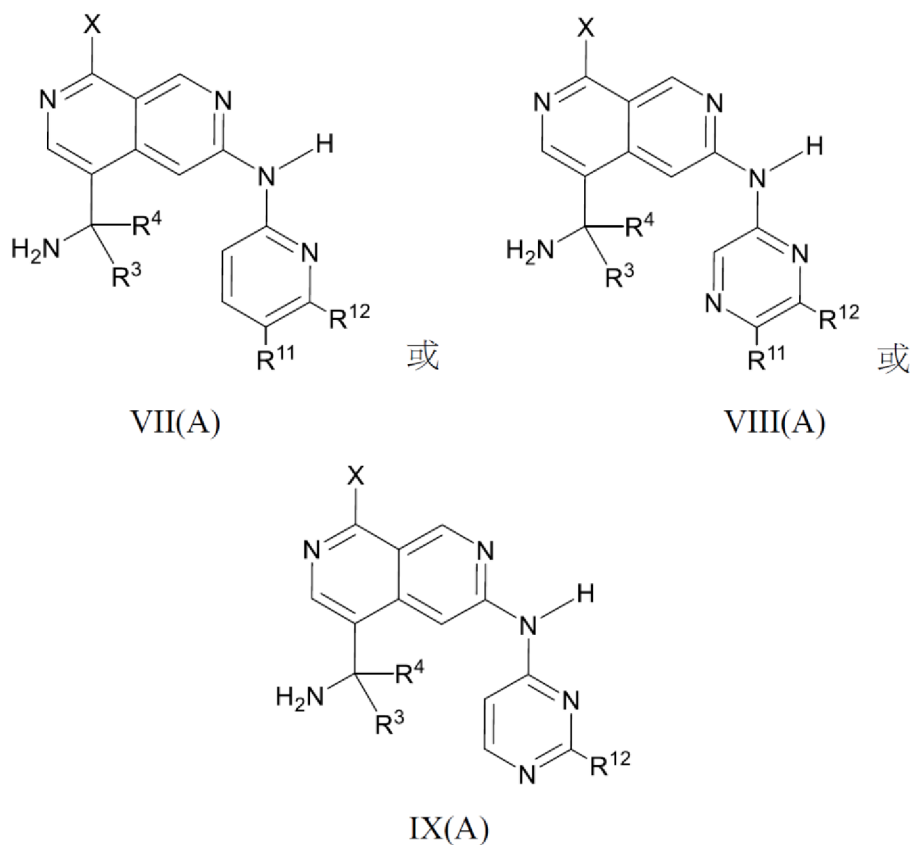
V(B)、VI(B)、V(C)及 VI(C)中之其餘變項如上文在第一、第二、第三及/或第七實施例中描述。

【0023】 第十三實施例：一種由式 VII、VIII 或 IX 表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。式 VII、VIII 或 IX 中之變項如上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0024】 第十四實施例：一種由式 VII(A)、VIII(A)或 IX(A)表示之化合物：

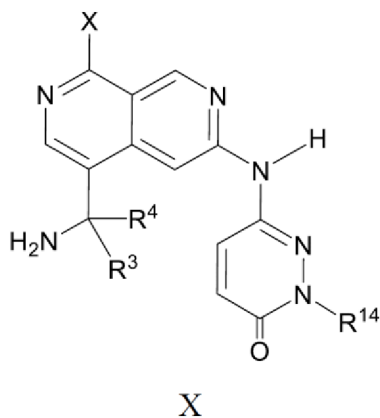


或其醫藥學上可接受之鹽。式 VII(A)、VIII(A)及 IX(A)中之變項如上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0025】 第十五實施例：一種由式 I-IV、VII-IX 及 VII(A)-IX(A)中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹¹ 為 CN。式 I-IV、VII-IX 及 VII(A)-IX(A)中之其餘變項如上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0026】 第十六實施例：一種由式 I-IV、VII-IX 及 VII(A)-IX(A)中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹² 選自異丙基、氟丙基、三氟異丙基、異丁基、第三丁基、異丙氧基、甲基吡咯啉、甲基氮雜環丁烷及羥基環己基。式 I-IV、VII-IX 及 VII(A)-IX(A)中之其餘變項如上文在第一、第二、第三及/或第十五實施例中描述。

【0027】 第十七實施例：一種由式 X 表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。式 X 中之變項如上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0028】 第十八實施例：一種由式 I-IV 及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹⁴ 為異丁基。式 I-IV 及 X 中之其餘變項如上文在第一、第二及/或第三實施例中描述。

【0029】 第十九實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 OR⁶，且 R⁶ 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟乙基、三氟異丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟異丙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、環丁基及環丙基，其中環丙基視情況經甲基或一個或兩個氟取代，其中環丁基視情況經 OH 取代，其中氧雜環丁烷基視情況經甲基取代。式 I-IV 及 X 中之其餘變項如上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六及/或第十八實施例中描述。

【0030】 第十八實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 OR⁶，且 R⁶ 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟乙基、三氟異丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟異丙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、環丁基及環丙基，其中環丙基視情況經甲基或一個或兩個氟取代。或者，R⁶ 為甲基；在另一替代方

案中， R^6 為乙基；在另一替代方案中， R^6 為三氟乙基；在另一替代方案中， R^6 為二氟乙基；在另一替代方案中， R^6 為丙基；在另一替代方案中， R^6 為二氟丙基；在另一替代方案中， R^6 為異丙基；在另一替代方案中， R^6 為三氟異丙基；在另一替代方案中， R^6 為二氟異丙基；在另一替代方案中， R^6 為甲基磺醯基乙基；在另一替代方案中， R^6 為環丙基；在另一替代方案中， R^6 為環丁基；在另一替代方案中， R^6 視情況經 R^9 取代，其中 R^9 為 C_{1-3} 烷基、經鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 C_{1-3} 烷氧基及 OH；在另一替代方案中， R^6 為經 R^9 取代之環丙基，其中 R^9 為甲基或一個或兩個氟；在另一替代方案中， R^6 為氧雜環丁烷基；在另一替代方案中， R^6 為四氫吡喃基；在另一替代方案中， R^6 為四氫呋喃基；且在又另一替代方案中， R^6 為經甲基取代之環丙基。式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之其餘變項如上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六及/或第十八實施例中描述。

【0031】 第二十一實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 NHR^7 ，且 R^7 選自甲基、乙基、環丙基及環丁基。式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之其餘變項於上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六及/或第十八實施例中描述。

【0032】 第二十二實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為甲基。式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之其餘變項於上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六及/或第十八實施例中描述。

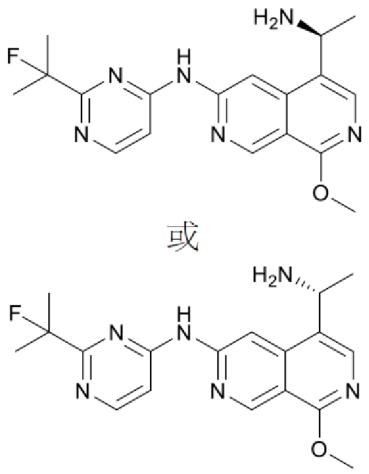
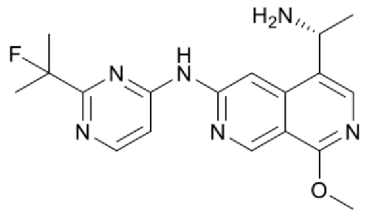
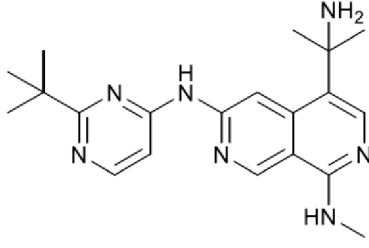
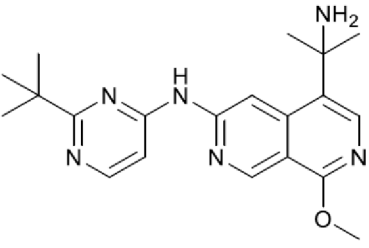
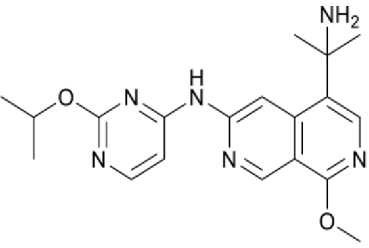
【0033】 第二十三實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其

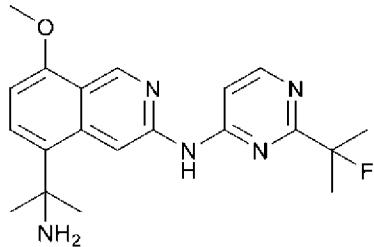
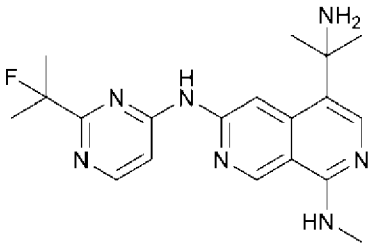
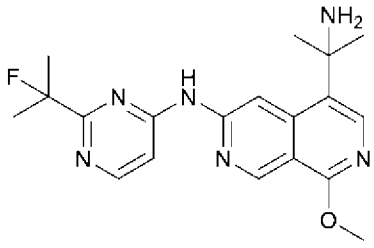
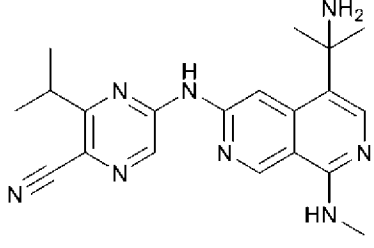
中 R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、經 OCH_3 取代之甲基、乙基、羥基甲基、環丙基及環丁基。式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之其餘變項於上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六、第十八、第十九、第二十、第二十一及/或第二十二實施例中描述。

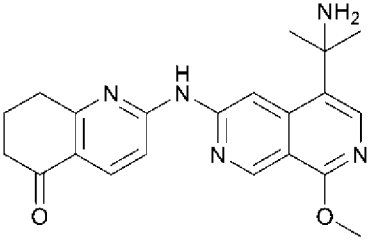
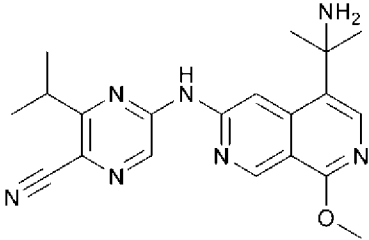
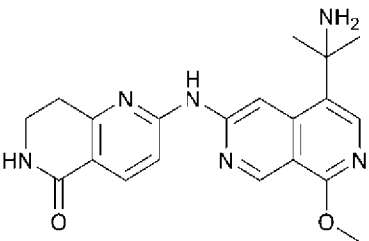
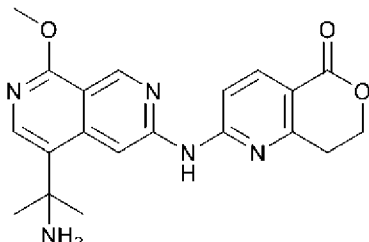
【0034】 第二十四實施例：一種由式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之任一者表示的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、甲基、羥基甲基、乙基、環丙基及環丁基。或者， R^3 及 R^4 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；在另一替代方案中， R^3 及 R^4 各自獨立地選自 C_{1-3} 烷基及環丙基；在另一替代方案中， R^3 為甲基且 R^4 為甲基；在另一替代方案中， R^3 為 H 且 R^4 為甲基；在另一替代方案中 R^3 為乙基且 R^4 為甲基；在另一替代方案中， R^3 為 CH_2OH 且 R^4 為甲基；在另一替代方案中， R^3 為甲基且 R^4 環丙基；在另一替代方案中，且在又另一替代方案中， R^3 為甲基且 R^4 為環丁基。式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 中之其餘變項於上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六、第十八、第十九、第二十及/或第二十一實施例中描述。

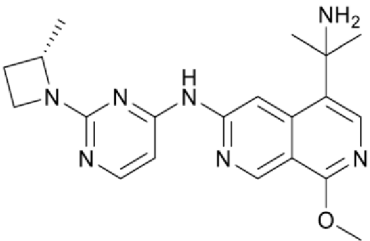
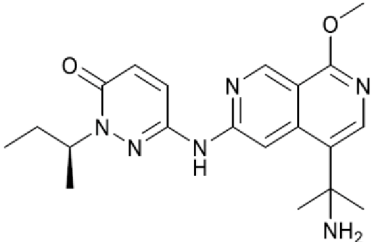
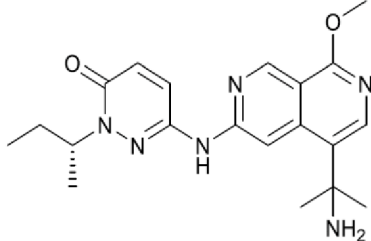
【0035】 本揭示案亦包括在表 1 中描繪及在範例中製備的化合物。用於製備表 1 中之化合物的合成方案列於表 1 之最後一行中且各合成方案之完整細節描述於通用合成方法之流程 1 至 17 及中間物部分中。

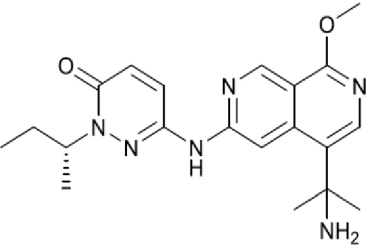
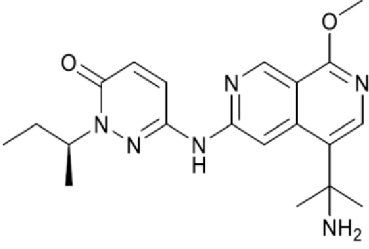
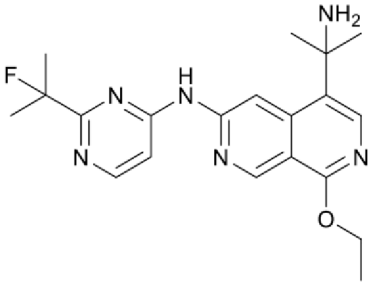
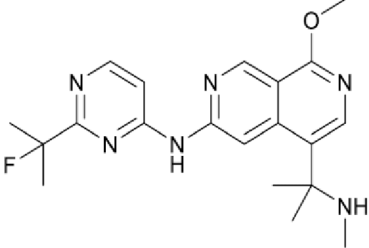
表 1

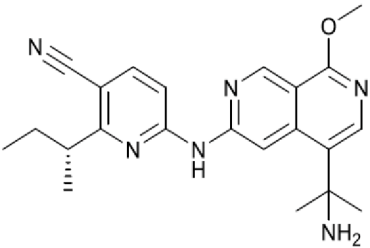
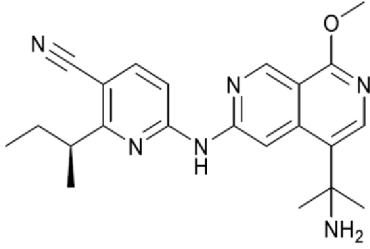
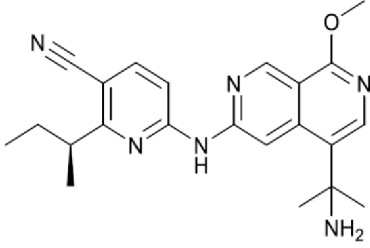
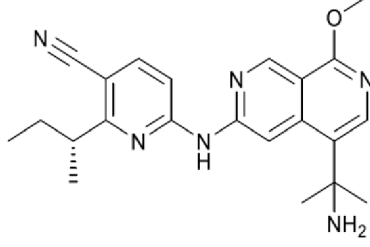
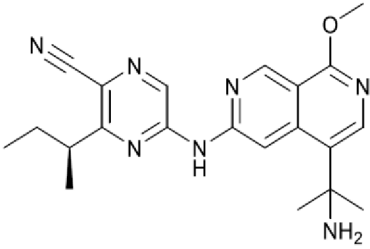
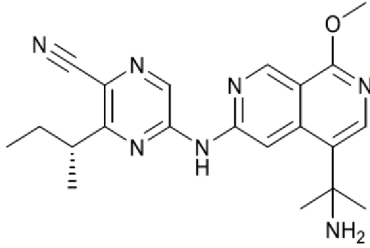
#	結構	LCMS (M+1)	NMR	合成方案
1	 或 	357	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.23 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.09 (br d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.02 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 1.84-1.61 (m, 6H), 1.49 (br s, 3H), 1.19 (br s, 1H)	1 第二溶離 異構體
2		366	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)	3
3		367	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.45 (s, 9H) °	2
4		369	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 5.41-5.48 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.00 (s,	3

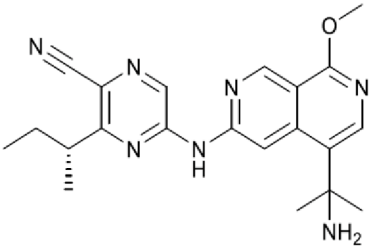
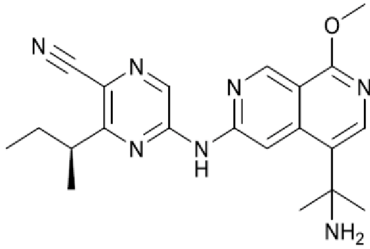
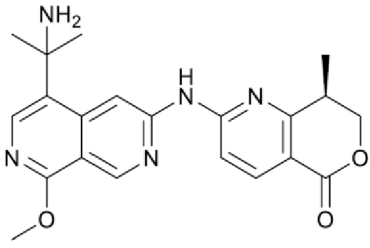
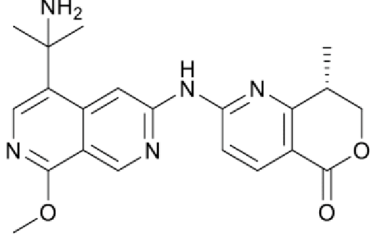
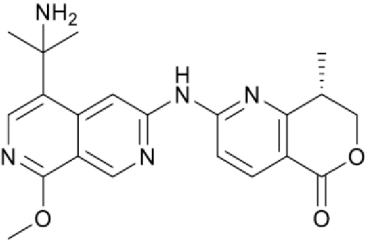
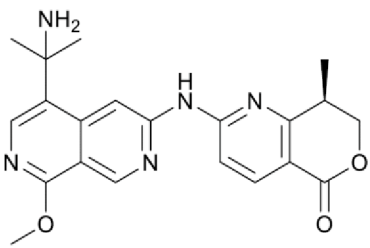
			6H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	
5		370	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.05 (s, 3H), 1.80 (t, 13H, $J = 10.8$ Hz) °	4
6		370	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)	5
7		371	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)	3
8		377	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)	6

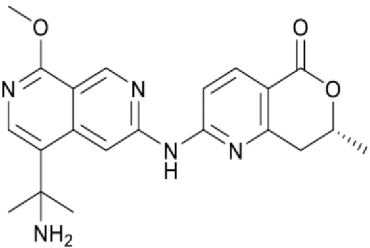
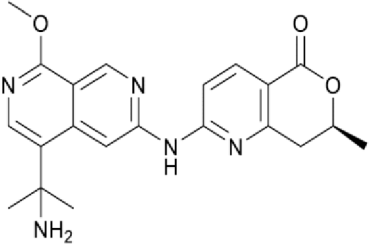
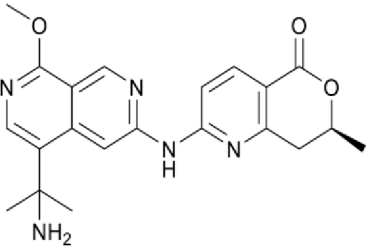
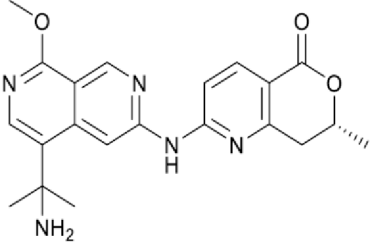
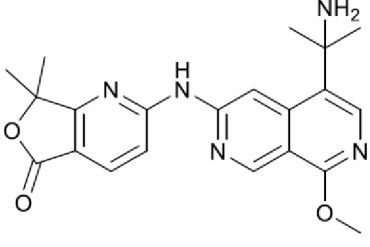
9		378	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.84 (s, 6H)	3
10		378	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)	3
11		379	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H)	3
12		380	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.6	3

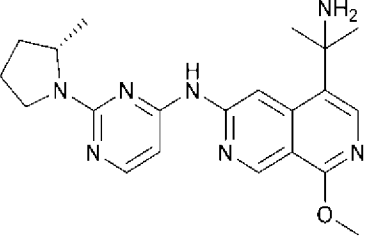
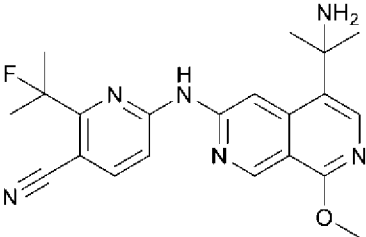
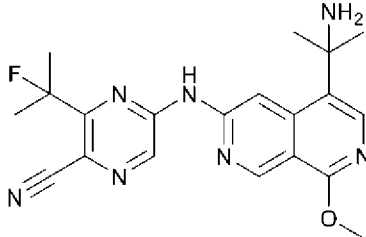
			Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.69 (s, 6H)	
13		380	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3
14	 或 	383	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 3

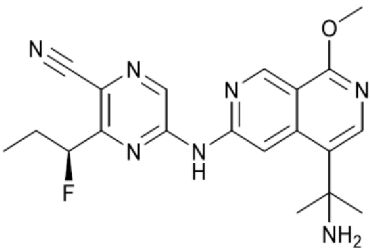
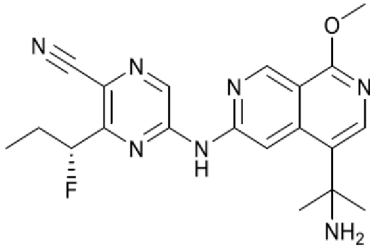
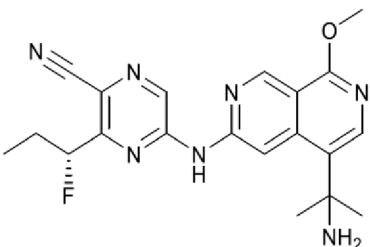
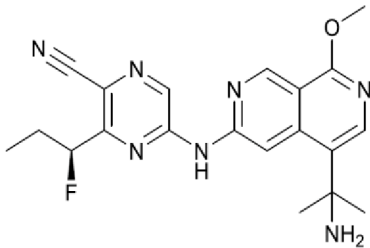
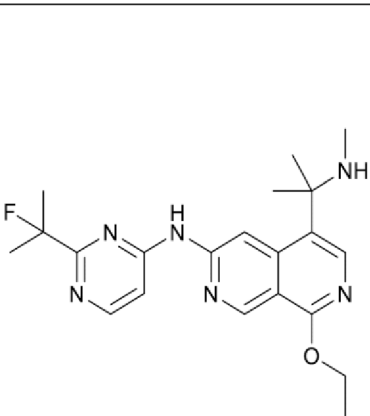
15	 或 	383	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 4
16		385	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 9H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	3
17		385	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.69 (s, 6 H)	10

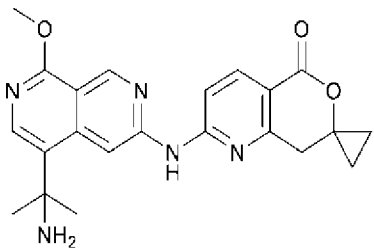
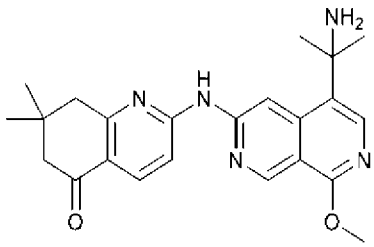
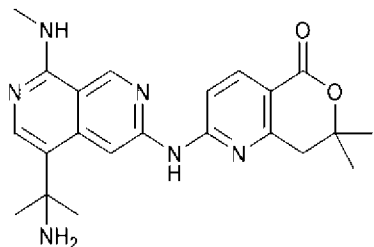
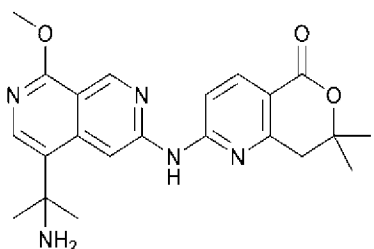
18	 或 	391	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 7
19	 或 	391	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 7H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 8
20	 或 	392	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中間物 29

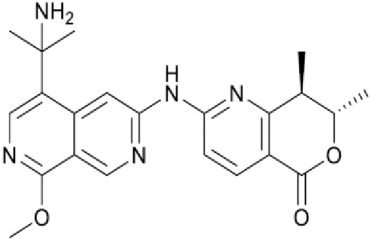
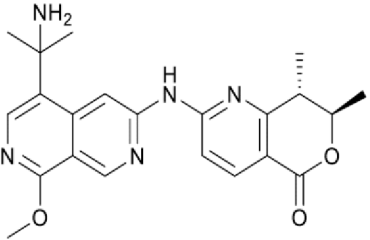
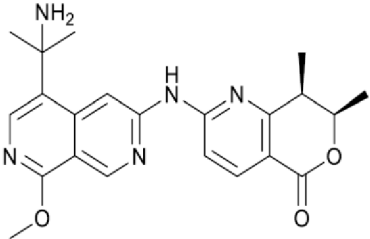
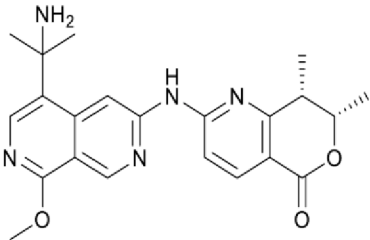
21	 或 	392	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °	3 中間物 30
22	 或 	394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3，第一溶 離異構體
23	 或 	394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3，第二溶 離異構體

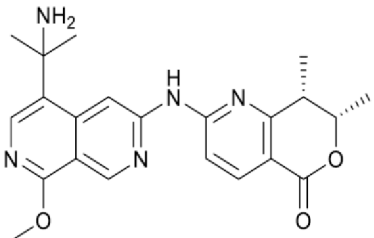
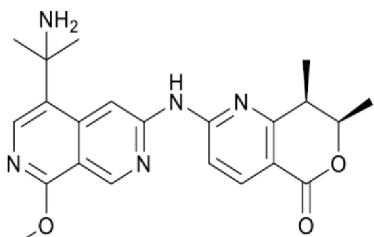
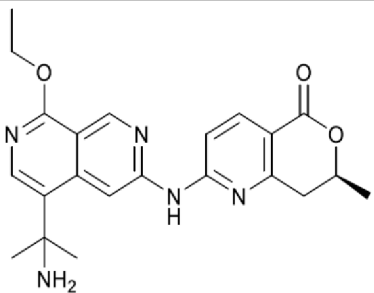
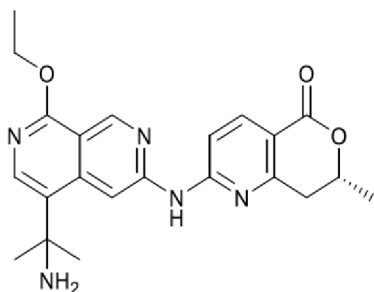
24	 或 	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.69 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3，第一分離異構體
25	 或 	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.70 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3，第二分離異構體
26		394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.78 (s, 6H)	3

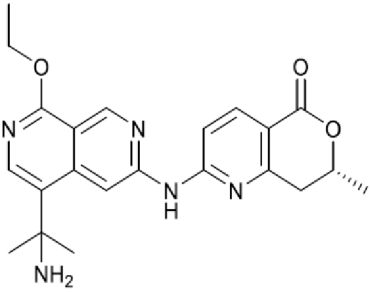
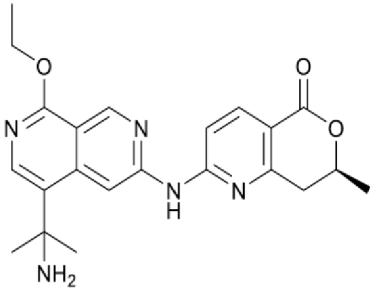
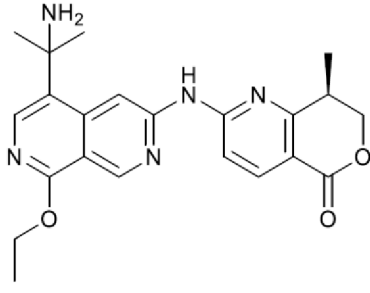
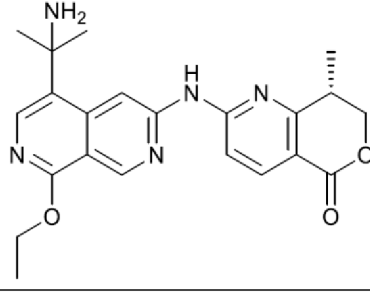
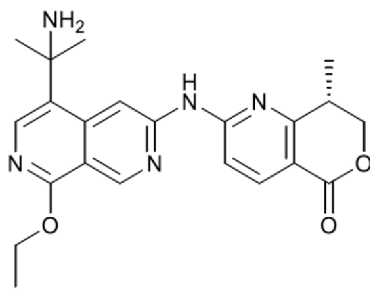
27		394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3
28		395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)	3
29		396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 6H)	3

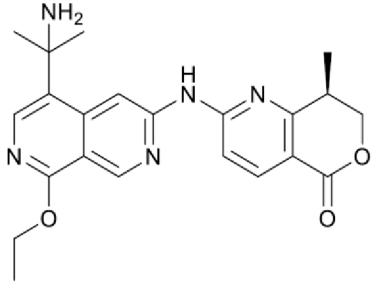
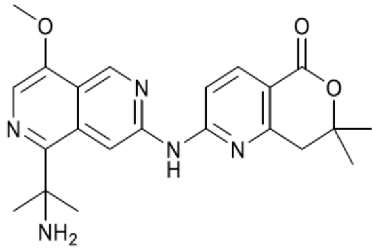
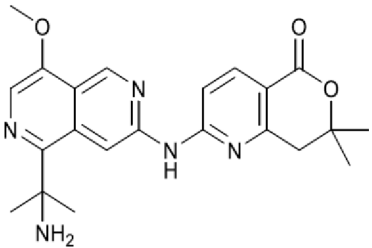
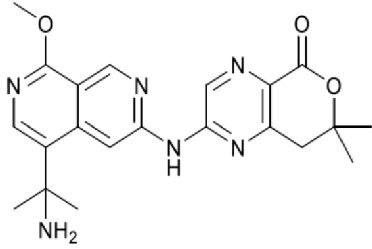
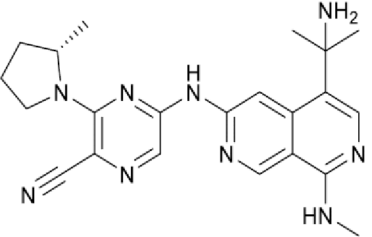
30	 或 	396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3，中間物 26 第一溶離 異構體
31	 或 	396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.68-5.53 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3，第二溶 離異構體
32		399	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	10

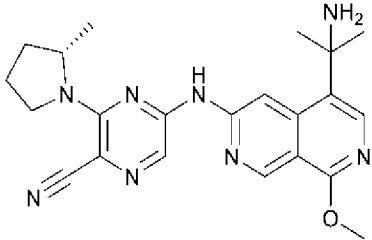
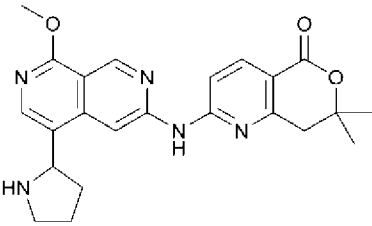
33		406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 8.17 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H)	3
34		406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.84 (s, 6 H), 1.14 (s, 6 H)	3
35		407	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.20-9.17 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	5
36		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	3

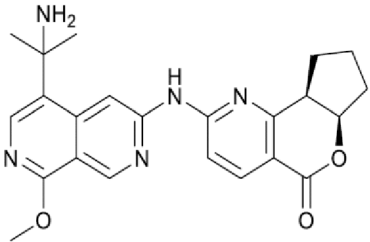
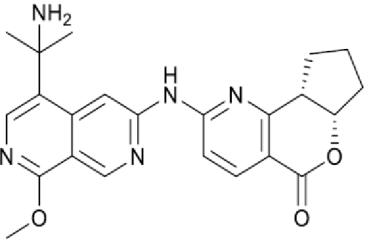
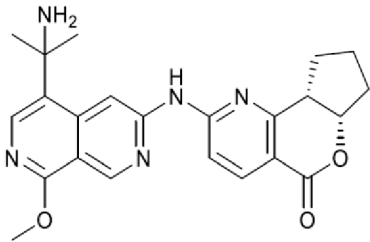
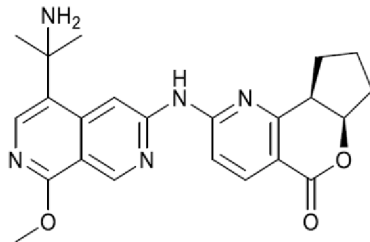
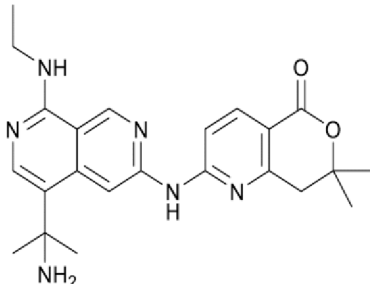
37		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中間物 17
38		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中間物 18
39	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 第一溶離 異構體

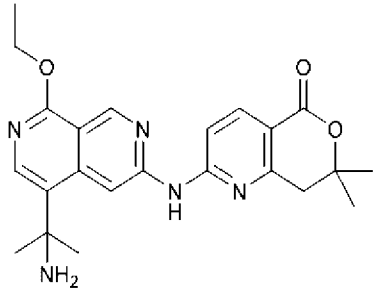
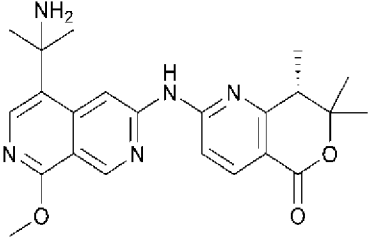
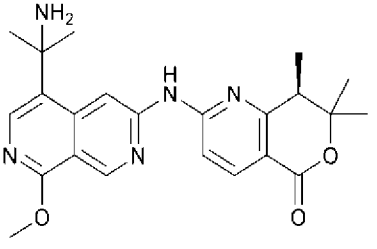
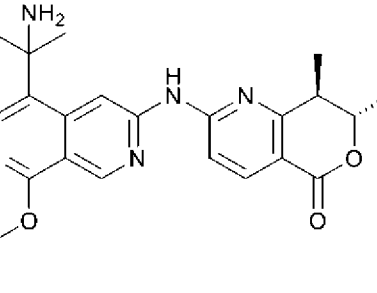
40	 或 	408	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 6H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 第二溶離 異構體
41	 或 	408	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 , 第一溶離 異構體

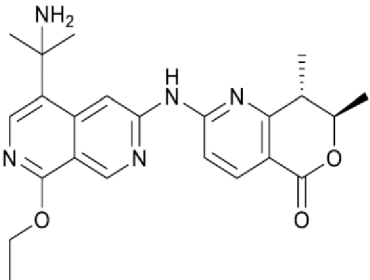
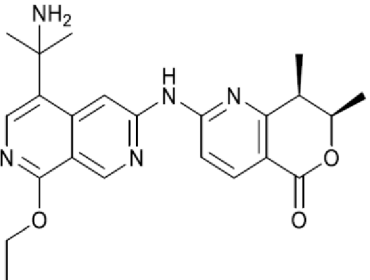
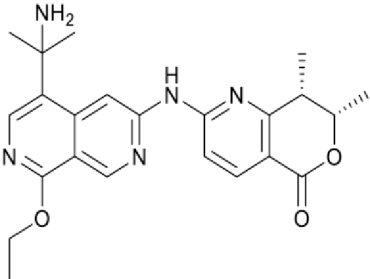
42	 或 	408	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3，第二溶離異構體
43	 或 	408	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.54-1.47 (m, 6H)	3，第一溶離異構體
44		408	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.53-	3 第二溶離異構體

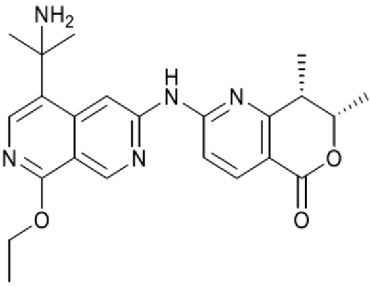
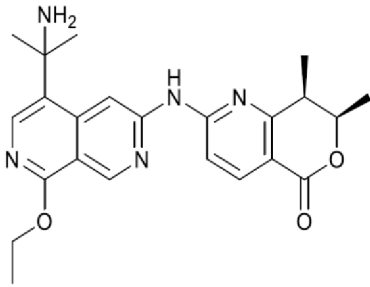
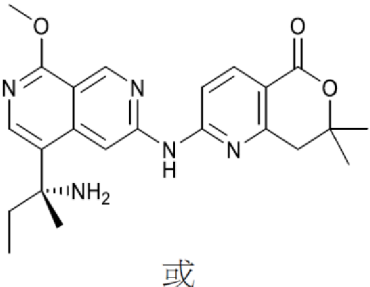
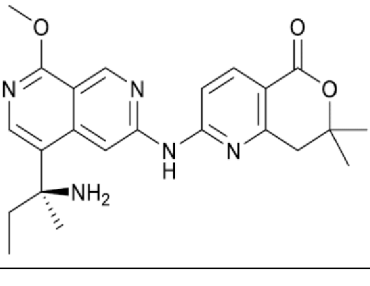
	或 		1.47 (m, 6H)	
45		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.78 (s, 6H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	4
46		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.54 (s, 6H)	7
47		409	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.59 (s, 6H)	3
48		418	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.04-3.92 (m,	6

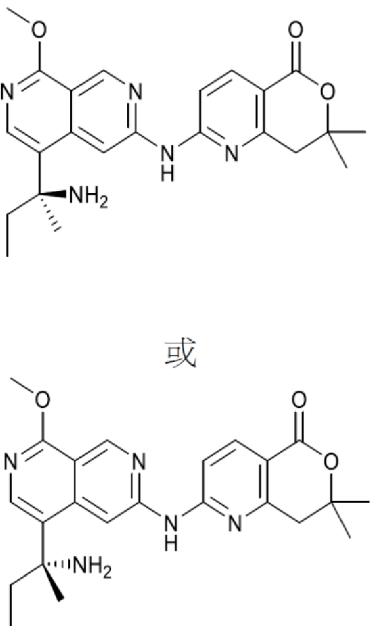
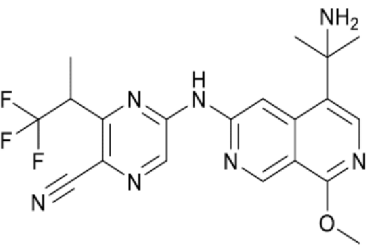
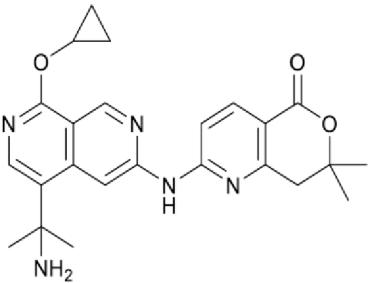
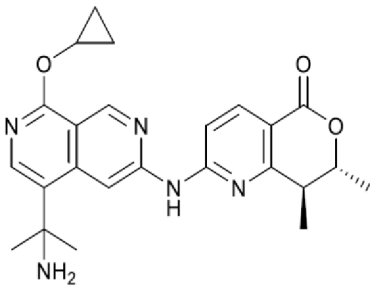
			1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	
49		419	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	3
50		420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.64 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dt, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 6H) °	11

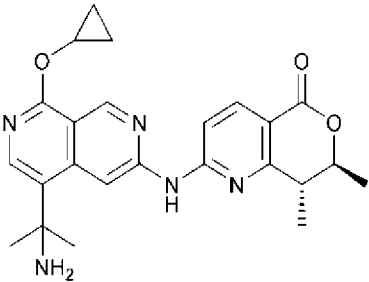
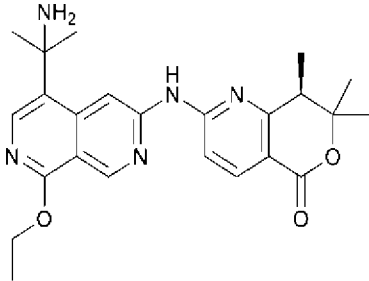
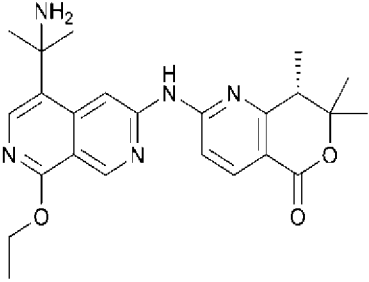
51	 或 	420	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H)	3 中間物 12
52	 或 	520	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H)	3 中間物 13
53		421	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.32	5

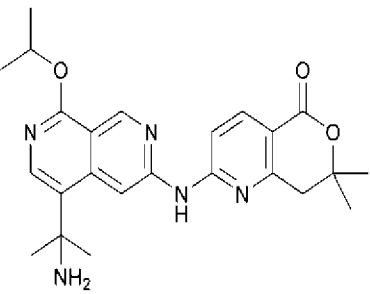
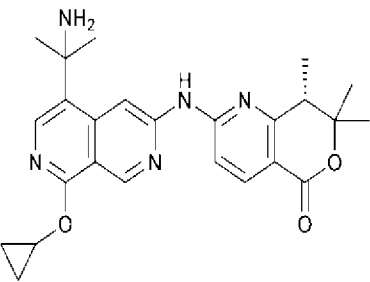
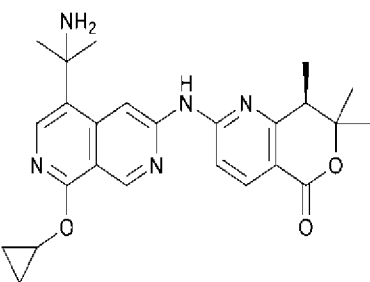
			(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	
54		422	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.52-1.48 (m, 3H)	3
55		422	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	3 中間物 21
56		422	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	3 中間物 20
57		422	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.59-	3 中間物 17

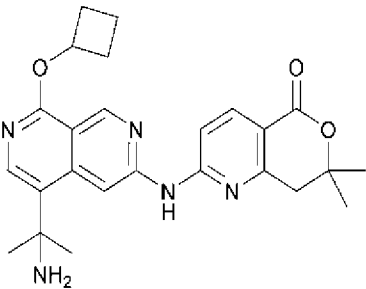
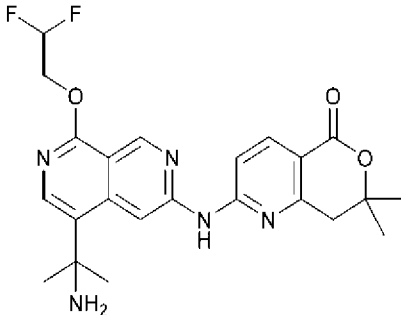
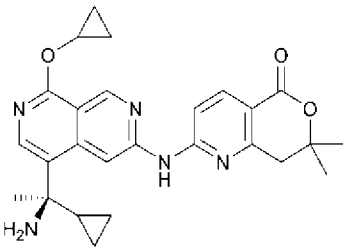
			4.53 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.53-1.48 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	
58		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.53-1.49 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	3 中間物 18
59	 或 	422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	3 中間物 19 第一溶離 異構體

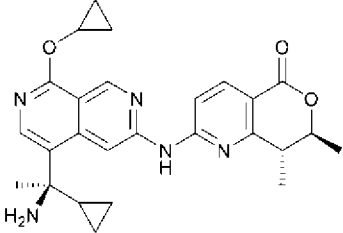
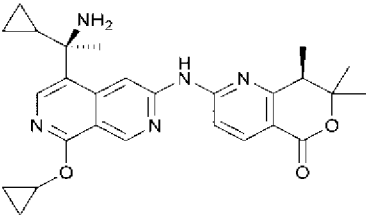
60	 或 	422	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 6H), 1.54-1.47 (m, 6H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 19 第二溶離 異構體
61	 或 	422	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.34 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 第一溶離 異構體

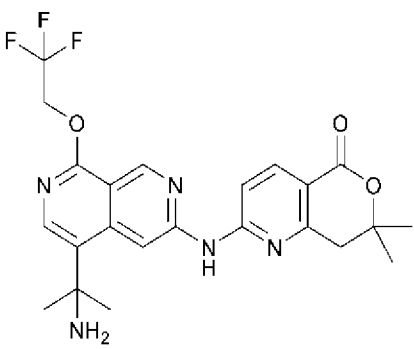
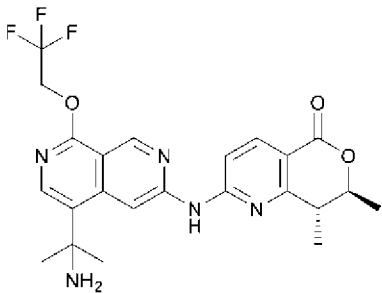
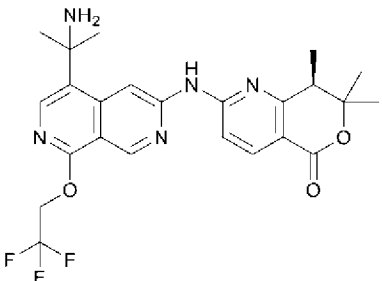
62	 或	422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.43-2.12 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3，第二分離異構體
63		432	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 9H)	3
64		434		8
65		434	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 6H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H),	8 中間物 18

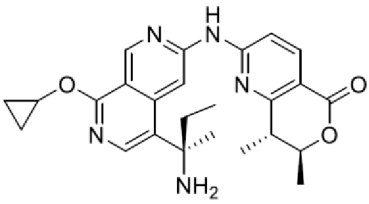
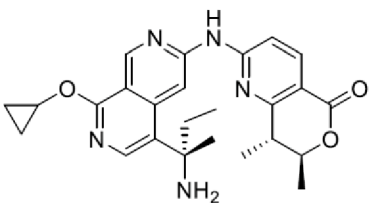
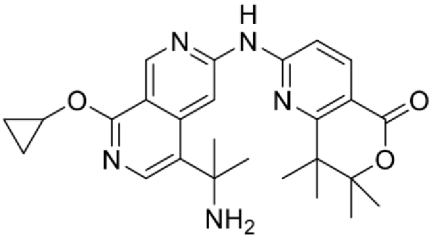
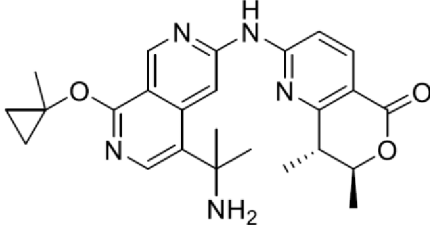
			1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 4H) °	
66		434	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.39 (dd, $J = 24.8, 6.8$ Hz, 6H), 0.85 - 0.78 (m, 4H) °	8 中間物 17
67		436	^1H -NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ ppm 9.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	3 中間物 20
68		436	^1H -NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ ppm 9.34 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 7.2$	3 中間物 21

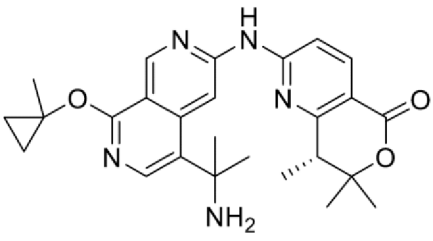
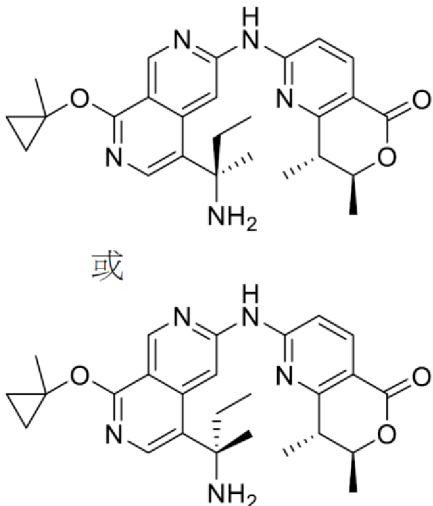
			Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	
69		436	^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)	3
70		448	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.47 (td, $J = 6.5, 5.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 6H), 0.88 - 0.79 (m, 4H)。	8 中間物 21
71		448	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 2.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.65 (d, $J =$	3 中間物 20

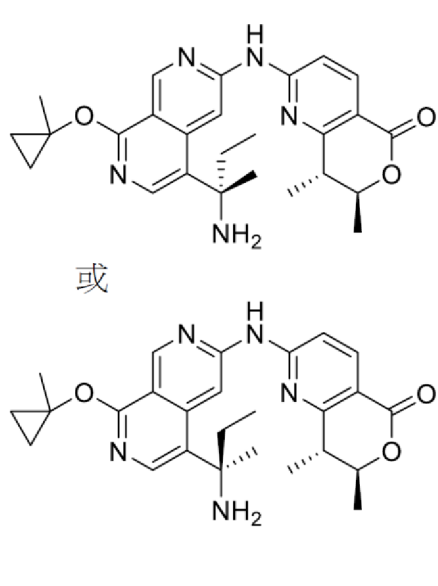
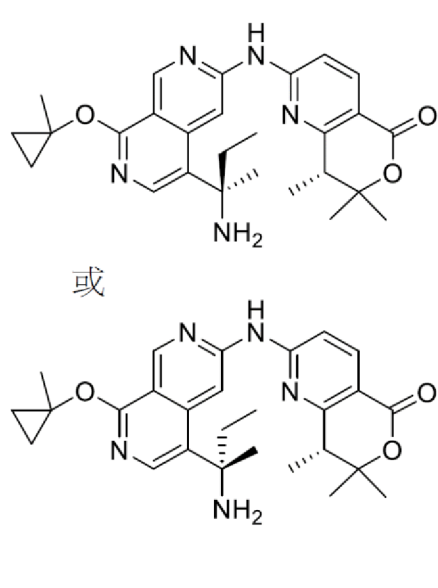
			2.1 Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 6H), 0.86 - 0.79 (m, 4H)。	
72		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 6H)	9
73		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.18 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	3
74		460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15-8.11 (m, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 3.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6 H), 0.94-0.86 (m, 4 H), 0.84-0.67	3 步驟 4， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體

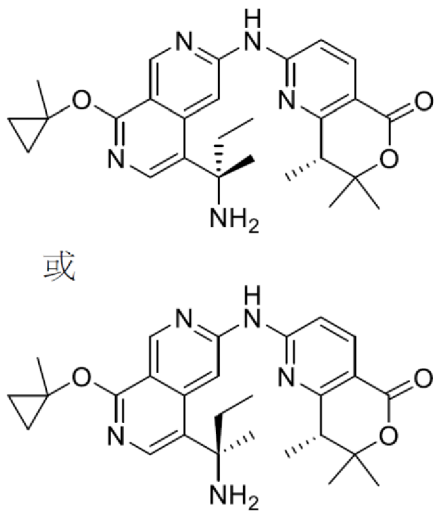
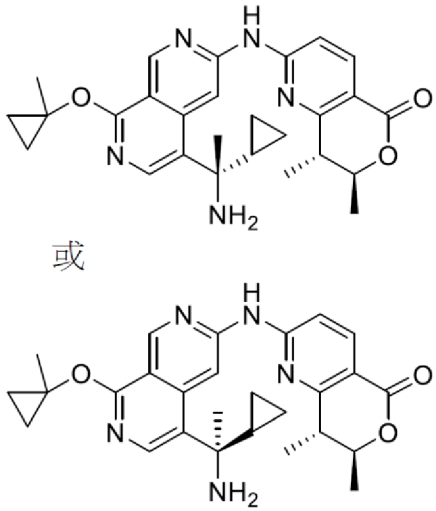
			(m, 3 H), 0.65-0.54 (m, 1 H)。	
75		460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 10.62 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88-1.80 (m, 4H), 0.62-0.53 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 3H)。	3 步驟 4， 實例 3B 及 中間物 17 之後的第 二溶離異 構體
76		474	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.75-0.49 (m, 4H)	3 步驟 3， 實例 3B 及 中間物 20 之後的第 二溶離異 構體

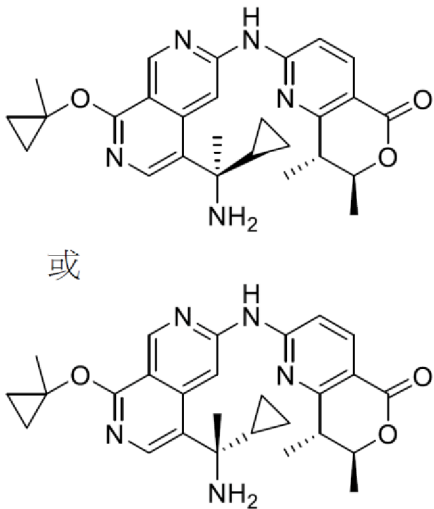
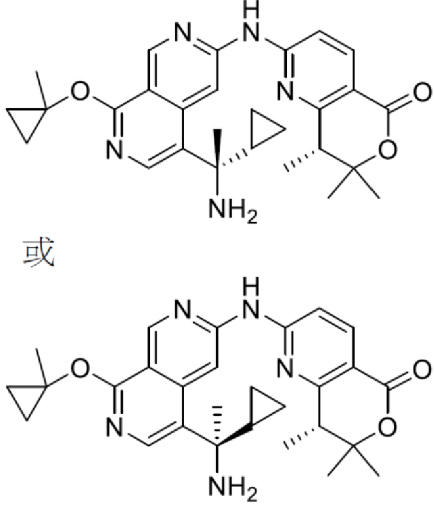
77		476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.67 (s, 5H), 1.44 (s, 6H) °	8
78		476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (q, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 25.7, 6.8 Hz, 6H) °	8 中間物 17
79		491	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (q, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.01 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H) °	8 中間物 20

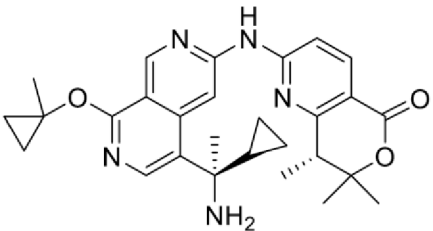
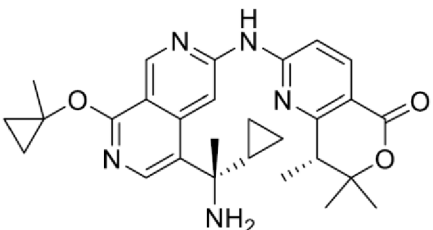
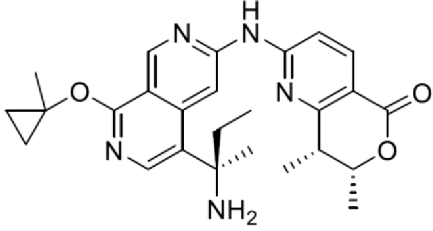
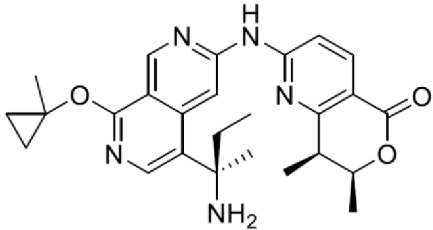
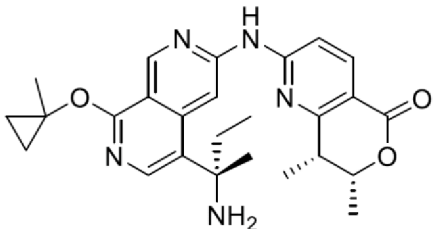
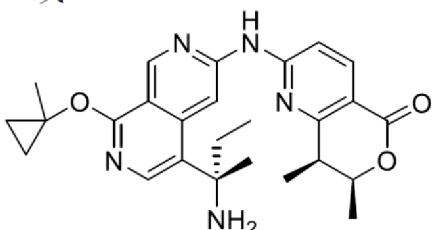
80	 或 	448	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 4H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 17 及中間 物 33
81				
82		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 3.06-3.00 (m, 1 H), 1.80 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.33-1.28 (m, 1 H), 1.08-1.05 (m, 2 H), 0.86-0.83 (m, 2 H) °	3 中間物 17

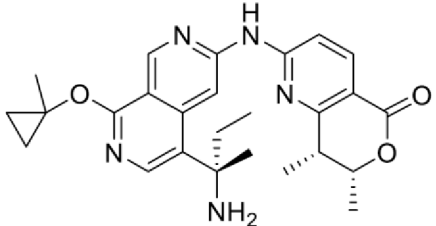
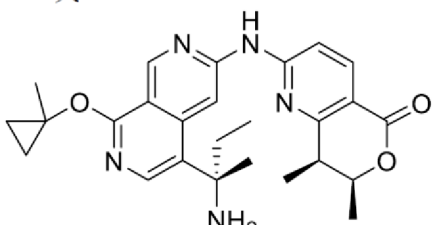
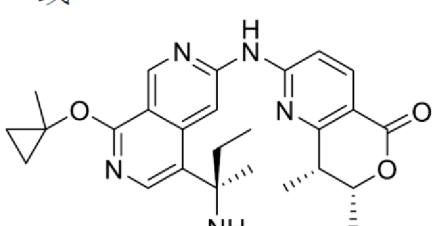
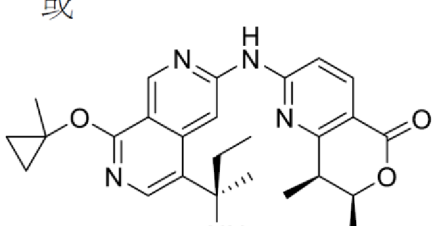
83		462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 3.06-3.01 (m, 1 H), 1.83 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 1.08-1.05 (m, 2 H), 0.86-0.83 (m, 2 H) °	3 中間物 20
84	 或	462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.86-0.83(m, 2H), 0.82-0.78(m, 3H) °	3 中間物 38 及中間物 17

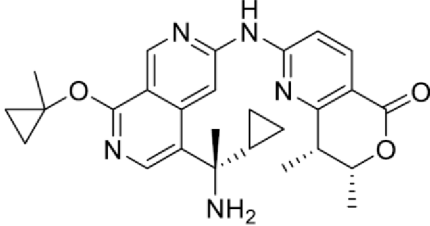
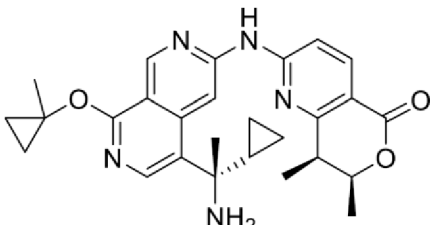
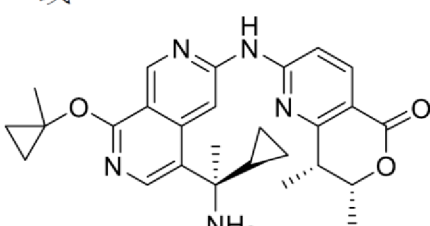
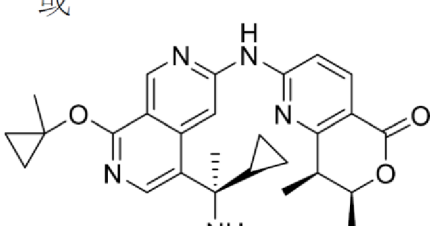
85	或 	462	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 3H) °	3 中間物 37 及中間物 17
86	或 	476	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.32-9.27 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 38 及中間物 20

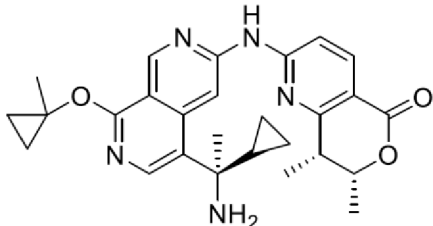
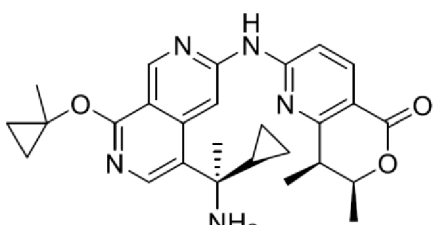
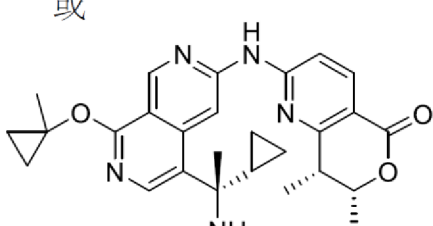
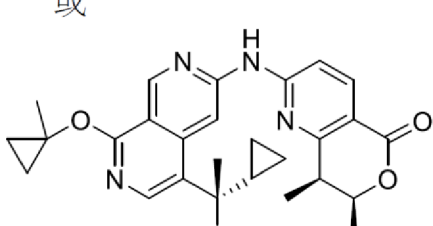
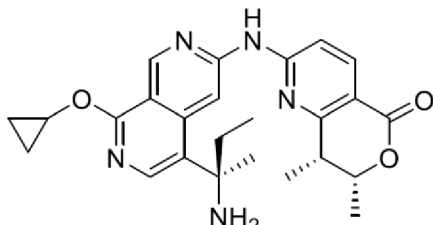
87	或 	476	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 37 及中間物 20
88	或 	474	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 4.57-4.44 (m, 1 H), 3.03-2.86 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.54-1.49 (m, 11 H), 1.12-1.06 (m, 2 H), 0.89-0.83 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 2 H), 0.52-0.43 (m, 2 H)。	3 中間物 39 及中間物 17

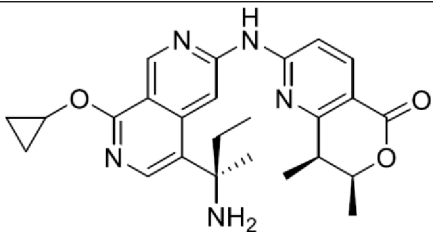
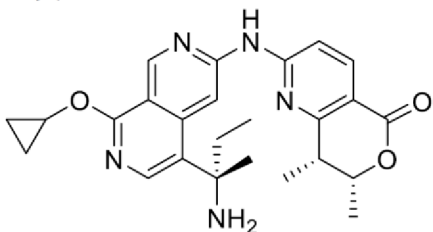
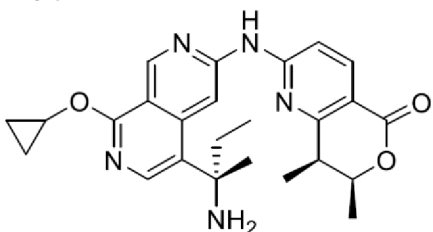
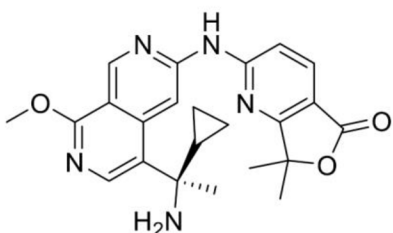
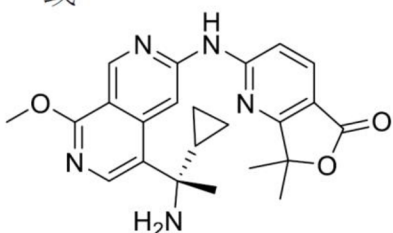
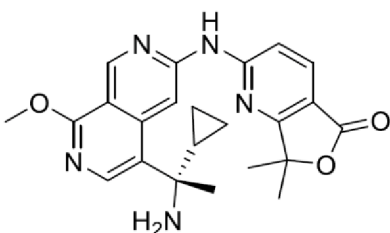
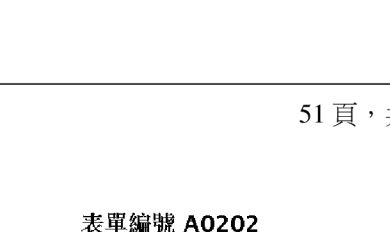
89	或 	474	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2 H), 8.55-8.50 (m, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.60-4.44 (m, 1 H), 3.07-2.92 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.62-1.61 (m, 1 H), 1.54-1.48 (m, 10 H), 1.12-1.06 (m, 2 H), 0.89-0.82 (m, 2 H), 0.73-0.59 (m, 2 H), 0.55-0.42 (m, 2 H) °	3 中間物 40 及中間物 17
90	或 	488	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H), 0.54-0.43 (m, 2H) °	3 中間物 40 及中間物 20

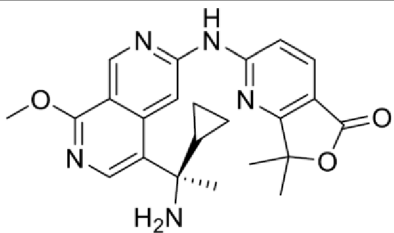
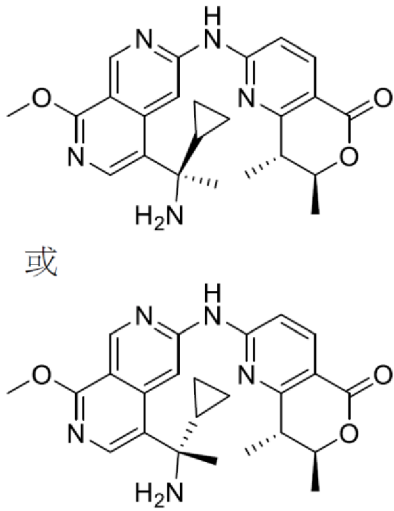
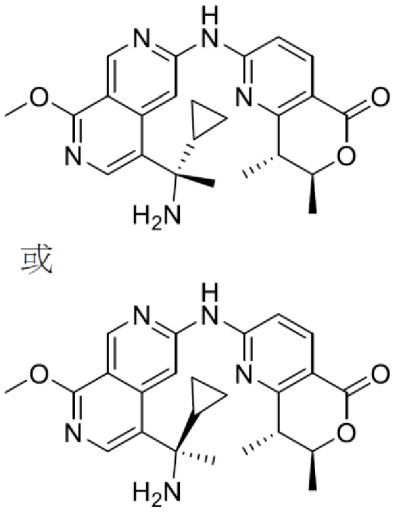
91	 或 	488	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.51-0.42 (m, 2H) °	3 中間物 39 及中間物 20
92	 或  或  或 	462	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.16-7.78 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.77-0.69 (m, 5H) °	3 中間物 37 及中間物 41

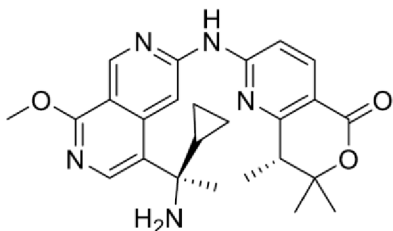
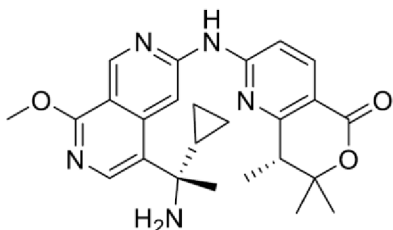
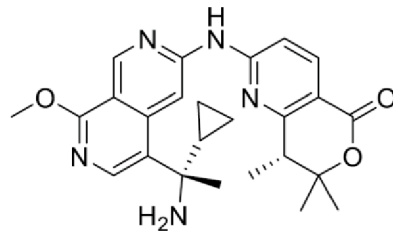
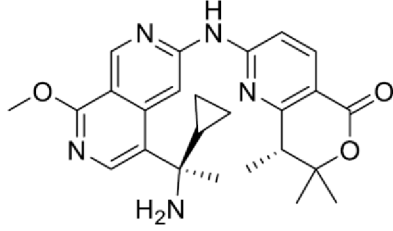
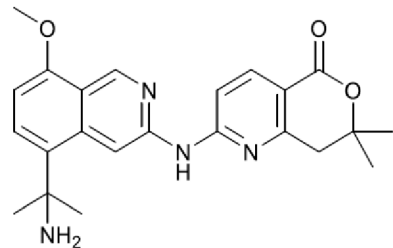
93	 或  或  或 	462	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 5H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 1H)。	3 中間物 38 及中間物 41
----	---	-----	---	-------------------------------------

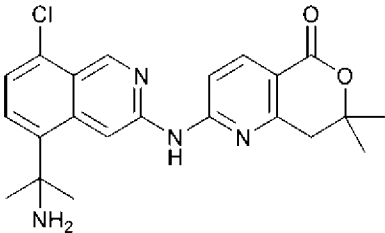
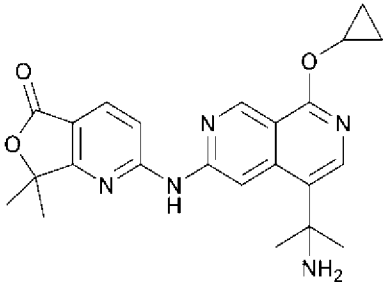
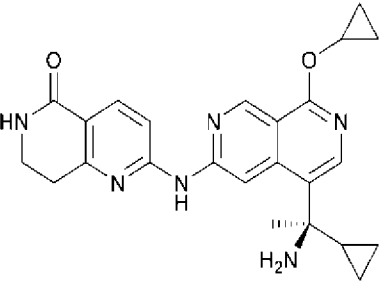
94	 或  或  或 	474	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, <i>J</i> = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (s, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H)	3 中間物 39 及中間物 41
----	---	-----	--	---------------------------

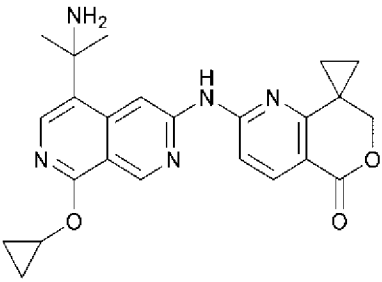
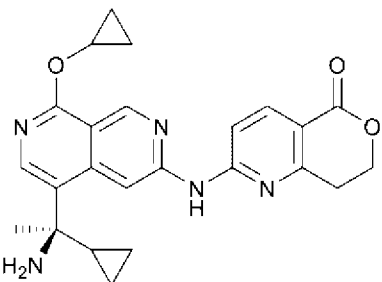
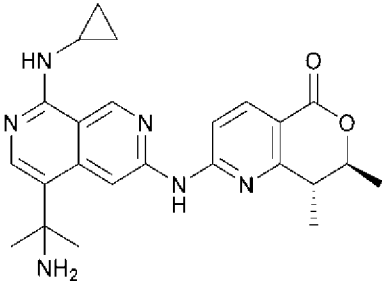
95	 或  或  或 	474	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.57 (ddd, <i>J</i> = 4.4, 8.4, 16.8 Hz, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)	3 中間物 40 及中間物 41
96	 或	448	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.05 (dd, <i>J</i> = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 33 中間物 41

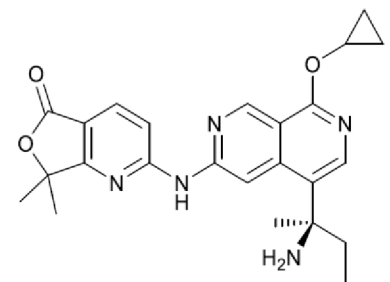
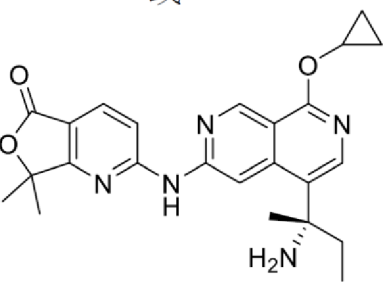
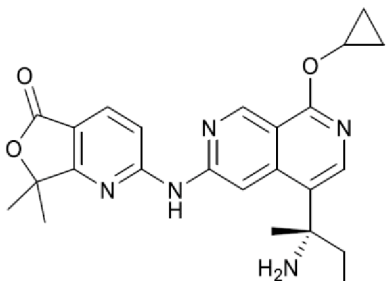
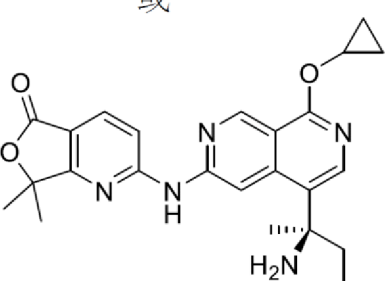
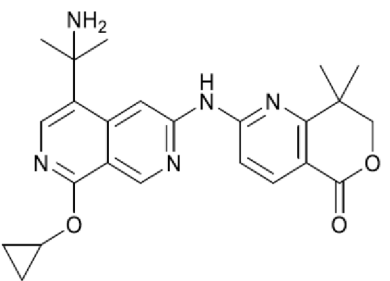
	 或  或 			
97	 或 	420	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.03-7.93 (m, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.58-4.40 (m, 2 H), 1.53 (s, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.95-0.89 (m, 4 H), 0.72-0.59 (m, 2 H), 0.52-0.41 (m, 2 H)。	3 中間物 43
98	 或 	420	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.72-1.68 (m,	3 中間物 44

			1H), 0.64-0.56 (m, 2H), 0.54-0.41 (m, 2H) °	
99	或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.72 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.44 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.27-4.08 (m, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.58-1.55 (m, 4 H), 0.72-0.59 (m, 2 H), 0.54-0.43 (m, 2 H) °	3 中間物 43 及中間物 17
100	或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.58-0.44 (m, 2H) °	3 中間物 44 及中間物 17

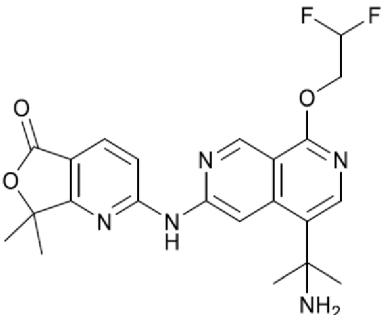
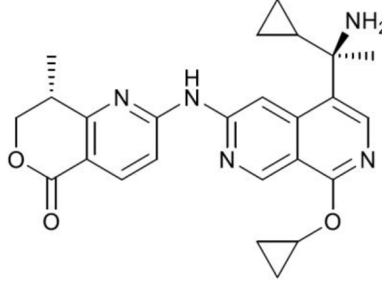
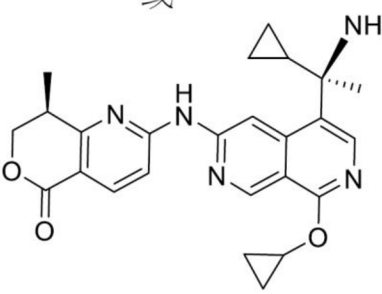
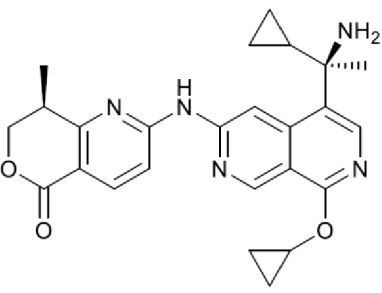
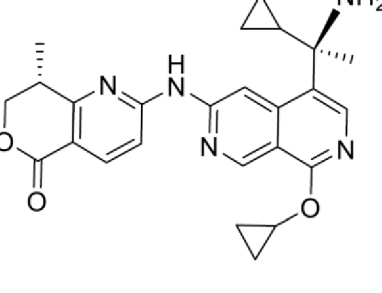
101	 或 	448	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.41 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 3.08-2.89 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.55-1.53 (m, 1 H), 1.49 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6 H), 1.45-1.41 (m, 3 H), 1.37-1.36 (m, 1 H), 0.73-0.57 (m, 2 H), 0.55-0.40 (m, 2 H)。	3 中間物 43 及中間物 20
102	 或 	448	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.57-0.45 (m, 2H)。	3 中間物 44 及中間物 20
103		407	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.07 (s, 6H),	4

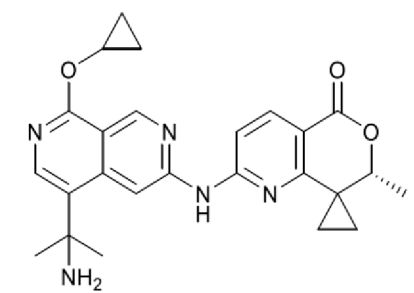
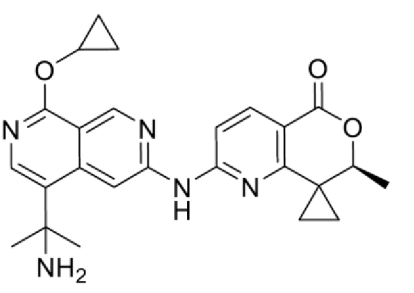
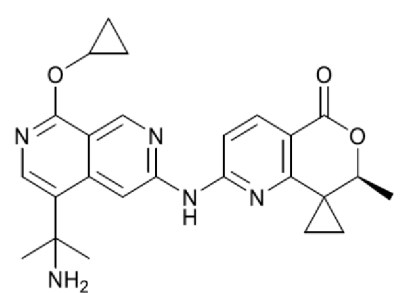
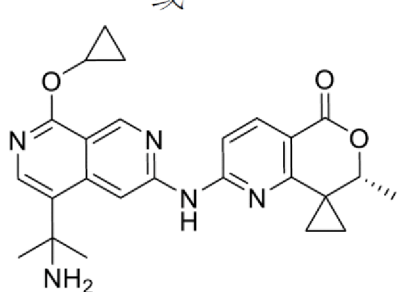
			1.54 (s, 6H)	
104		411	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)	12
105		420	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 10.97-10.89 (m, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.30-8.17 (m, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.39-7.23 (m, 1 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 2.06 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 1.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 12 H), 0.90-0.74 (m, 4 H) °	3
106		431	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 4H), 0.75-0.45 (m, 4H) °	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體

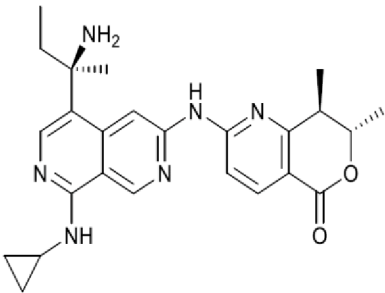
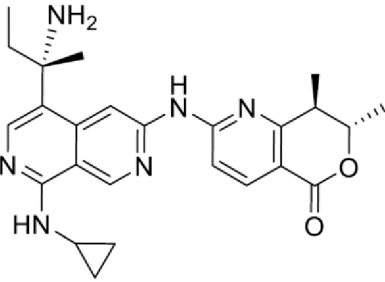
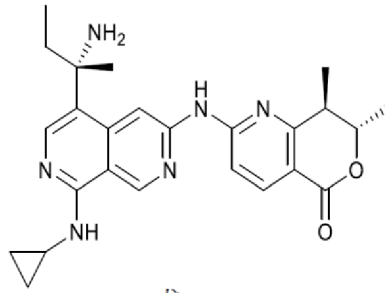
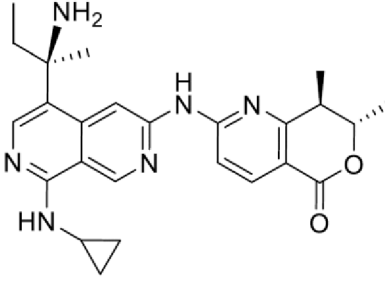
107		432	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 4H) °	3
108		432		3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體
109		433	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 10.46 (s, 1H), 9.35-9.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 0.79-0.69 (m, 2H), 0.62-0.52 (m, 2H) °	5 中間物 17

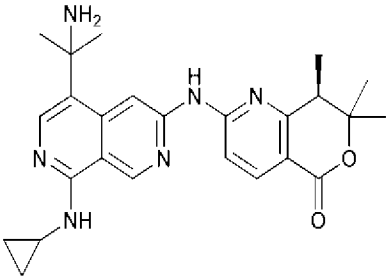
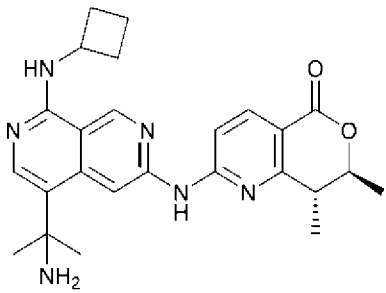
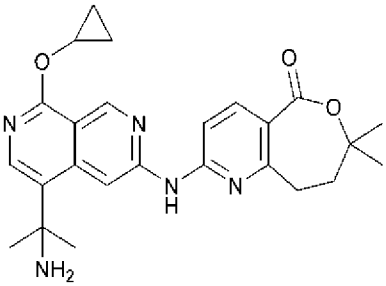
110	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 33
111	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °	3 中間物 34
112		434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 4H)	3

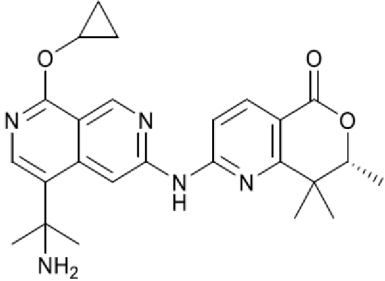
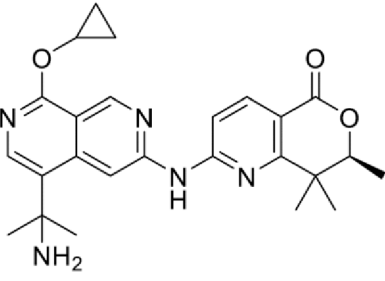
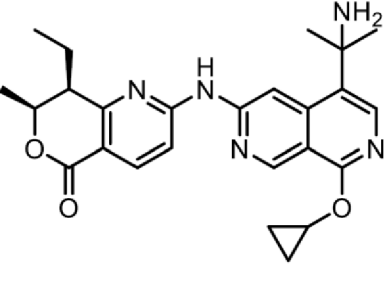
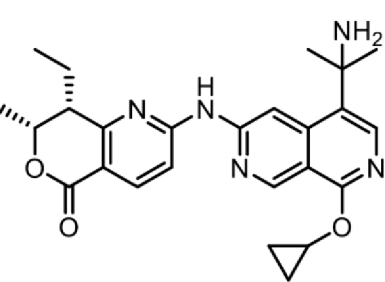
113	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.74 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中間物 47
114	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 中間物 46
115		439	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18-5.01 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 9H) °	3

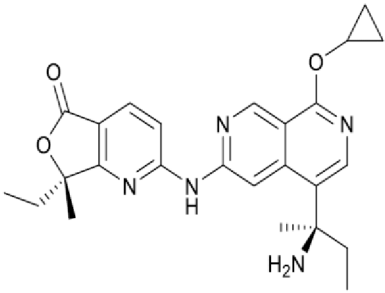
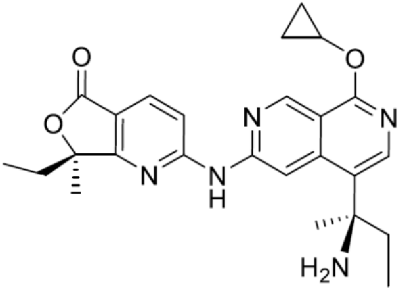
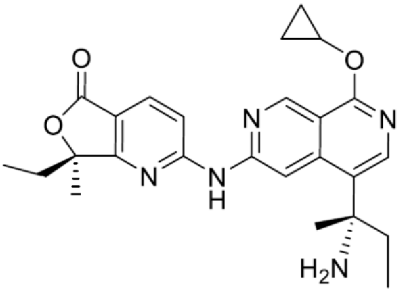
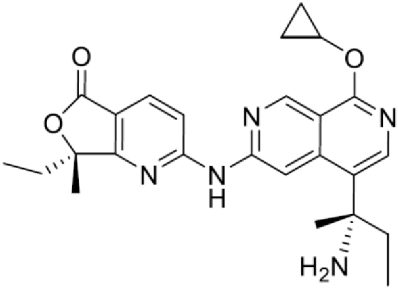
116		444		3
117	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H) 1.73-1.64 (m, 4H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.85 (m, 4H), 0.66-0.43 (m, 4H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 48
118	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72-0.57 (m, 3H), 0.51-0.43 (m, 1H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 49

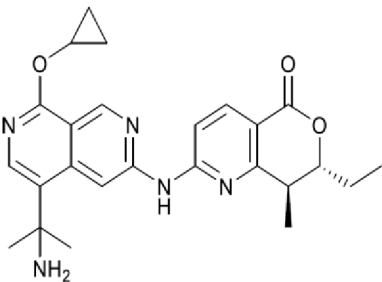
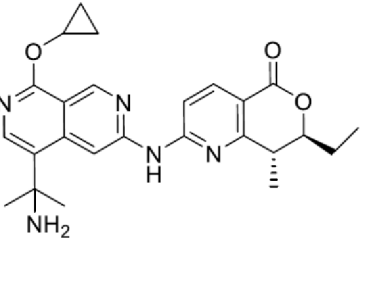
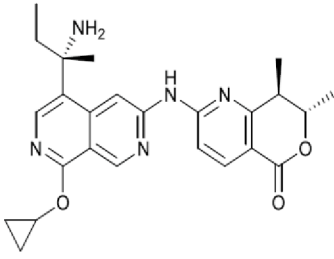
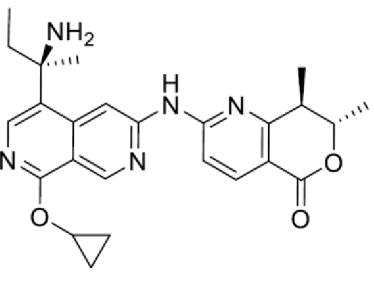
119	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.90-1.63 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 4H) °	3 中間物 50
120	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 4H) °	3 中間物 51

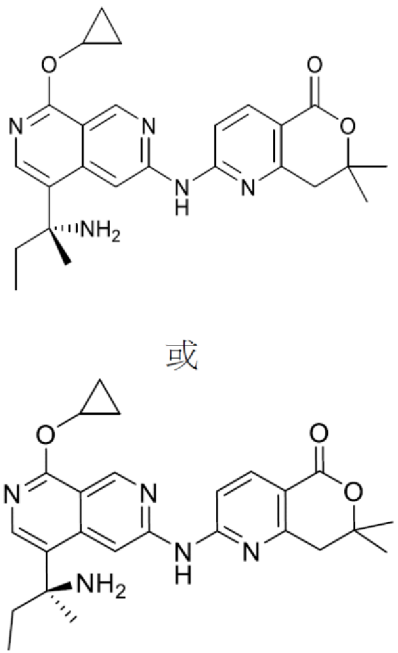
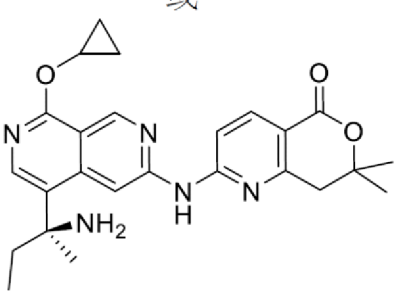
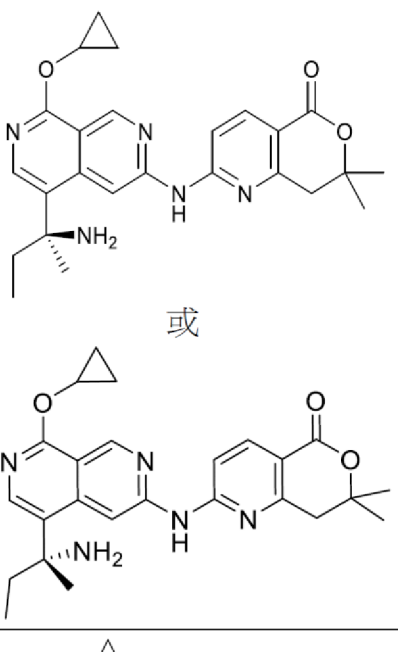
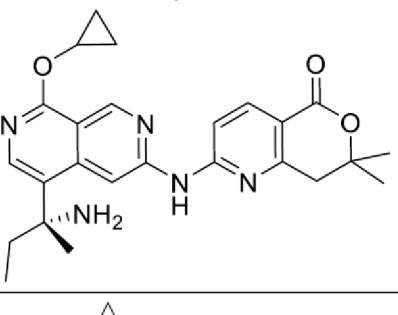
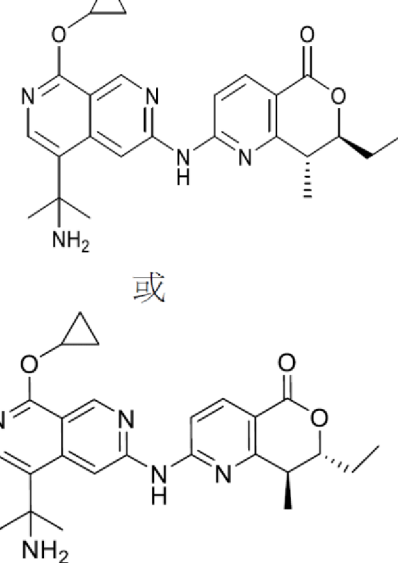
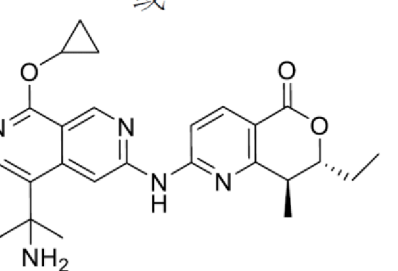
121	 或 	448	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.67-0.61 (m, 2H)。	5 中間物 53 及中間物 17
122	 或 	447	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 6H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H)。	5 中間物 52 及中間物 17，

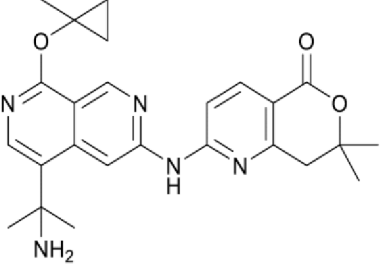
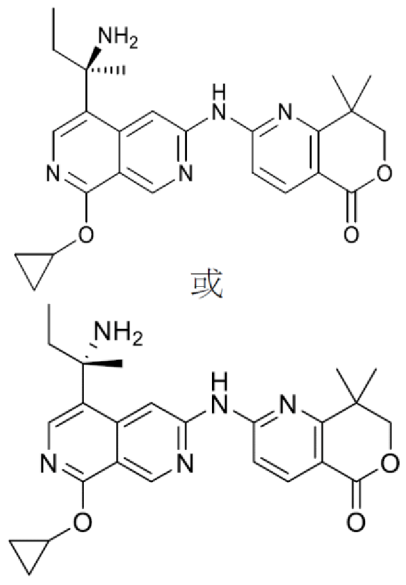
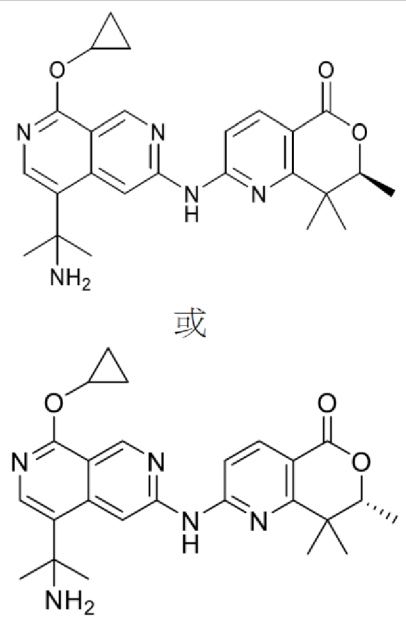
123		447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.25 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)	5 中間物 20
124		447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 6H), 1.53-1.49 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)	5 中間物 17
125		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.22-	3

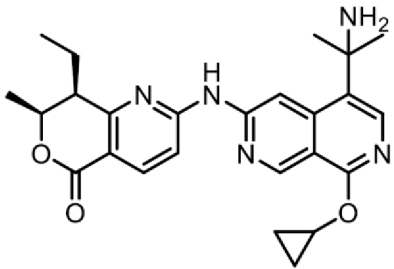
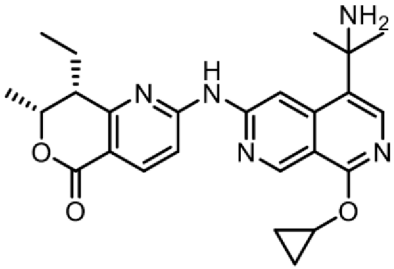
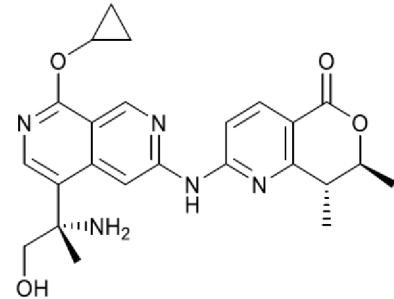
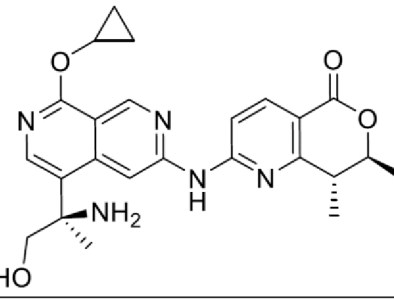
			2.18 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 0.81-0.76 (m, 4H) °	
126	有意省略的			
127	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33-8.11 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 4H)	3 中間物 56
128	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32-9.25 (m, 2H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 6H), 1.57 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.95-0.90 (m, 7H) °	3 中間物 58

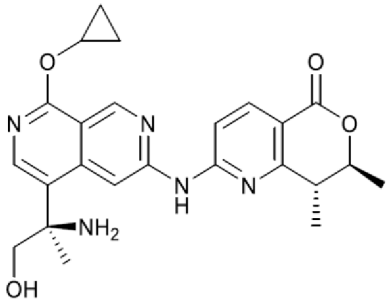
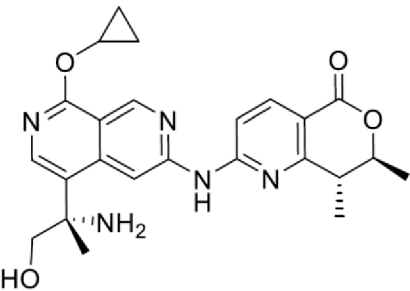
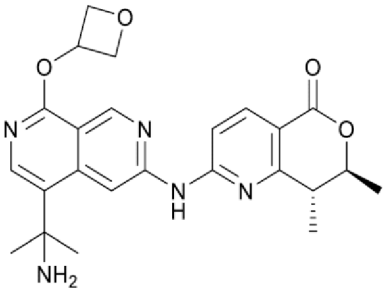
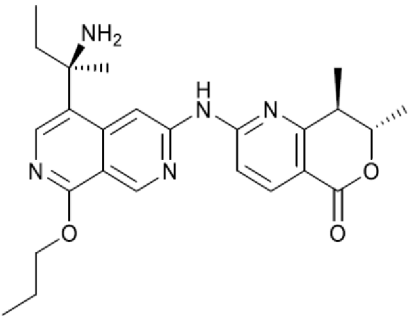
129	 或  或  或 	448	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.27-4.12 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H)。	3 中間物 33 中間物 46
-----	--	-----	--	-----------------------

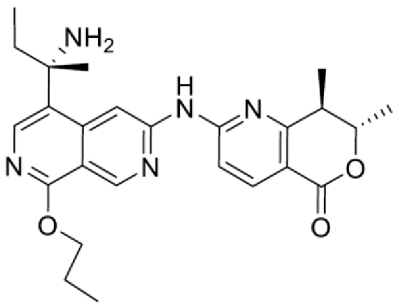
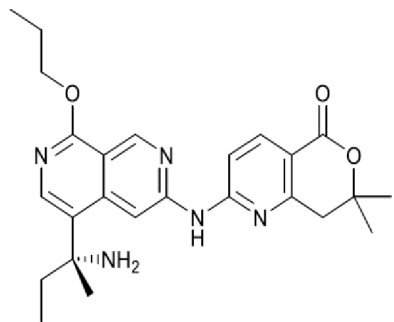
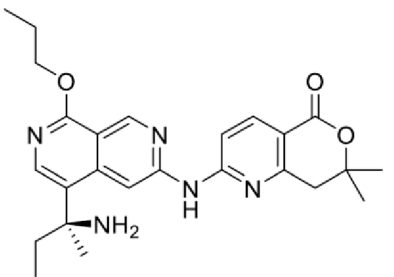
130	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 4H)	3 中間物 60
131	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.28 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 34 及 中間物 17

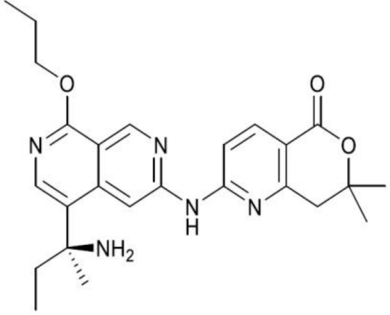
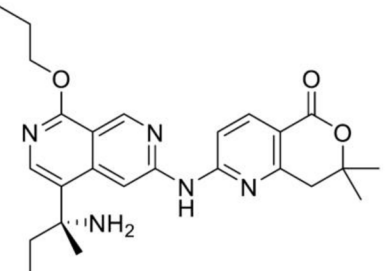
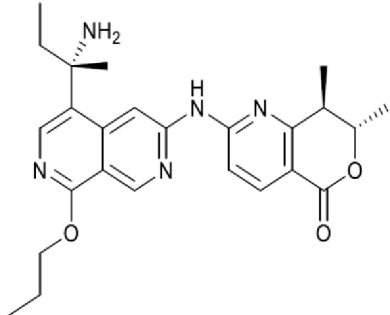
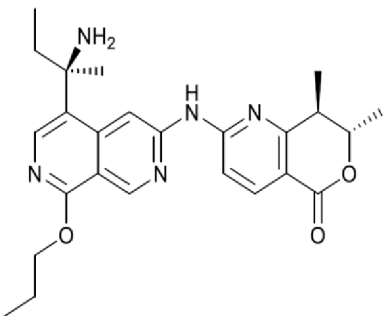
132	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 33
133	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.92-0.87 (m, 4H), 0.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 34
134	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.05	3 中間物 61

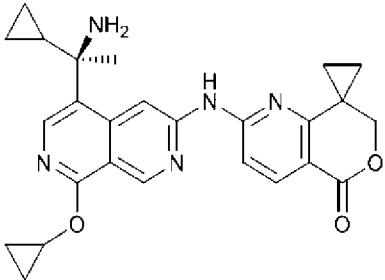
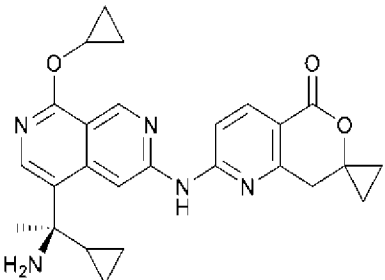
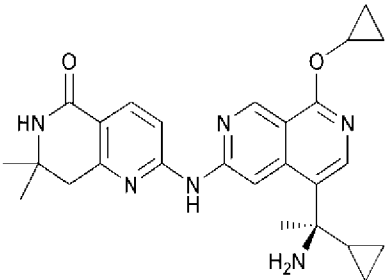
			(m, 3H), 0.92-0.90 (m, 4H)	
135		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H) °	3
136	 或	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 4H), 0.80-0.72 (m, 3H) °	3 中間物 33
137	 或	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 4H)	3 中間物 57

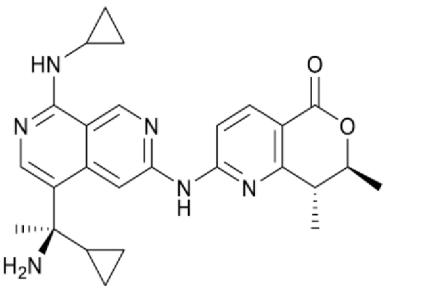
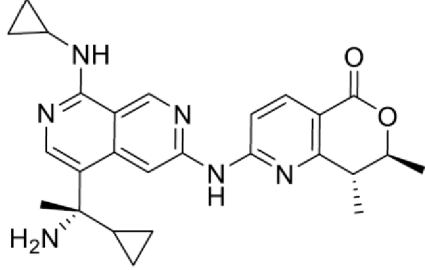
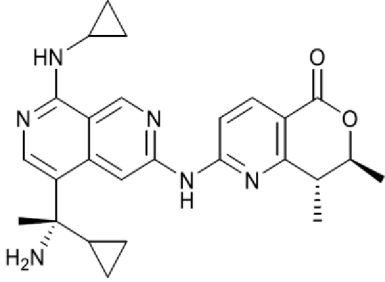
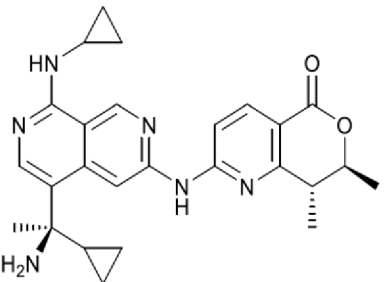
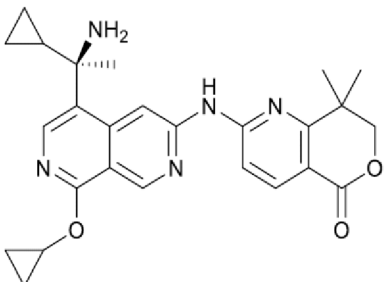
138	 或 	448	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.29-9.24 (m, 2H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 6H), 1.57 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.95-0.91 (m, 7H)	3 中間物 59
139	 或 	450	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 6H), 0.91 (m, 4H) °	實例 13， 第一溶離 異構體

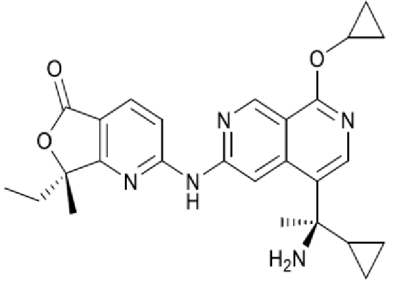
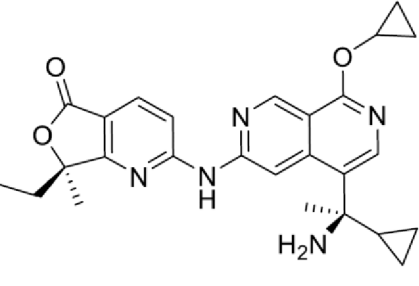
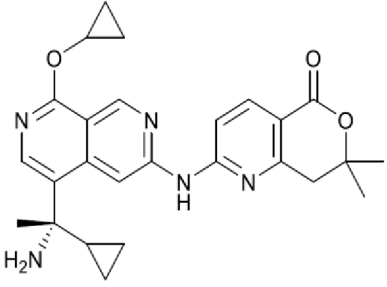
140	 或 	450	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。	實例 13， 第二溶離 異構體
141		450	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H)。	9 中間物 17
142		450		3 中間物 17 及 中間物 33，在合 成化合物 80 之最終 步驟期間

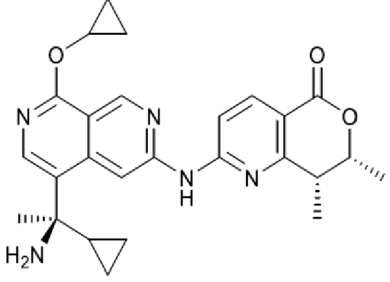
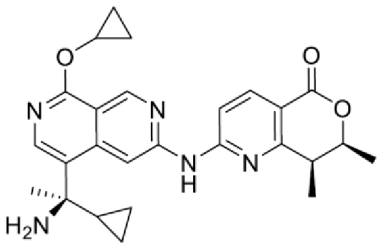
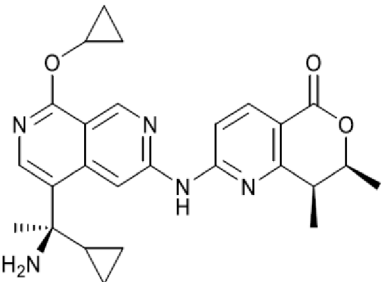
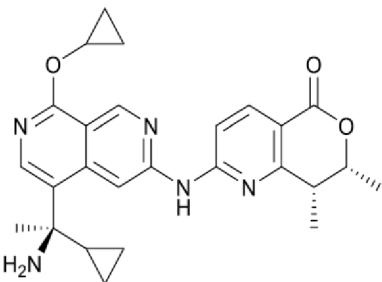
	或 			分離
143	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °	3 中間物 33，在化 合物 132 之最終步 驟期間分 離

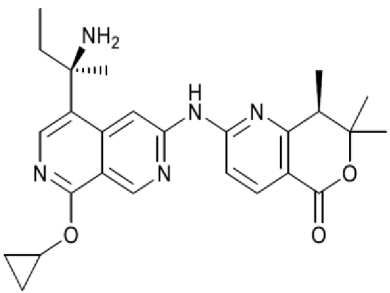
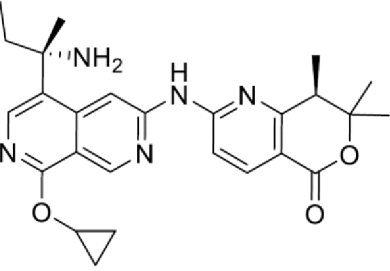
144	 或 	450	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 5H), 1.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	3 中間物 34，在化合物 133 之最終步驟期間分離
145	 或 	450	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.471.51-1.44 (m, 6H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °	3 中間物 17 及中間物 34，在合成化合物 131 之最終步驟期間分離

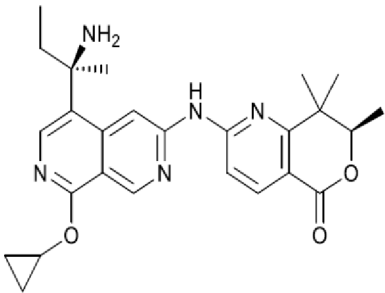
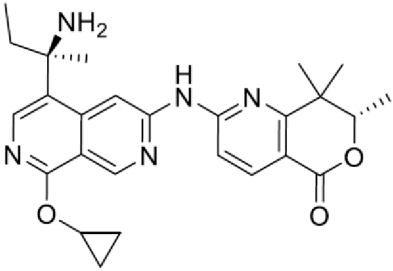
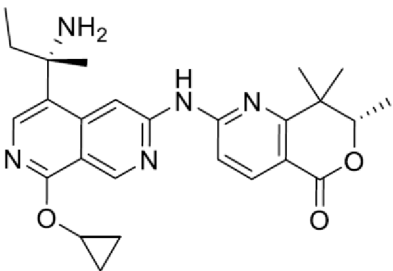
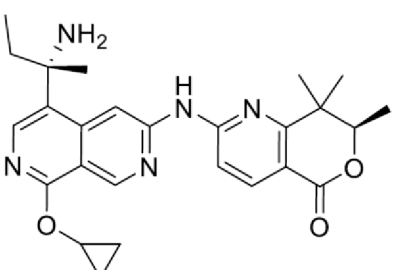
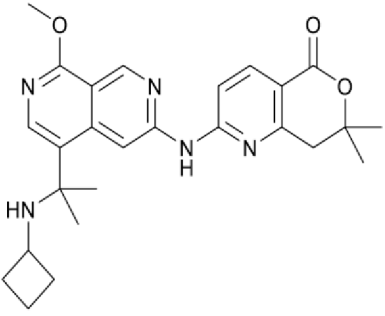
146		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1 H), 8.78-8.73 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.47-4.43 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 1.68-1.63 (m, 4 H), 1.62-1.53 (m, 2 H), 1.19-1.11 (m, 2 H), 0.92-0.86 (m, 4 H), 0.73-0.56 (m, 3 H), 0.51-0.43 (m, 1 H) °	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體
147		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 6H), 0.73-0.42 (m, 4H)	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體
148		459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.73-0.49 (m, 4H)	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體

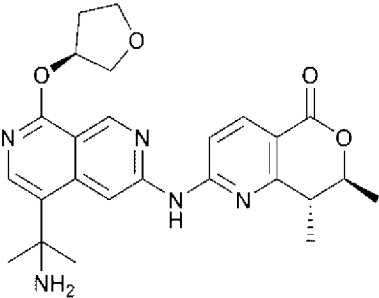
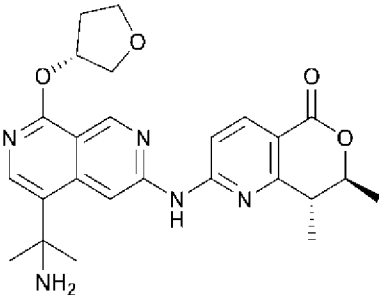
149	 或 	459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 6.8, 11.6 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.64-0.45 (m, 4H)	5 中間物 43 及中間物 17
150	 或 	459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.23 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, <i>J</i> = 4.8, 6.4 Hz, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.64-0.47 (m, 4H)	5 中間物 44 及中間物 17
151		460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.33 (s,	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體

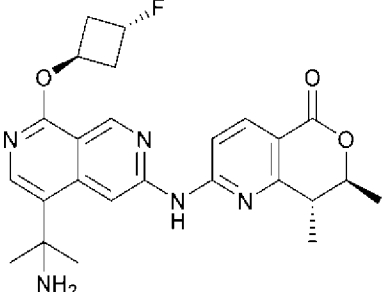
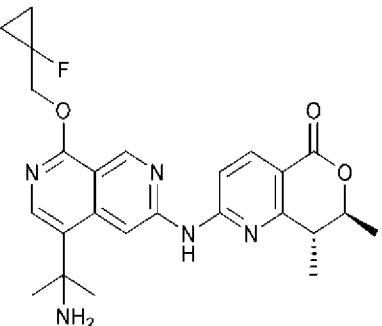
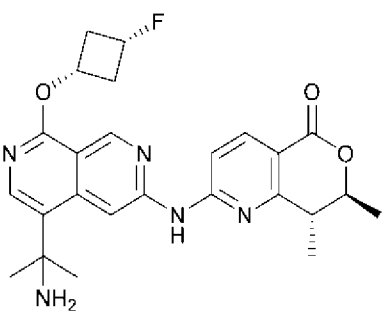
			2H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 0.96-0.88 (m, 5H), 0.70-0.56 (m, 3H), 0.52-0.45 (m, 1H)	
152	 或 	460	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.28 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.06-7.92 (m, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 2.20-2.14 (m, 2 H), 1.80 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 0.92-0.88 (m, 5 H), 0.77-0.73 (m, 3 H), 0.67-0.59 (m, 2 H), 0.58-0.50 (m, 1 H), 0.48-0.40 (m, 1 H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 46
153		460	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.28 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.57-4.46 (m, 1 H), 3.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 1.86 (s, 3 H), 1.65-1.57 (m, 1 H), 1.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 6 H), 0.94-0.86 (m, 4 H), 0.85-0.70 (m, 3 H), 0.66-0.55 (m, 1 H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第一 溶離異構 體

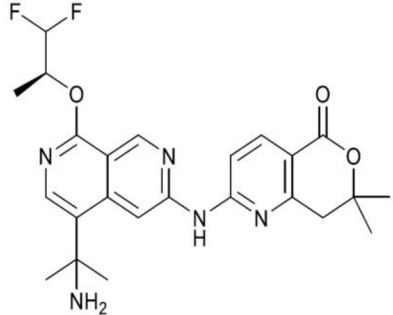
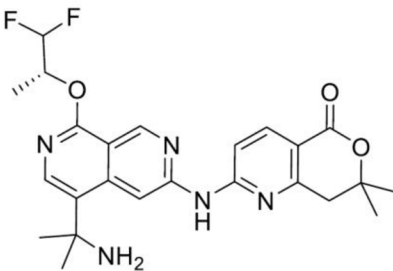
154	 或 	460	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.57 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.64-4.54 (m, 1 H), 4.44-4.41 (m, 1 H), 3.05-2.96 (m, 1 H), 1.77-1.65 (m, 4 H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.95-0.82 (m, 4 H), 0.68-0.44 (m, 4 H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 41
155	 或 	460	¹H-NMR (400 MHz, 6_d-DMSO): δ ppm 10.69 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.53-4.46 (m, 1 H), 3.02-2.95 (m, 1 H), 1.61 (s, 4 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.86-0.82 (m, 4 H), 0.64-0.39 (m, 4 H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 42

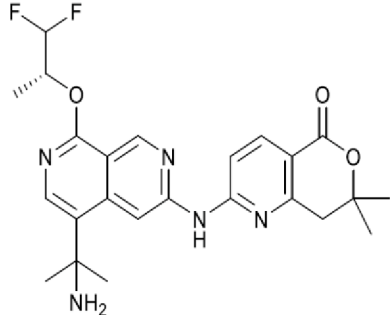
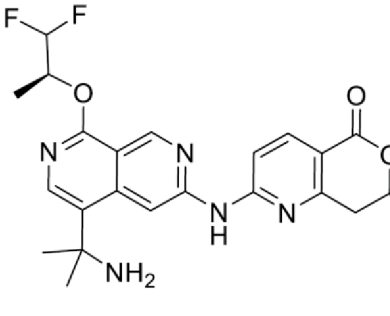
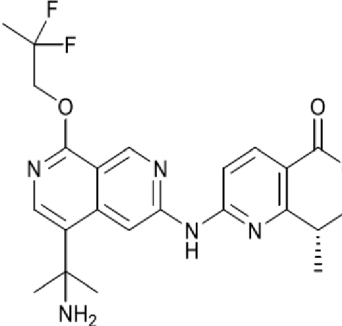
156	 或 	462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H) °.	3 中間物 20 及中間物 33
-----	---	-----	--	---------------------------

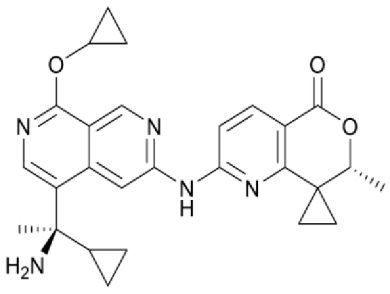
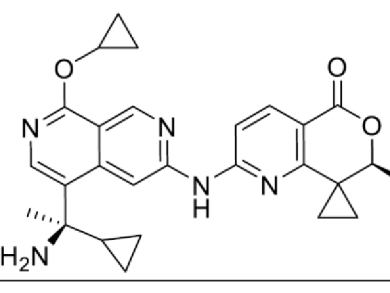
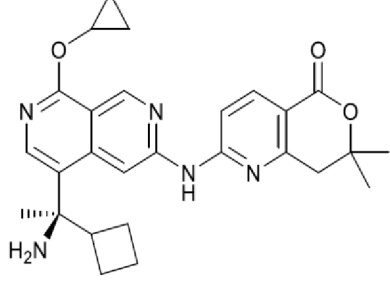
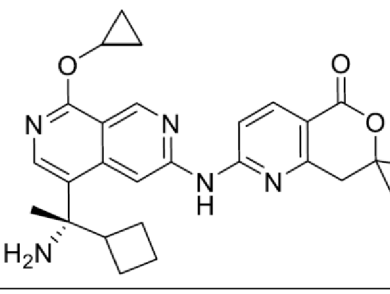
157	 或  或  或 	462	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26-8.11 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 3H)	3 中間物 33 及中間物 56
158		462	¹H-NMR (400 MHz, 6<i>d</i>-DMSO): δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H),	14

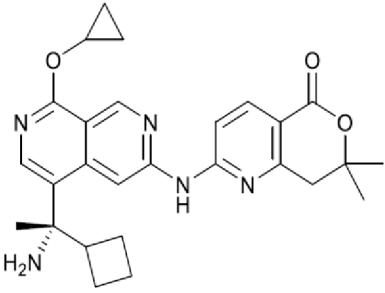
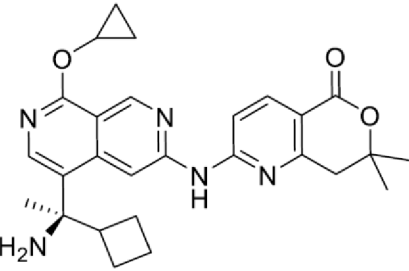
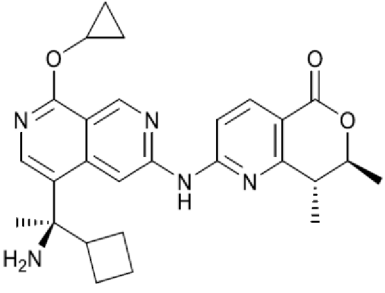
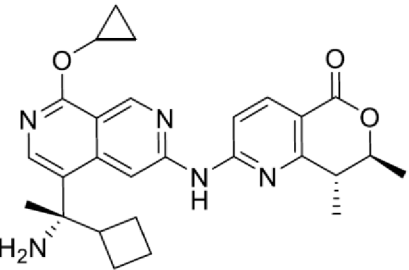
			1.99 (s, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.45 (s, 6H) °	
159		464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 3H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) °	3 中間物 17 及中間物 36h
160		464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 3H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) °	3 中間物 17 及中間物 36g

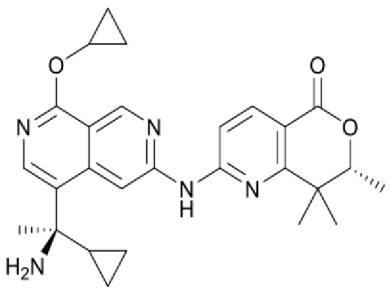
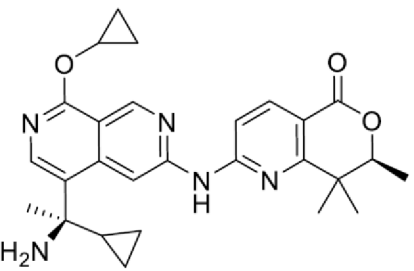
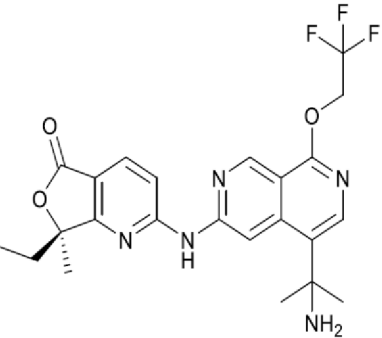
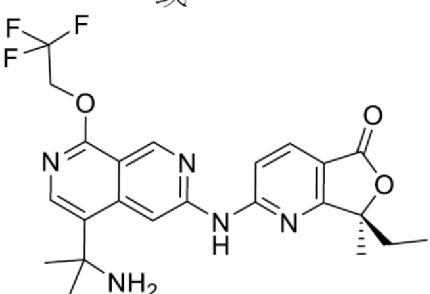
161		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (dt, <i>J</i> = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	3 中間物 17 及中間物 36i
162		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.07-2.989 (m, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H), 1.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 2H)	3 中間物 17
163		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.24 - 8.03 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.70-4.61 (m,	3 中間物 17 及中間物 36j

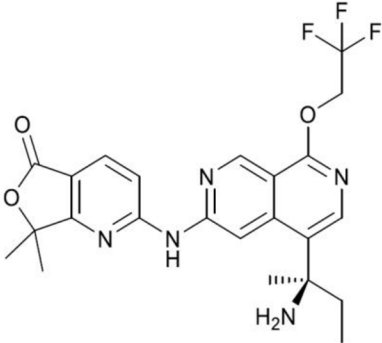
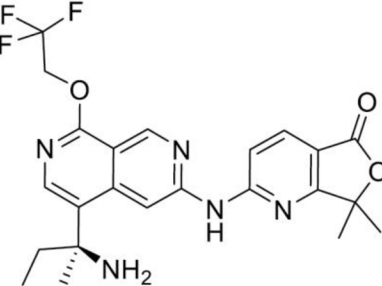
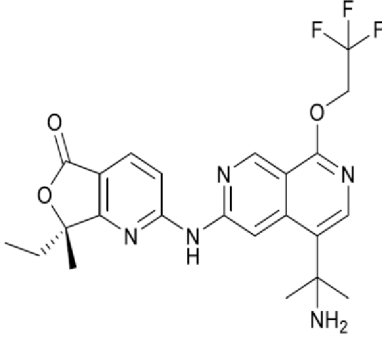
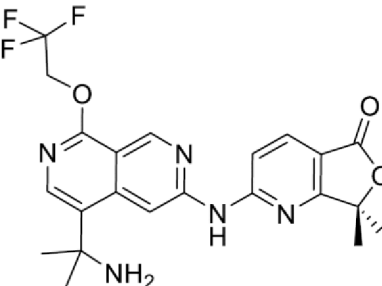
			1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.56-2.32 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) °	
164	 或 	472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.22-7.16 (m, 1 H), 6.32-5.98 (m, 1 H), 5.77-5.59 (m, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H) °	3 第一溶離 異構體， 來自 SFC (管柱： Daicel Chiralpak IG (250 mm×50 mm，10 um)；移 動相： [EtOH 及 0.1% NH ₄ OH]

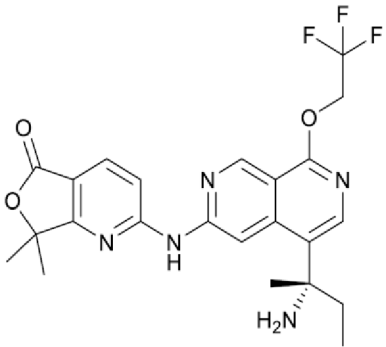
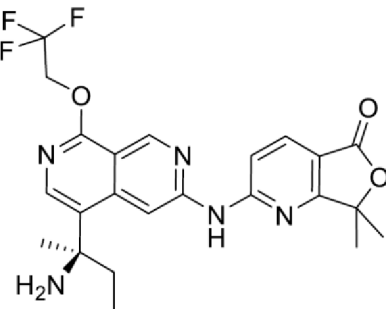
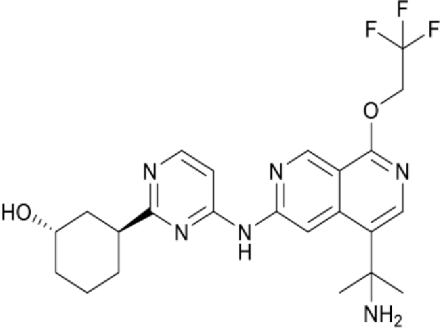
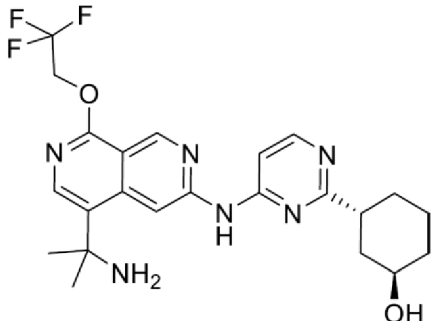
165	 或 	472	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 6.33-6.00 (m, 1 H), 5.76-5.63 (m, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.56-1.51 (m, 6 H), 1.28 (s, 6 H)。	3 第二溶離 異構體， 來自 SFC (管柱： Daicel Chiralpak IG (250 mm×50 mm，10 um)；移 動相： [EtOH 及 0.1% NH ₄ OH]
166		472	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.46 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 6H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	3 中間物 17

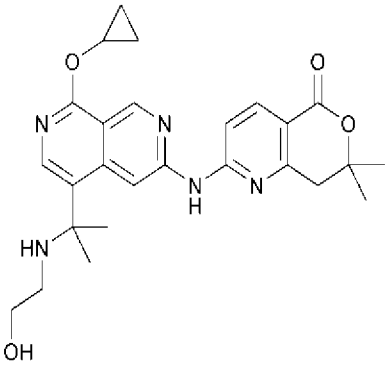
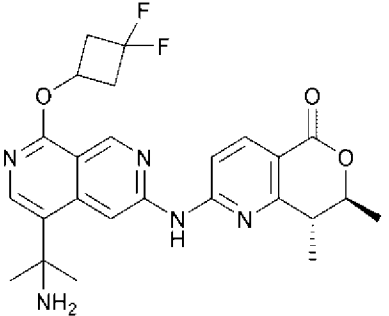
167	 或 	472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 4H), 0.67-0.54 (m, 3H), 0.51-0.42 (m, 1H)。	3 步驟 3， 實例 3B 之 後的第二 溶離異構 體 及中間物 50
168	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.54-4.45 (m, 1 H), 3.70-3.58 (m, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 2.24-1.91 (m, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.84-1.60 (m, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 0.95-0.84 (m, 4 H)。	3 中間物 63

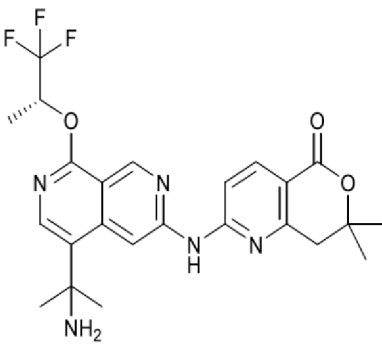
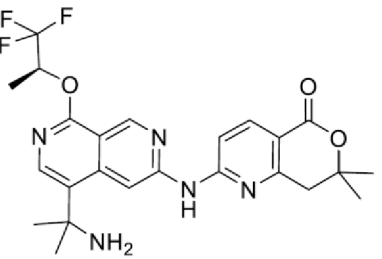
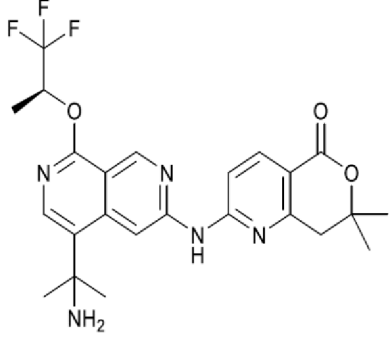
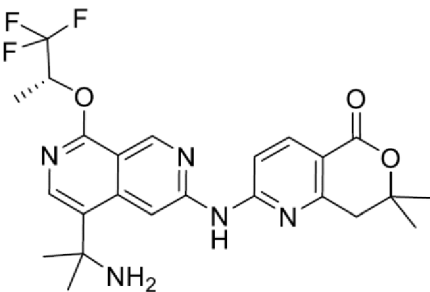
169	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.54-4.44 (m, 1 H), 3.70-3.59 (m, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.25-1.90 (m, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.84-1.60 (m, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 0.89 (s, 4 H) °	3 中間物 64
170	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 3.37-3.19 (m, 1H), 3.00 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 6H), 0.95-0.88 (m, 4H) °	3 中間物 63 及中間物 17

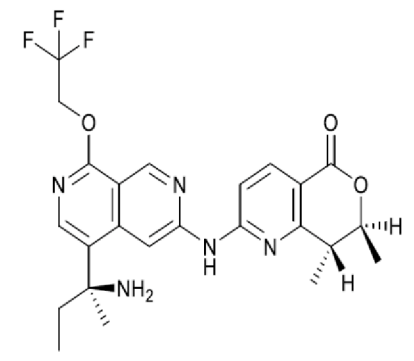
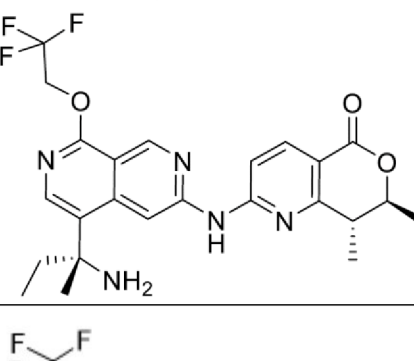
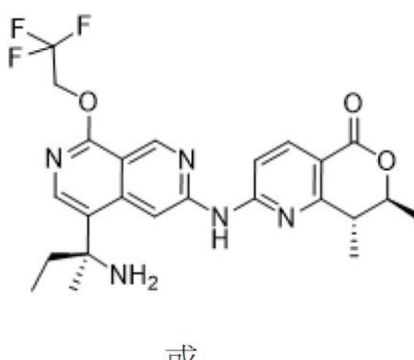
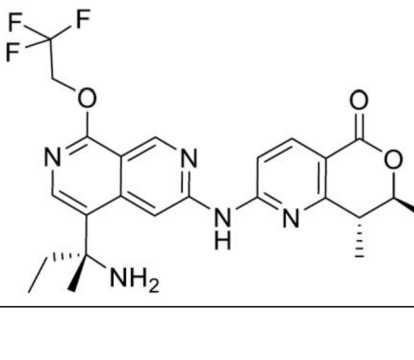
171	 或 	474	¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 6H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 4H), 0.63-0.53 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 3H)	3 步驟 4， 實例 3B 之 後的中間 物 56 及第 二溶離異 構體
172	 或 	476	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.45-9.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H)	3 中間物 47

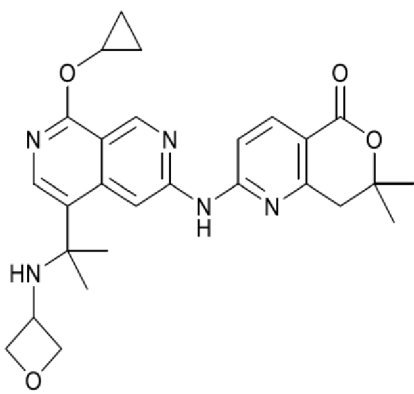
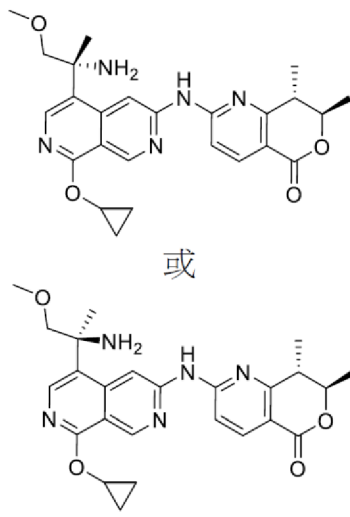
173	 或 	476	¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 11.04 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 2 H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 9H), 0.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 第一溶離 異構體， 來自 SFC (管柱： Daicel Chiralpak AD-H (250 mm×30 mm，5 um)；移 動相： [EtOH 及 0.1% NH ₄ OH]
174	 或 	476	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.45-9.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H)	3 中間物 46

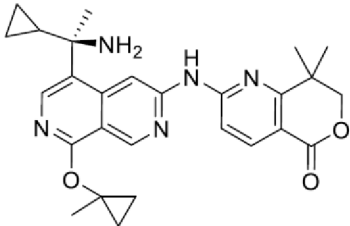
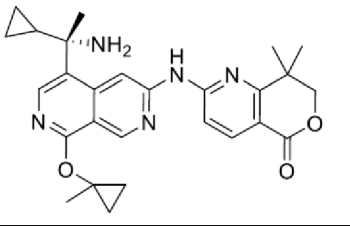
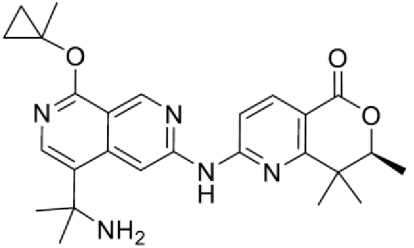
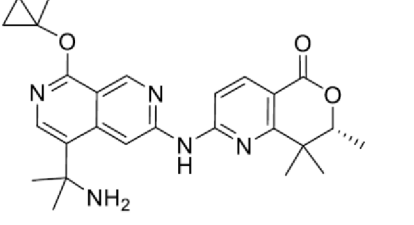
175	 或 	476	¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 11.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.30-5.18 (m, 2 H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.76(s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 0.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 第二溶離 異構體， 來自 SFC (管柱： Daicel Chiralpak AD-H (250 mm×30 mm，5 um)；移 動相： [EtOH 及 0.1% NH₄OH]
176	 或 	477	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 86.0 Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.05-1.63 (m, 14H)。	3 中間物 65

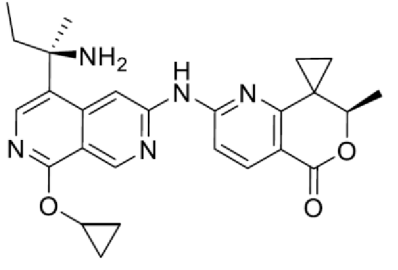
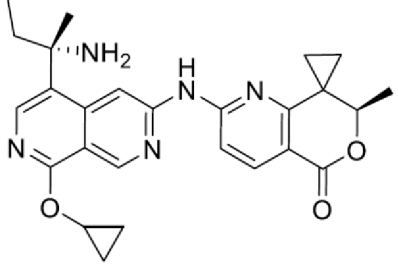
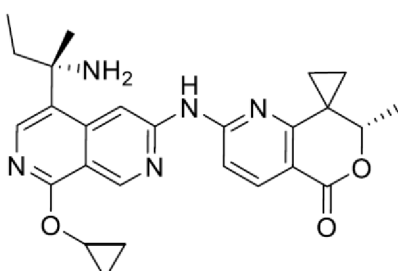
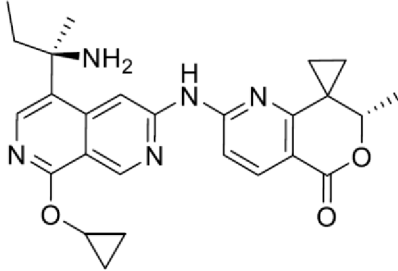
177		478	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 0.89 (s, 4H) °	15
178		484	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 6H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	3 中間物 17

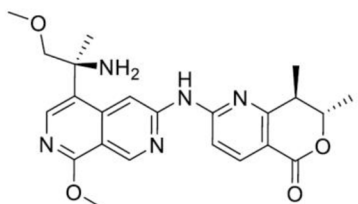
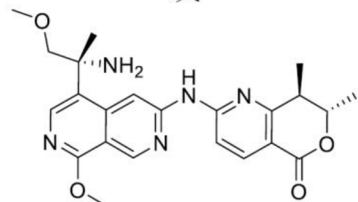
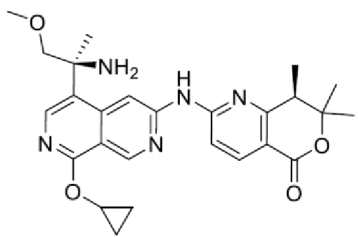
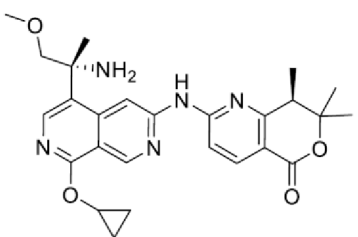
179	 或 	490	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H)	3 第二異構體，用以自 SFC 分離 管柱：Chiralpak IG-3 移動相：[EtOH+0.05%二乙胺]/CO ₂
180	 或 	490	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H)	3 第一異構體，用以自 SFC 分離 管柱：Chiralpak IG-3 移動相：[EtOH+0.05%二乙胺]/CO ₂

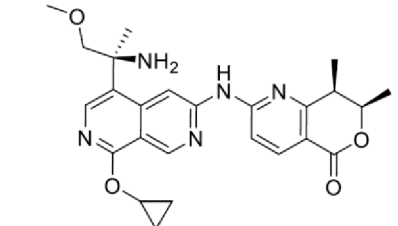
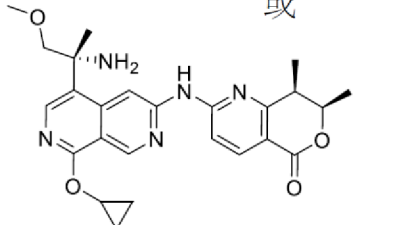
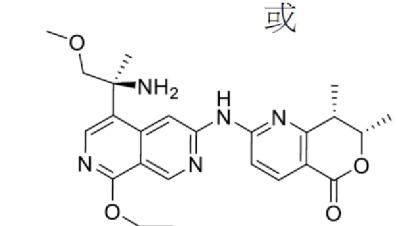
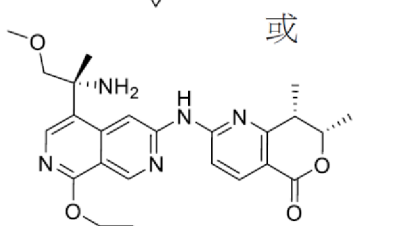
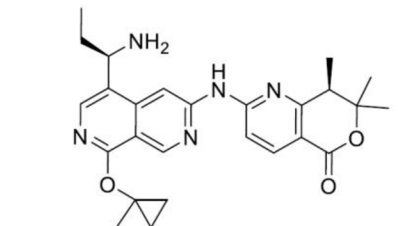
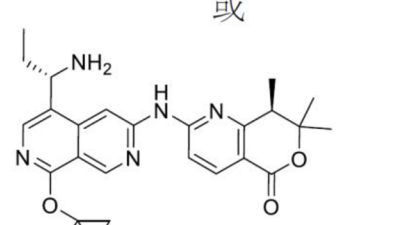
181	 或 	490		3 第一異構體，用以自 SFC 分離管柱： ChiralPak IC-H 21×250 mm 移動相： 25% 2-丙醇+0.5%二乙胺/CO ₂ 及 中間物 17
182	 或 	490		3 第二異構體，用以自 SFC 分離管柱： ChiralPak IC-H 21×250 mm 移動相： 25% 2-丙醇+0.5%二乙胺/CO ₂ 及 中間物 17

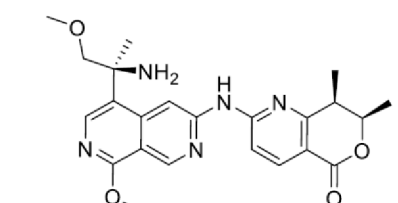
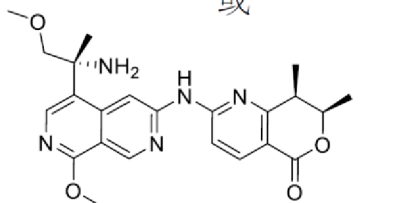
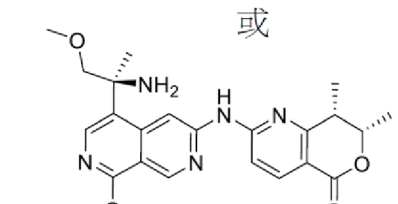
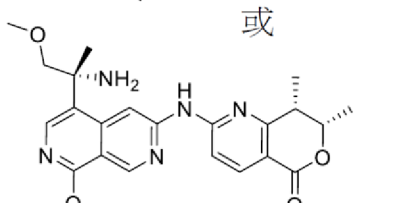
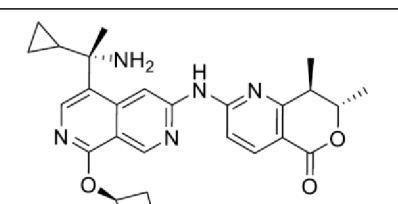
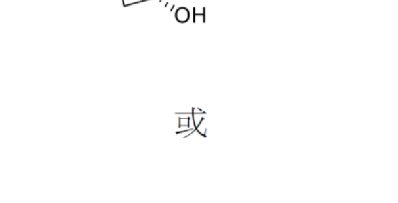
183		490	¹ H-NMR (400 M Hz, CD ₃ OD): δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 0.91-0.88 (m, 4H) °	14
184	 或	464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H)	實例 16 中描述之 第一溶離 異構體且 使用中間 物 17
185		474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.88-0.83 (m,	3 中間物 39

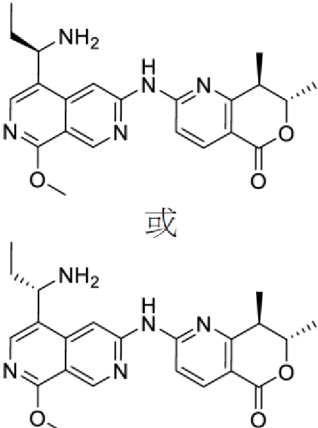
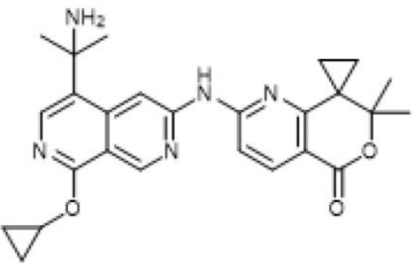
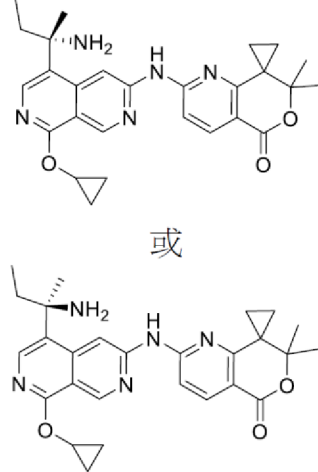
	 或 		2H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.51-0.41 (m, 2H)。	
186	 或 	462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。	3 中間物 56

187	 或  或  或 	460	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 中間物 50 及中間物 33
-----	---	-----	--	---------------------------

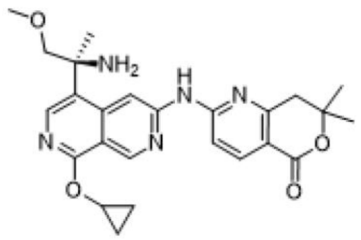
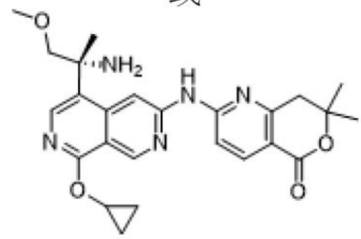
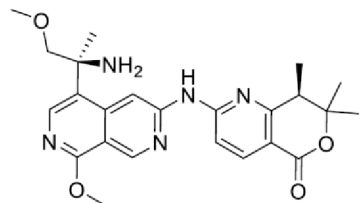
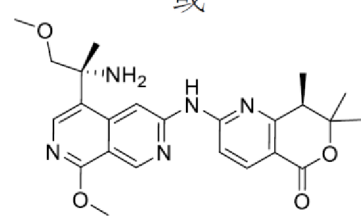
188	 或 	438	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 6H) °	16 中間物 67 及中間 物 17
189	 或 	478	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.89 (m, 4H) °	16 中間物 69 及中間 物 20

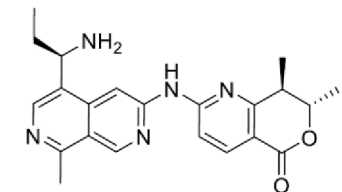
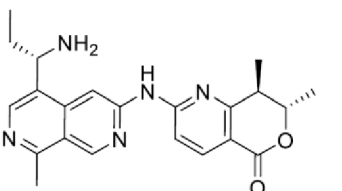
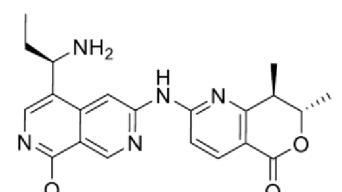
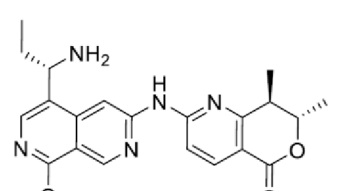
190	 或  或  或 	464	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.52 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 7.93-7.89 (m, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.87-4.81 (m, 1 H), 4.55-4.47 (m, 1 H), 3.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.03-2.93 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.96-0.85 (m, 4 H)。	16 中間物 69 及中間物 41
191	 或 	462	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.27 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.84-8.76 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 1 H), 3.23-3.14 (m, 1 H), 2.13-2.00 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.56-1.47 (m, 6 H), 1.44 (s, 3 H), 1.10-1.05 (m, 2 H), 1.05-1.00 (m, 3 H), 0.89-0.82 (m, 2 H)。	17 中間物 79 及中間物 20

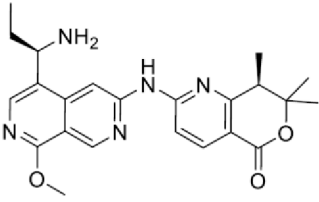
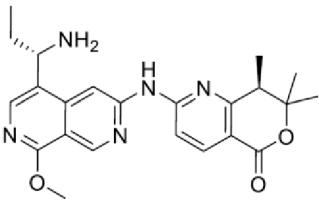
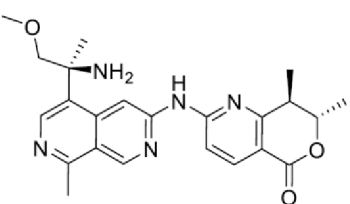
192	 或  或  或 	438	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 3.2, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.04 (d, <i>J</i> = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	16 中間物 67 及中間 物 41
193	 或 	490	¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.65-2.45 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 6H), 0.79-0.48 (m, 4H) °	實例 18

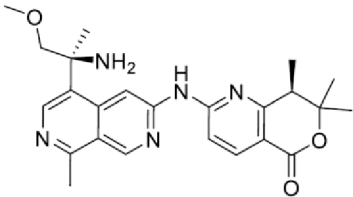
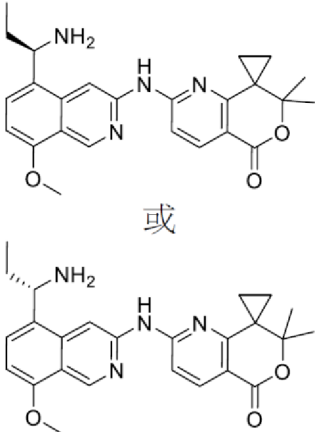
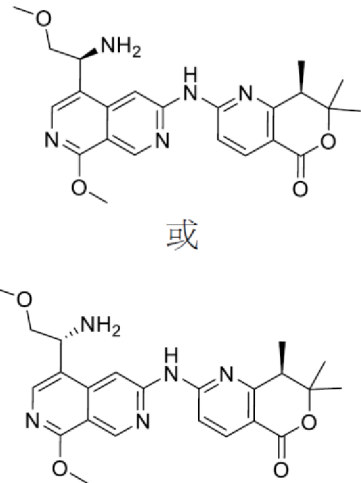
194	 或	407	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.71-8.67 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 3H) °	17 中間物 73 及中間物 17
195		460	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.63 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.11 (s, 2H), 0.95-0.90 (m, 4H) °	3
196	 或	474		3 中間物 33

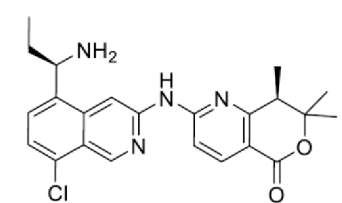
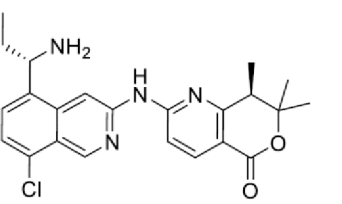
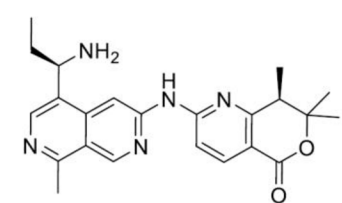
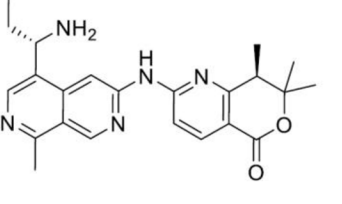
表單編號 A0202

200	 或 	464	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.28 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.29-8.17 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.55-4.47 (m, 1 H), 3.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 3.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.16 (s, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H), 0.95-0.87 (m, 4 H) °	16 中間物 69
201	 或 	452	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 10.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) °	16 中間物 67 及中間 物 20

202	 或 	392		17 中間物 71 及中間物 17
203	 或 	408	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.76 (dq, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.67 (dq, <i>J</i> = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) °	17 中間物 76 及中間物 17

204	 或 	422	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 3.15 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.76 (dq, <i>J</i> = 13.9, 7.5, 7.1 Hz, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.41 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 0.91 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.9 Hz, 3H) °.	17 中間物 76 及中間物 20
205		422	¹H-NMR (400 MHz, 6<i>d</i>-DMSO): δ ppm 10.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	16 中間物 17 及中間物 70

206		436	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 10.68 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	16 中間物 20 及中間物 70
207		433	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.75-9.52 (m, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.03-4.94 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.30-2.09 (m, 2 H), 1.65-1.56 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.04-0.97 (m, 3 H) °	17 中間物 73
208		438	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.25-	16 中間物 81 及中間物 20

			3.19 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 9H)。	
209	 或 	425	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 3H)	17 中間物 77 及中間物 20
210	 或 	406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.51 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.80-4.76 (m, 1 H), 3.23-3.15 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.19-2.02 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.10-0.96 (m, 3 H), 0.77-0.76 (m, 1 H)。	17 中間物 71 及中間物 20

【0036】 本發明教示內容中包括本文所揭示之化合物（包括表 1 及範例中所揭示之化合物）的醫藥學上可接受之鹽以及相應中性形式。

【0037】 本揭示案之另一實施例，氙化為本文所揭示之化合物，包括式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)及 X 之化合物或表 1 及範例中之化合物及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中一或多個氫原子經氙

置換。氫已由氬置換之位點中之任一者處的氬富集為至少 50%、75%、85%、90%、95%、98%或 99%。氬富集為莫耳百分比且藉由將富集位點處具有氬富集之化合物的數目除以富集位點處具有氫或氬之化合物的數目得到。

定義

【0038】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸使用而無異常毒性、刺激及過敏反應且與合理益處/風險比相稱的醫藥鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，S. M. Berge 等人在《藥學科學雜誌 (J. Pharm. Sci.)》(1977) 66:1-19 中描述了醫藥學上可接受之鹽。具有鹼性基團的本發明教示之化合物可與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。本文描述之化合物的適合醫藥學上可接受之酸加成鹽包括無機酸（諸如，鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸及硫酸）及有機酸（諸如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸及對甲苯磺酸）之鹽。具有酸性基團的本發明教示之化合物可與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。適合的醫藥學上可接受之鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽及鉀鹽）及鹼土金屬鹽（諸如鎂鹽及鈣鹽）。

【0039】單獨或作為較大部分之一部分使用的術語「烷基」，諸如「烷氧基」、「羥基烷基」及其類似物意謂飽和脂族直鏈或分支鏈單價烴基。除非另外規定，否則烷基典型地具有 1 至 6 個碳原子（C₁₋₆ 烷基），或者具有 1 至 3 個碳原子（C₁₋₃ 烷基）。「C₁₋₆ 烷基」為具有呈直鏈或分支鏈組態之 1 至 6 個碳原子的基團，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。

【0040】「烷氧基」意謂經由氧鍵聯原子連接之烷基，其由-O-烷基表示，其中烷基如上文所定義。舉例而言，「C₁₋₆ 烷氧基」包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、異戊氧基、異丙氧基及己氧基。

【0041】術語「鹵素」或「鹵基」意謂氟或氟基（F）、氯或氯基（Cl）、溴或溴基（Br）或碘或碘基（I）。

【0042】「環烷基」意謂飽和脂族環烴環基。除非另外規定，否則環烷基具有 3 至 8 個環碳原子（C₃₋₈環烷基）（亦即 3、4、5、6、7 或 8），或者 3 至 6 個環碳原子（C₃₋₆環烷基）（亦即 3、4、5 或 6），或者 3 至 5 個碳原子（C₃₋₅環烷基）（亦即 3、4 或 5）。「C₃₋₆環烷基」意謂具有以單環組態之 3 至 6 個碳原子的基團。C₃₋₆環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。C₃₋₅環烷基包括環丙基、環丁基及環戊基。

【0043】除非另外說明，否則術語「雜環」係指含有選自碳原子及 1 或 2 個雜原子之 3 至 8 個環原子（亦即「3 員、4 員、5 員、6 員、7 員或 8 員」）的單環非芳族環基團。各雜原子獨立地選自氮、四級氮、氧化氮（例如 NO）；氧及硫，包括亞砷及砷。代表性雜環包括嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基及其類似基團。

術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」，均係指既定結構中之氫取代基經非氫取代基置換。因此，舉例而言，經取代烷基為烷基上的至少一個非氫取代基取代氫取代基的烷基。舉例而言，單氟烷基為經氟取代基取代之烷基，且二氟烷基為經兩個氟取代基取代之烷基。應認識到，若取代基上存在超過一個取代，則各非氫取代基可相同或不同（除非另外規定）。

【0044】若將基團描述為「視情況經取代」，則該基團可為（1）未經取代的或（2）經取代的。

【0045】若基團描述為視情況經至多特定數目個非氫取代基取代，則該基團可為（1）未經取代的；或（2）經至多該特定數目個非氫取代基或至多該取代

基上可取代位置之最大數目（以較少者為準）取代。因此，舉例而言，若基團描述為視情況經至多 3 個非氫取代基取代之環烷基，則具有低於 3 個可取代位置之任何環烷基將視情況經至多僅與環烷基具有可取代位置一樣多的非氫取代基取代。

【0046】 具有一或多個對掌性中心之化合物可以各種立體異構形式存在，亦即各對掌性中心可具有 *R* 或 *S* 組態或可為兩者之混合物。立體異構體為僅在其空間組態方面不同的化合物。立體異構體包括化合物之所有非對映異構及對映異構形式。對映異構體為彼此鏡像之立體異構體。非對映異構體為具有兩個或更多個對掌性中心之立體異構體，其不相同且不為彼此之鏡像。

【0047】 當具有一或多個對掌性中心之化合物中之對掌性中心處的立體化學組態藉由其化學名稱（例如，其中化學名稱中由「*R*」或「*S*」指示組態）或結構（例如，組態由「楔形」鍵來指示）描繪時，所指示組態相對於相反組態之富集大於 50%、60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9%（如下文兩個段落中所闡述，結構或名稱隨附名稱「rac」或「外消旋體」）。「相對於相反組態之所指示組態的富集」為莫耳百分比且藉由將混合物中對掌性中心處具有所指示立體化學組態之化合物的數目除以具有相同或相對立體化學組態之所有化合物的總數目來確定。

【0048】 當化合物中之對掌性中心處的立體化學組態藉由其化學名稱（例如，其中名稱中由「*R*」或「*S*」指示組態）或結構（例如，組態由「楔形」鍵來指示）描繪且結構隨附名稱「rac」或「外消旋體」或該名稱以化學名稱指示時，意欲為外消旋混合物。

【0049】 當兩個或更多個立體異構體藉由其化學名稱或結構描繪且化學名稱或結構藉由「或（or）」連接時，意欲存在兩個或更多個立體異構體中之一者或另一者，但並非兩者。

【0050】 當具有對掌性中心之所揭示化合物由在該對掌性中心處未展現出組態之結構描繪時，該結構意欲涵蓋在該對掌性中心處具有 *S* 組態之化合物、在該對掌性中心處具有 *R* 組態之化合物或在該對掌性中心處具有 *R* 及 *S* 組態之混合物的化合物。當具有對掌性中心之所揭示化合物由在該對掌性中心處未展現出組態「*S*」或「*R*」之化學名稱描繪時，該名稱意欲涵蓋在該對掌性中心處具有 *S* 組態之化合物、在該對掌性中心處具有 *R* 組態之化合物或在該對掌性中心處具有 *R* 及 *S* 組態之混合物的化合物。

【0051】 外消旋混合物意謂 50% 為一種對映異構體且 50% 為其對應對映異構體之混合物。本發明教示包涵本文描述之化合物的所有對映異構性純、對映異構性增濃、非對映異構性純、非對映異構性增濃及外消旋混合物及非對映異構混合物。

【0052】 藉由熟知方法，諸如對掌性氣相層析法、對掌性相高效液相層析法，使化合物結晶成對掌性鹽錯合物，或在對掌性溶劑中使化合物結晶，對映異構及非對映異構混合物可分解為其組分對映異構體或立體異構體。藉由熟知不對稱合成方法，對映異構體及非對映異構體亦可自非對映異構性或對映異構性純中間物、試劑及催化劑得到。

【0053】 實驗部分中之「峰 1」或「第一溶離異構體」係指自層析分離/純化得到的預期反應產物化合物，其相比於來自相同前述反應之第二既定反應產物化合物更早溶離。第二預期產物化合物稱為「峰 2」或「第二溶離異構體」。

【0054】 當藉由指示單一對映異構體之名稱或結構表示化合物時，除非另外指明，否則化合物為至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 光學純（亦稱作「對映異構性純」）。光學純度為混合物中經命名或經描繪對映異構體之重量除以混合物中兩種對映異構體之總重量。

【0055】 當藉由結構命名或描繪所揭示化合物之立體化學，且經命名或經

描繪結構涵蓋超過一個立體異構體（例如，作為非對映異構對）時，應理解，除非另外指明，否則包括所涵蓋立體異構體或所涵蓋立體異構體之任何混合物中之一者。進一步理解經命名或描繪立體異構體之立體異構純度至少 60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、99 重量%或 99.9 重量%。藉由將該名稱或結構涵蓋之立體異構體之混合物的總重量除以所有立體異構體之混合物的總重量來確定在此狀況下之立體異構純度。

【0056】 使用

【0057】 本揭示案之化合物為 MAP4K1 抑制劑。使用詞語「抑制劑」意謂化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制 MAP4K1 之活性。本文之「抑制」意謂與不存在抑制劑之情況下的酶活性相比目標酶之活性降低。在一些替代方案中，術語「抑制」意謂 MAP4K1 活性降低至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 50%、至少 60%、至少 79%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在其他替代方案中，抑制意謂 MAP4K1 活性降低 5%至 25%、25%至 50%、50%至 70%、75%至 100%。在一些實施例中，抑制意謂 MAP4K1 活性降低約 95%至 100%，例如活性降低 95%、96%、97%、98%、99%或 100%。此類降低可使用熟習此項技術者可識別的多種技術量測，包括活體外激酶分析法。

【0058】 本揭示案之化合物為選擇性 MAP4K1 抑制劑。如本文所用，「選擇性 MAP4K1 抑制劑」係指相對於其他目標能夠選擇性地抑制 MAP4K1 激酶的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。更特定言之，選擇性 MAP4K1 抑制劑相對於另一種激酶能夠選擇性地抑制 MAP4K1。選擇性 MAP4K1 抑制劑具有經由與目標直接或間接相互作用相對於偏離目標信號傳導活性選擇性地降低目標信號傳導活性之能力。相比於非選擇性化合物或鹽，用化合物或其醫藥學上可接受之鹽選擇性地靶向 MAP4K1 之能力提供了關於改進效力、降低偏離目標活性及增加臨床成功機率方面的優勢。選擇性地抑制 MAP4K1 之 MAP4K1 抑制劑可具有相

對於另一種激酶至少 2 倍的活性（例如至少 10 倍；至少 15 倍；至少 20 倍；至少 30 倍；至少 40 倍選擇性；至少 50 倍；至少 60 倍；至少 70 倍；至少 80 倍；至少 90 倍；至少 100 倍；至少 125 倍；至少 150 倍；至少 175 倍；或至少 200 倍。在一些替代方案中，選擇性 MAP4K1 抑制劑表現出對另一種激酶（例如 LCK 及 MAP4K 家族成員（MAP4K4（HGK）及 MAP4K3（GLK））至少 15 倍選擇性。在一些替代方案中，選擇性 MAP4K1 抑制劑對 EGFR 及 L858R/T790M EGFR 具有選擇性。在一些替代方案中，本揭示案之選擇性 MAP4K1 抑制劑對 BTK 具有選擇性。在一些替代方案中，本揭示案之選擇性 MAP4K1 抑制劑對 JNK 具有選擇性。

【0059】本揭示案提供用以調節（例如抑制）有需要之患者之 MAP4K1 活性的方法，該方法包含向該患者投與本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療性投與，以增強、刺激及/或增加有需要之患者，例如癌症患者或患有病毒感染之患者的免疫性。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少、抑制或以其他方式減少 pSLP76。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療性投與，以相對於投與之前增強 T 細胞之活化、激活、遷移、增殖、存活及細胞溶解活性中之至少一者。在某些態樣中，T 細胞活化之特徵為相對於投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，由 T 細胞產生之 IL-2、IFN- γ 或顆粒酶 B 的含量增加。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療性投與，以誘導細胞週期或細胞存活率之變化。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於改進 T 效應細胞之功能。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於抑制 T 調節細胞之抑制作用或改善對包括腺苷及 PGE2 之免疫抑制因子的 T 細胞反應。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於增加

CD8+腫瘤浸潤性淋巴細胞 (TIL) 之頻率。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於增強 CD8+/Treg 比率。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於增強細胞介素。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於增強細胞介素而對 IL-6 無影響。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽間接抑制癌細胞生長。在一些情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於對腫瘤或病毒引發免疫反應 (亦即疫苗) 以增強或產生抗病毒/抗腫瘤免疫。在一種情況下，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於增強或增大對疫苗 (諸如癌症疫苗或個人化癌症疫苗 (PCV)) 或 CAR-T 細胞療法之反應。

【0060】 治療 MAP4K1 依賴性疾病或病症之方法可包括向有需要之患者投與治療有效量之本文所提供的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，MAP4K1 依賴性疾病或病症為癌症。術語「癌症」涵蓋所有形式之癌症，包括 (但不限於) 所有形式之癌瘤、黑色素瘤、母細胞瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病。在一些實施例中，癌症包括轉移性形式。另外，本揭示案包括難治性或復發性惡性病，其生長可使用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來抑制。對於本文描述之用途，本揭示案之化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與其他治療劑組合使用。

【0061】 在一些實施例中，在停止治療之後，治療引起個體中之持續反應。「持續反應」係指在停止處理之後，對降低腫瘤生長之持續作用。舉例而言，與投與階段開始時之尺寸相比，腫瘤尺寸可保持相同或減小。在一些實施例中，持續反應之持續時間長度至少與治療持續時間相同，為治療持續時間之至少 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍。

【0062】 本文所揭示之治療方法可引起部分或完全反應。如本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有目標病變消失；「部分反應」或「PR」係指目標病

變之最長直徑的總和（SLD）減小至少 30%，以基線 SLD 作為參考；及「穩定疾病」或「SD」係指目標病變既未充分收縮具有 PR 資格，亦未充分增加到具有 PD 資格，以治療開始時之最小 SLD 作為參考。如本文所用，「整體反應率」（ORR）係指完全反應（CR）率與部分反應（PR）率之總和。

【0063】 本文所揭示之治療方法可引起投與選擇性 MAP4K1 抑制劑之個體的無進展存活期及總存活期增加。如本文所用，「無進展存活期」（PFS）係指治療期間及治療後之時間長度，其間所治療之疾病（例如，癌症）未惡化。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定疾病之時間量。

【0064】 如本文所用，「總存活期」係指可能在特定持續時間之後存活之組中個體的百分比。

【0065】 在一些實施例中，可用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的癌症包括大腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、膀胱癌、胃癌、肝癌、胃癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病、尿道上皮癌、梅克爾細胞癌、胃食道連接部腺癌（gastroesophageal junction carcinoma）、食道鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌及黑素瘤。

【0066】 在一些實施例中，可用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的癌症包括大腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、膀胱癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑素瘤。

【0067】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的癌症包括（但不限於）實體腫瘤，包括前列腺癌、大腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、腦癌及膀胱癌及血液癌，包括淋巴瘤、白血病（慢性及急性形式），諸如 ALL、AML、CLL、CML、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL），

包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤，及骨髓增生性疾病。

【0068】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療的疾病及適應症包括（但不限於）血液癌、肉瘤、呼吸道癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症及皮膚癌。

【0069】 例示性血液癌包括例如淋巴瘤及白血病，諸如 ALL、AML、急性骨髓性白血病（APL）、CLL、CML、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤（NHL），包含原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤（PMBCL）、復發性或難治性 NHL、復發性濾泡及原發性 CNS 淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生疾病，其包括原發性骨髓纖維化（PMF）、真性紅血球增多症（PV）、原發性血小板增多症（ET）、骨髓發育不良症候群（MDS）、T 細胞急性淋巴母細胞淋巴瘤（T-ALL）、多發性骨髓瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's Macroglobulinemia）、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓樣淋巴瘤及勃氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）。

【0070】 例示性肉瘤包括例如軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤、軟組織肉瘤及畸胎瘤。

【0071】 例示性呼吸道癌包括例如肺癌，諸如非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、表皮樣癌、支氣管癌（包括鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞）、腺癌、肺泡（細支氣管）癌瘤、支氣管腺瘤、軟骨瘤狀錯構瘤、間皮瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0072】 例示性胃腸癌包括例如食道之癌症，包括鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤及淋巴瘤；胃之癌症，包括癌瘤、淋巴瘤及平滑肌肉瘤；胰臟之癌症，

包括導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌及血管活性腸肽瘤；小腸之癌症，包括腺癌、淋巴瘤、類癌、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤及纖維瘤；大腸之癌症，包括腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤及平滑肌瘤；大腸之癌症；及膽囊之癌症，包括腺癌；以及腸型及彌漫型胃腺癌、直腸癌、常見腺瘤性息肉癌瘤及遺傳性非息肉大腸直腸癌。

【0073】 例示性泌尿生殖道癌症包括例如腎臟之癌症，包括腺癌、威爾姆斯瘤[腎母細胞瘤]、腎細胞癌、尿道上皮癌、近腎小球細胞腫瘤（腎素瘤）、血管肌瘤、腎嗜酸性腺瘤、貝里尼導管癌（Bellin duct carcinoma）、腎臟透明細胞肉瘤及中胚層性腎瘤；腎上腺之癌症；腎盂之癌症；膀胱之癌症，包括移行細胞癌、鱗狀細胞癌、腺癌、肉瘤及小細胞癌；尿道之癌症，包括鱗狀細胞癌、移行細胞癌及腺癌；前列腺之癌症，包括腺癌、肉瘤及癌瘤；睪丸之癌症，包括精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤及脂肪瘤；陽莖之癌症；及胰臟之癌症。

【0074】 例示性肝癌包括例如肝癌，包括肝細胞癌、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、膽道癌及血管瘤。

【0075】 例示性骨癌包括例如成骨肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤（包括網狀細胞肉瘤、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤）、骨軟骨瘤（包括骨軟骨外生骨疣、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤）、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤。

【0076】 例示性神經系統癌包括例如頭骨之癌症，包括骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤及變形性骨炎；腦膜之癌症，包括脊膜瘤、脊膜肉瘤及神經膠質過多；大腦之癌症，包括星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤（松果體瘤）、神經外胚層腫瘤、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤、腦幹及下丘腦神經膠

質瘤；及脊髓之癌症，包括神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤及肉瘤；以及神經母細胞瘤及小腦發育不良性節細胞瘤（Lhermitte-Duclos disease）。

【0077】 例示性婦科癌症包括例如子宮之癌症，包括子宮內膜癌；子宮頸之癌症，包括子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良、鱗狀細胞癌、腺癌、腺鱗癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤、玻璃樣細胞癌及乳頭狀腺癌；卵巢之癌症，包括卵巢癌（漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤、子宮內膜腫瘤）、濾泡膜細胞瘤、支持間質細胞瘤（Sertoli-Leydig cell tumor）、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤及卵巢男胚瘤；外陰之癌症（鱗狀細胞癌、上皮內癌瘤、腺癌、纖維肉瘤及黑素瘤；陰道之癌症，包括透明細胞癌、鱗狀細胞癌及葡萄樣肉瘤（胚胎性橫紋肌肉瘤）；陰唇之癌症；及輸卵管之癌症。

【0078】 例示性皮膚癌包括黑素瘤、皮脂腺癌瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、梅克爾細胞皮膚癌（Merkel cell skin cancer）、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。

【0079】 乳癌之實例包括例如 ER+/HER2-乳癌、三陰性乳癌（TNBC）、侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

【0080】 例示性頭頸癌包括例如神經膠母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、咽喉癌，包括口咽癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌及鼻竇癌、唾液腺癌、口腔癌、眼癌、聽神經瘤、垂體腺瘤、咽喉及甲狀腺癌（髓及乳頭狀）及副甲狀腺癌。

【0081】 其他癌症包括例如汗腺癌、脊軸腫瘤、胸癌、鎌狀細胞貧血及環境誘發之癌症，包括由石棉誘導之彼等癌症。

【0082】 在一些情況下，MAP4K1 依賴性疾病或病症為病毒感染，諸如由以下引起之感染：B 型肝炎病毒（HBV）、C 型肝炎病毒（HCV）、人類乳頭狀瘤病毒（HPV）、巨細胞病毒（CMV）、單純疱疹病毒（HSV）、埃-巴二氏病

毒（EBV）、水痘帶狀疱疹病毒、科沙奇病毒及人類免疫不全病毒（HIV）。

聯合療法

【0083】 本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以單一醫藥劑形式或與用於治療癌症之一或多種其他抗癌劑組合投與，其中該組合不會引起不可接受之副作用。在一些實施例中，其他抗癌劑為免疫-腫瘤學藥劑、作為酶/蛋白質/受體抑制劑之抗癌劑、輻射或化學療法。

【0084】 本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用免疫-腫瘤學藥劑共調配。免疫-腫瘤學藥劑包括例如小分子藥物、抗體或其他生物製劑或小分子。生物免疫-腫瘤學藥劑之實例包括（但不限於）癌症疫苗、抗體及細胞激素。在一個態樣中，抗體為單株抗體。在另一態樣中，單株抗體為人類化抗體或人類抗體。在另一態樣中，抗體為雙特異性抗體。

【0085】 在一個態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為（i）刺激（包括共刺激）受體之促效劑或（ii）T 細胞上抑制（包括共抑制）信號之拮抗劑，其兩者均導致抗原特異性 T 細胞反應擴大（常常稱為免疫檢查點調控子）。

【0086】 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族（IgSF）成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體的一個重要家族為 B7 家族，其包括 B7-1、B7-2、B7-H1（PD-L1）、B7-DC（PD-L2）、B7-H2（ICOS-L）、B7-H3、B7-H4、B7-H5（VISTA）及 B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合至同源 TNF 受體家族成員之分子之 TNF 家族，其包括 CD40 及 CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137（4-1BB）、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、

LT R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0087】在一個態樣中，T 細胞反應可藉由本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下中之一或多者的組合來刺激：(i) 抑制 T 細胞活化之蛋白質（例如免疫檢查點抑制劑）之拮抗劑，諸如 CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素 9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素 -1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1 及 TIM-4，及(ii) 刺激 T 細胞活化之蛋白質的促效劑，諸如 B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3 及 CD28H。

【0088】可與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合用於治療癌症之其他藥劑包括 NK 細胞上之抑制受體的拮抗劑或 NK 細胞上之活化受體的促效劑。舉例而言，本揭示案之化合物可與 KIR 之拮抗劑，諸如利瑞路單抗（lirilumab）組合。

【0089】用於組合療法之又其他藥劑包括抑制或耗乏巨噬細胞或單核細胞之藥劑，包括（但不限於）CSF-1R 拮抗劑，諸如 CSF-1R 拮抗劑抗體，包括 RG7155 或 FPA-008

【0090】在另一態樣中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下中之一或多者使用：促效藥劑，其接合正向共刺激受體；阻斷劑，其經由抑制受體減弱信號傳導；拮抗劑；及一或多種藥劑，其全身性增加抗腫瘤 T 細胞之頻率；藥劑，其克服腫瘤微環境內之不同免疫抑制路徑（例如，阻斷抑制性受體接合（例如，PD-L1/PD-1 相互作用），消耗或抑制 Treg（例如，使用抗 CD25 單株抗體（例如，達利珠單抗）或藉由離體抗 CD25 珠粒消耗），抑制代謝酶（諸如 IDO），或反轉/防止 T 細胞無反應性或耗竭）；及藥劑，其在腫瘤位點處觸發先天性免疫活化及/或發炎。

【0091】 在一些實施例中，免疫-腫瘤學藥劑為 CTLA-4 拮抗劑，諸如拮抗 CTLA-4 抗體。適合之 CTLA-4 抗體包括例如 YERVOY（伊匹單抗）或曲美單抗（tremelimumab）。在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 PD-1 拮抗劑，諸如拮抗 PD-1 抗體。適合之 PD-1 抗體包括例如 OPDIVO（尼沃單抗）、KEYTRUDA（派立珠單抗）或 MEDI-0680（AMP-514；WO2012/145493）。免疫-腫瘤學藥劑亦可包括皮立珠單抗（CT-011），儘管已經質疑其對於 PD-1 結合之特異性。靶向 PD-1 受體之另一方法為由 PD-L2（B7-DC）之細胞外域與 IgG1 之 Fc 部分融合而構成之重組蛋白質，其被稱作 AMP-224。

【0092】 在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 PD-L1 拮抗劑，諸如拮抗 PD-L1 抗體。適合之 PD-L1 抗體包括例如 TECENTRIQ（阿特珠單抗）（RG7446；WO2010/077634）、德瓦魯單抗（durvalumab）（MEDI4736）、BMS-936559（WO2007/005874）及 MSB0010718C（WO2013/79174）。

【0093】 在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 LAG-3 拮抗劑，諸如拮抗 LAG-3 抗體。適合之 LAG3 抗體包括例如 BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）或 IMP-731 或 IMP-321（WO08/132601、WO09/44273）。

【0094】 在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 CD137（4-1BB）促效劑，諸如促效 CD137 抗體。適合之 CD137 抗體包括例如優瑞路單抗（urelumab）及 PF-05082566（WO12/32433）。

【0095】 在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 GITR 促效劑，諸如促效 GITR 抗體。適合之 GITR 抗體包括例如 BMS-986153、BMS-986156、TRX-518（WO06/105021、WO09/009116）及 MK-4166（WO11/028683）。

【0096】 在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 IDO 拮抗劑。適合之 IDO 拮抗劑包括例如 INCB-024360（WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642）、因多莫得（indoximod）或 NLG-919（WO09/73620、WO09/1156652、

WO11/56652、W012/142237)。

【0097】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 OX40 促效劑，諸如促效 OX40 抗體。適合之 OX40 抗體包括例如 MEDI-6383 或 MEDI-6469。在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 OX40L 拮抗劑，諸如拮抗 OX40 抗體。適合之 OX40L 拮抗劑包括例如 RG-7888 (WO06/029879)。

【0098】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 CD40 促效劑，諸如促效 CD40 抗體。在另一實施例中，免疫-腫瘤學藥劑為 CD40 拮抗劑，諸如拮抗 CD40 抗體。適合的 CD40 抗體包括例如魯卡木單抗 (lucatumumab) 或達西珠單抗 (dacetuzumab)。

【0099】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 CD27 促效劑，諸如促效 CD27 抗體。適合之 CD27 抗體包括例如瓦里木單抗 (varlilumab)。

【0100】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為 MGA271 (針對 B7H3) (WO11/109400)。

【0101】本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與作為酶/蛋白質/受體抑制劑之抗癌劑 (在其調節活性之目標中展現出不同的偏好) 組合使用以治療此類病狀。靶向超過一種信號傳導路徑 (或超過一種涉及指定信號傳導路徑之生物分子) 可降低細胞群體中產生之耐藥性的可能性，及/或降低治療之毒性。

【0102】本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療癌症之其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合使用。舉例而言，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療癌症之以下激酶的抑制劑組合：Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βPv、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFotR、PDGFpR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、

TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。

【0103】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療癌症之以下抑制劑組合。可與本揭示案之化合物組合以用於治療癌症之抑制劑的非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如非索替尼(fisogatinib)、AZD4547、BAY 1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JJ-42756493、Debiol347、INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib) 或伊他替尼(itacitinib) INCB39110)、IDO 抑制劑(例如艾帕斯塔(epacadostat) 及 NLG919)、LSD1 抑制劑(例如 GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如 INCB50797 及 INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑杜韋利西布(eganelisib) 或 PI3K- δ/γ 選擇性抑制劑伊格納利布(duvelisib))、CSF1R 抑制劑(例如 PLX3397 及 LY3022855)、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑(諸如 Avastin (貝伐單抗(bevacizumab)))、介白素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 及 INCB57643) 以及腺苷受體拮抗劑或其組合。HDAC 之抑制劑，諸如帕比諾他(panobinostat) 及伏立諾他(vorinostat) 可與本揭示案之化合物組合。c-Met 之抑制劑，諸如奧納珠單抗(onartumzumab)、替萬提尼(tivantinib) 及卡馬替尼(capmatinib) (INC-280) 與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。BTK 之抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib) 可與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。mTOR 之抑制劑(諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus) 及依維莫司(everolimus)) 可與本揭

示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。Raf 之抑制劑，諸如維羅非尼 (vemurafenib) 及達拉非尼 (dabrafenib) 可與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。MEK 之抑制劑，諸如曲美替尼 (trametinib)、司美替尼 (selumetinib) 及 GDC-0973 可與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。KIT 之抑制劑，包括阿瓦替尼 (avapritinib)、伊馬替尼 (imatinib)、舒尼替尼 (sunitinib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、瑞普替尼 (ripritinib) (DCC2618)、PLX9486、PLX3397、克諾拉尼 (crenolanib)、CDX-0158、CDX-0159。RET 之抑制劑，包括普拉替尼 (pralsetinib)、塞爾帕替尼 (selperctinib)、艾樂替尼 (alectinib)、樂伐替尼 (levatinib)、卡博替尼 (cabozantinib)、BOS172738 (DS-5010)、SL-1001、TPX-0046、西特拉瓦替尼 (sitravatinib) (MGCD516) 及 RXDX-105。Hsp90 (例如坦螺旋黴素 (tanespimycin))、週期素依賴性激酶 (例如帕泊昔布 (palbociclib))、PARP (例如奧拉帕尼 (olaparib)) 及 Pim 激酶 (LGH447、INCB053914 及 SGI-1776) 之抑制劑亦可與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。

【0104】本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療癌症之藥劑組合使用。在一些實施例中，藥劑為烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑之實例包括苯達莫司汀 (bendamustine)、氮芥、伸乙基亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯、尿嘧啶氮芥、氮芥、環磷醯胺 (CYTOXAN)、異環磷醯胺 (ifosfamide)、美法侖 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、哌泊溴烷 (pipobroman)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安 (busulfan)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、鏈脲黴素 (streptozocin)、達卡巴嗪 (dacarbazine) 及替莫唑胺 (temozolomide)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松 (dexamethasone, DEX)。

【0105】 本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種抗癌藥，諸如化學治療劑組合投與。實例化學治療劑包括以下中之任一者：阿巴瑞克 (abarelix)、阿比特龍 (abiraterone)、阿法替尼 (afatinib)、阿柏西普 (aflibercept)、阿地介白素 (aldesleukin)、阿侖單抗 (alemtuzumab)、亞利崔托寧 (alitretinoin)、別嘌呤醇 (allopurinol)、六甲蜜胺 (altretamine)、阿那曲唑 (anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶 (asparaginase)、阿西替尼 (axitinib)、阿紮胞苷 (azacitidine)、貝伐單抗、貝瑟羅汀 (bexarotene)、巴瑞替尼、比卡魯胺 (bicalutamide)、博萊黴素 (bleomycin)、硼替佐米 (bortezomib)、硼替佐米、布立尼布 (brivanib)、布帕昔布 (buparlisib)、靜脈內白消安、口服白消安、卡普甾酮 (calusterone)、卡培他濱 (capecitabine)、卡莫司汀、西地尼布 (cediranib)、西妥昔單抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥、克拉屈濱 (cladribine)、氯法拉濱 (clofarabine)、克卓替尼 (crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷 (cytarabine)、達卡巴嗪、達可替尼 (dacomitinib)、更生黴素 (dactinomycin)、達肝素鈉 (dalteparin sodium)、達沙替尼 (dasatinib)、更生黴素、道諾黴素 (daunorubicin)、地西他濱 (decitabine)、地加瑞克 (degarelix)、地尼介白素 (denileukin)、地尼介白素毒物連接物、去氧助間型黴素 (deoxycoformycin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西他賽 (docetaxel)、阿黴素 (doxorubicin)、著洛薩芬 (droloxafine)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、艾庫組單抗 (eculizumab)、恩雜魯胺 (enzalutamide)、表葉毒 (epidophyllotoxin)、表柔比星 (epirubicin)、埃羅替尼 (erlotinib)、雌莫司汀 (estramustine)、磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦 (exemestane)、檸檬酸芬太尼、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷 (floxuridine)、氟達拉賓 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟他胺 (flutamide)、氟維司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他濱 (gemcitabine)、吉妥單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林

(goserelin acetate)、醋酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、艾代拉里斯(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光神黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、諾維本(navelbene)、萊西單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、諾非單抗(nofetumomab)、戈舍瑞林(oserelin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、派非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、皮拉昔布(pilaralisib)、哌泊溴烷、普卡黴素(plicamycin)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、普納替尼(ponatinib)、普賴松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈非尼、瑞洛薩芬(reloxafine)、利妥昔單抗(rituximab)、魯索替尼、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、喃氟啶(tegafur)、替莫唑胺、替尼泊甙(teniposide)、辜內酯(testolactone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、伐柔比星(valrubicin)、

凡德他尼 (vandetanib)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、伏立諾他及唑來膦酸鹽 (zoledronate)。

【0106】其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗 (赫賽汀 (Herceptin))。

【0107】本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以單一醫藥劑形式或與一或多種其他抗癌劑組合投與，其中該組合不會引起不可接受之副作用。慢性病毒感染包括 (但不限於) 由以下引起之疾病：C 型肝炎病毒 (HCV)、人類乳頭狀瘤病毒 (HPV)、巨細胞病毒 (CMV)、單純疱疹病毒 (HSV)、埃-巴二氏病毒 (EBV)、水痘帶狀疱疹病毒、科沙奇病毒、人類免疫不全病毒 (HIV)。寄生蟲感染 (例如瘧疾) 亦可藉由上文方法來治療，其中視情況添加已知治療寄生蟲病狀之化合物來代替抗病毒劑。

【0108】預期與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的適合之抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑 (NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑 (NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0109】適合之 NRTI 的實例包括齊多夫定 (zidovudine) (AZT)；地達諾新 (didanosine) (ddI)；紮西他濱 (zalcitabine) (ddC)；司他夫定 (stavudine) (d4T)；拉米夫定 (lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋 (abacavir) (1592U89)；阿德福韋二吡呋酯 (adefovir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋 (lobucavir) (BMS-180194)；BCH-I0652；安卓西他賓 (emtricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (亦稱為 β -L-D4C 且命名為 β -L-2',3'-二脫氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD ((-)- β -D-2,6-二胺-嘌呤二氧雜環戊烷)；及洛德諾新 (lodenosine) (FddA)。典型的適合之 NNRTI 包括奈韋拉平 (nevirapine) (BI-RG-587)；地拉韋啉 (delaviradine) (BHAP, U-90152)；依法韋侖 (efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；及

(+)-四環香豆素 A (NSC-675451) 及 B。典型的適合之蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋 (saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋 (ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋 (indinavir) (MK-639)；奈非那韋 (nelfinavir) (AG-1343)；安普那韋 (amprenavir) (141W94)；拉西那韋 (lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1549。其他抗病毒劑包括脛基脲、病毒唑 (ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地 (pentafuside) 及 Yissum 項目第 11607 號。

【0110】 當向患者投與超過一種醫藥劑時，其可同時、單獨、依序或以組合形式（例如針對超過兩種藥劑）投與。舉例而言，當與另一抗癌劑或抗病毒劑一起投與時，所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在相同醫藥調配物中同時投與或在單獨醫藥調配物中同時投與。或者，當與另一抗癌劑或抗病毒劑一起投與時，所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在單獨時間投與，其取決於另一抗癌劑或抗病毒劑之給藥需求。

【0111】 揭示包括一或多種本文所提供之化合物（諸如式 I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A) 及 X 之化合物）或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物且通常至少一種額外物質，諸如賦形劑、除本揭示案之彼等以外的已知治療劑及其組合。在一些實施例中，所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與已知具有靶向上文所列之疾病或病症的有益活性之其他藥劑組合使用。舉例而言，所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與一或多種抗癌劑或抗病毒劑及此等化合物之醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0112】 如本文所用，術語「投與 (administer/administering/administration)」及其類似術語係指可用以實現將組合物遞送至所需生物作用位點之方法。此等方法包括（但不限於）關節內（於關節中）、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、皮內、腹膜內、皮下、經口、體表、鞘內、吸入、經皮、直腸及其類似方法。可與本文描述之試劑及方法一起採用之投藥技術見於（例如）：Goodman 及 Gilman, 《治

療學的藥理學基礎（The Pharmacological Basis of Therapeutics）》，當前版；Pergamon; 及 Remington 之《藥物科學（Pharmaceutical Sciences）》（當前版）、Mack Publishing Co., Easton, Pa。

【0113】「個體」為哺乳動物，較佳為人類，但亦可為需要獸醫治療之動物，例如伴侶動物（例如，狗、貓及其類似動物）、農畜（例如，牛、羊、豬、馬及其類似動物）及實驗室動物（例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物）。

【0114】為了向個體提供「有效量」而投與之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的確切量依賴於投藥模式、疾病或病狀之類型及嚴重度，以及個體之特徵，諸如一般健康、年齡、性別、體重及耐藥性。熟習此項技術者將能夠依據此等及其他因素確定適當的劑量。當與其他治療劑組合投與時，例如當與抗癌劑或抗病毒劑組合投與時，任何額外治療劑（等）之「有效量」將視所用藥物類型而定。經批准之治療劑的適合劑量為已知的，且熟習此項技術者可遵循（例如）文獻中報導及《醫師手冊（Physician's Desk Reference）》（第 57 版，2003）中推薦之劑量，根據個體之病狀、所治療病狀之類型及所用之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量來調整該等劑量。

【0115】術語「有效量」意謂當向個體投與時產生有利或所需結果（包括臨床結果）的量，例如相比於對照，抑制、遏止或減輕個體所治療之病狀之症狀。舉例而言，治療有效量可以單位劑型（例如 0.1 mg 至約 50 g/天，或者 1 mg 至約 5 公克/天；且在另一替代方案中為 10 mg 至 1 公克/天）給出。

【0116】考慮個例之細節（例如，個體、疾病、所涉及之疾病狀態、特定治療及治療是否為預防性的），主治臨床醫師將選擇特定投與模式及給藥方案。治療可涉及在幾天至數月或甚至數年之一時段內每日或多日或少於每日（諸如每週或每月等）給藥。

【0117】將本揭示案之醫藥組合物調配成與其預期投與途徑相容。在一實

施例中，組合物係根據常規程序調配為適合於靜脈內、皮下、肌肉內、口服、鼻內或局部向人類投與之醫藥組合物。在較佳實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內投與。

【0118】「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於活性劑之調配及/或向個體投與及/或由個體吸收且可包括於本揭示案之組合物中而不對個體造成顯著不良毒理學影響之物質。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理鹽水溶液、乳酸林格氏液（lactated Ringer's）、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑、鹽溶液（諸如林格氏溶液）、醇、油、明膠、諸如乳糖之碳水化合物、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙基吡咯啉及色素以及其類似者。此類製劑可為滅菌的且視需要與諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及其類似物之助劑混合，該等助劑不與本文所提供之化合物有害地反應或干擾本文所提供之化合物的活性。一般熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑適合於與所揭示化合物一起使用。

通用合成方法及中間物

【0119】 本揭示案之化合物（包括其鹽及 N-氧化物）可使用一般熟習此項技術者已知之有機合成技術及/或參考下文所示之流程及合成實例來製備。以下流程為意欲提供與製備本揭示案之化合物有關之一般指導的合成方案。熟習此項技術者將理解，可使用有機化學之常識修改或最佳化流程中所示的製劑，以製備各種本揭示案之化合物。

【0120】 用於製備本揭示案之化合物的反應可在適合之溶劑中進行，該等溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合溶劑在進行反應之溫度，例如可在溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度範圍內之溫度下，實質上可不與起始物質（反應

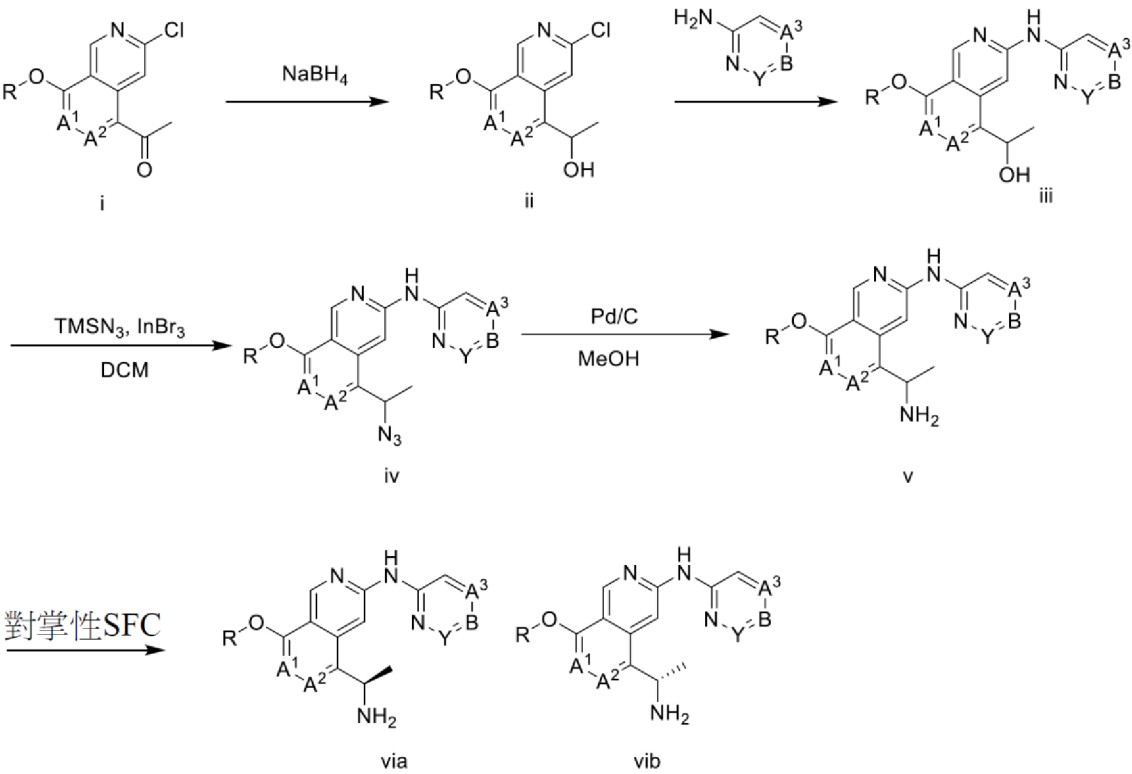
物)、中間物或產物反應。給定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適合於特定反應步驟之溶劑可由熟習此項技術者選擇。

【0121】 本揭示案之化合物的製備可涉及各種化學基團之保護及保護基去除。所屬技術領域中具有通常知識者可容易地確定對保護及去保護之需求以及適當保護基之選擇。保護基之化學作用可見於例如 Wuts 及 Greene,《有機合成中的保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 》, 第 5 版, John Wiley & Sons: New Jersey, (2014), 其以全文引用之方式併入本文中。

【0122】 反應可根據此項技術中已知的任何適合方法來進行監測。舉例而言，產物形成可藉由光譜手段(諸如核磁共振(NMR)光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外(IR)光譜法、分光光度法(例如 UV-可見光)、質譜(MS))或藉由層析方法(諸如高效液相層析(HPLC)或薄層層析(TLC))來監測。

【0123】

流程 1



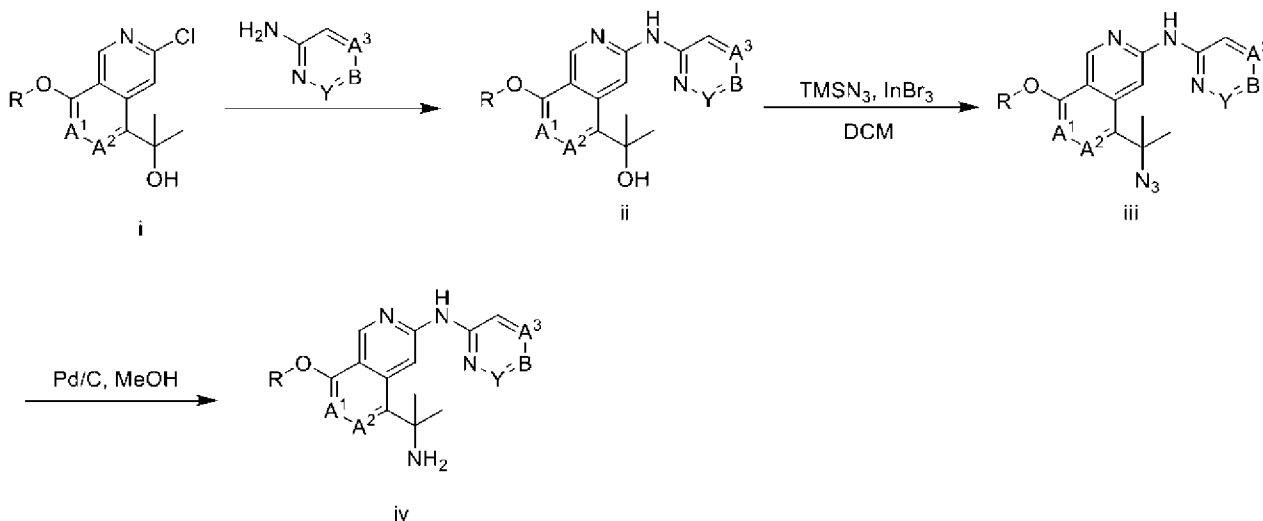
【0124】 流程 1 展示了用於製備式 **via** 及 **vib** 之化合物的合成方案。

【0125】 在流程 1 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R^6 。

【0126】 8-烷氧基-2,7-噻啉甲基酮 **i** (參見流程 3，其用於製備 **i**) 可用含硼氫化鈉之甲醇還原，得到 **ii**。醇 **ii** 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至苯胺，得到 **iii**。苯甲基醇 **iii** 可用含 $TMSN_3$ 及溴化銦之二氯甲烷處理，得到對應的疊氮化物中間物 **iv**。疊氮化物 **iv** 可在諸如 Pd 及 H_2 之典型氫化條件下還原，得到胺 **v**。外消旋胺 **v** 上之對掌性 SFC 可得到所需異構體 **via** 及 **vib** (任意指定)，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0127】

流程 2



【0128】 流程 2 展示了用於製備式 **iv** 之化合物的合成方案。

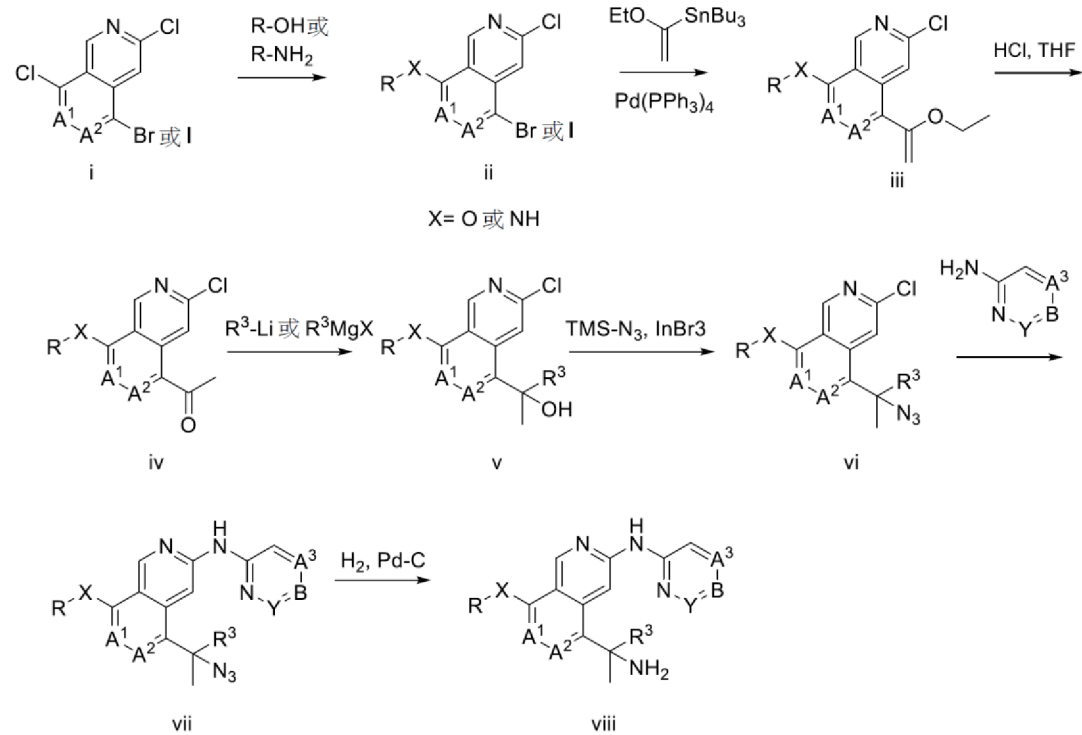
【0129】 在流程 2 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R^6 或 R^7 。流程 2 中之其他變項如關於本揭示案之實施例描述。

【0130】 經 8-烷氧基取代之 2,7-噻啉苯甲基醇中間物 **i** (參見流程 3，其用於製備 **i**) 可在 Pd 催化的偶合條件下與苯胺偶合，得到 **ii**。化合物 **ii** 可用含 $TMSN_3$ 及溴化銦之二氯甲烷處理，得到對應的疊氮化物中間物 **iii**。疊氮化物 **iii** 可在諸如 Pd 及 H_2 之典型氫化條件下還原，得到胺 **iv**，其為本文描述之 MAP4K1 抑制

劑的實例。

【0131】

流程 3



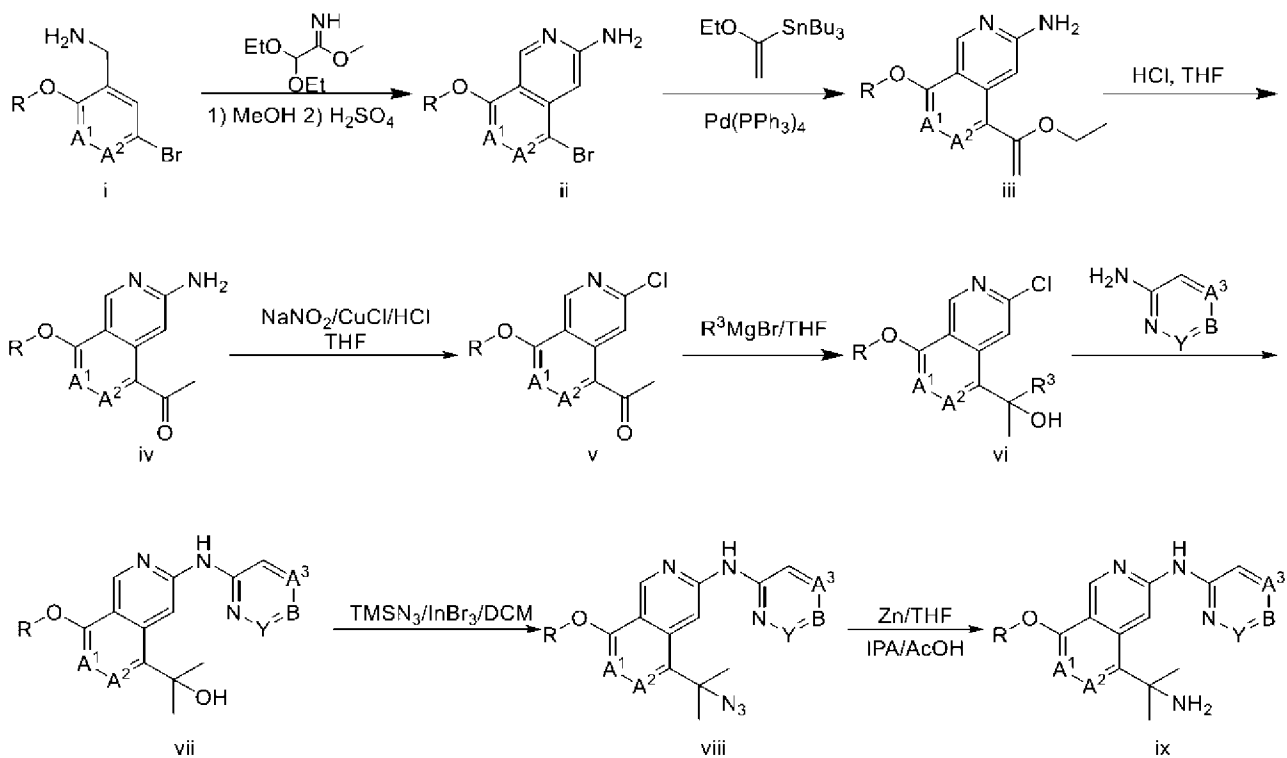
【0132】 流程 3 展示了用於製備式 viii 之化合物的合成方案。

【0133】 在流程 3 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R^6 或 R^7 且 X 為 O 或 N。其他變項如關於本揭示案之實施例描述。

【0134】 三鹵素中間物 i (參見常見中間物中之中間物 31，其用於合成中間物 i) 可用醇或胺處理，得到中間物 ii。可使中間物 ii 與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷進行施蒂勒偶合 (Stille coupling)，得到 iii。在酸性條件下，iii 可轉化成甲基酮 iv。後續添加烷基鋰或烷基溴化鎂可得到中間物 v。化合物 v 可用含 $TMSN_3$ 及溴化銦之二氯甲烷處理，得到對應的疊氮化物中間物 vi。疊氮化物 vi 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 vii。化合物 vii 可在諸如 Pd 及 H_2 之典型氫化條件下還原，得到胺 viii，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。可使用層析將最終胺 viii 分離成異構體。

【0135】

流程 4



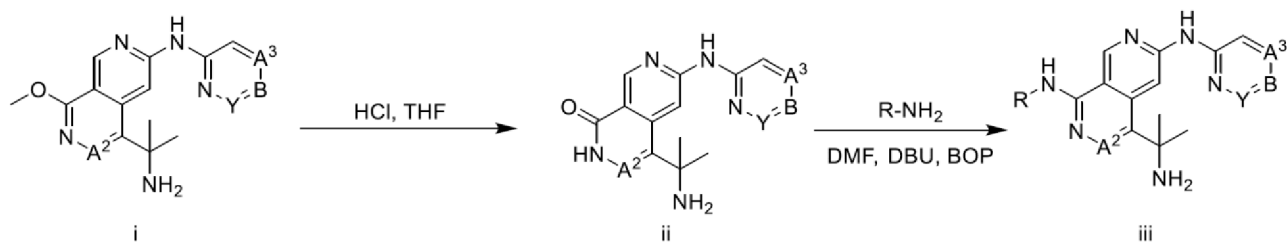
【0136】 流程 4 展示了用於製備式 ix 之化合物的合成方案。

【0137】 在流程 4 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R⁶。流程 4 中之其他變項如關於本揭示案之實施例描述。

【0138】 苯甲胺 i 可用 2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯縮合，得到 2-胺基喹啉中間物 ii。可使中間物 ii 與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷進行施蒂勒偶合，得到 iii。在酸性條件下，iii 可轉化成甲基酮 iv。可使用亞硝酸鈉及氯化亞銅使 2-胺基喹啉 iv 重氮化成 2-氯喹啉 v。後續添加烷基溴化鎂可得到中間物 vi。化合物 vi 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 vii。中間物 vii 可用含 TMSN₃ 及溴化銦之二氯甲烷處理，得到對應的疊氮化物中間物 viii。疊氮化物 viii 可在諸如 Pd 及 H₂ 之典型氫化條件下還原，得到胺 ix，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0139】

流程 5



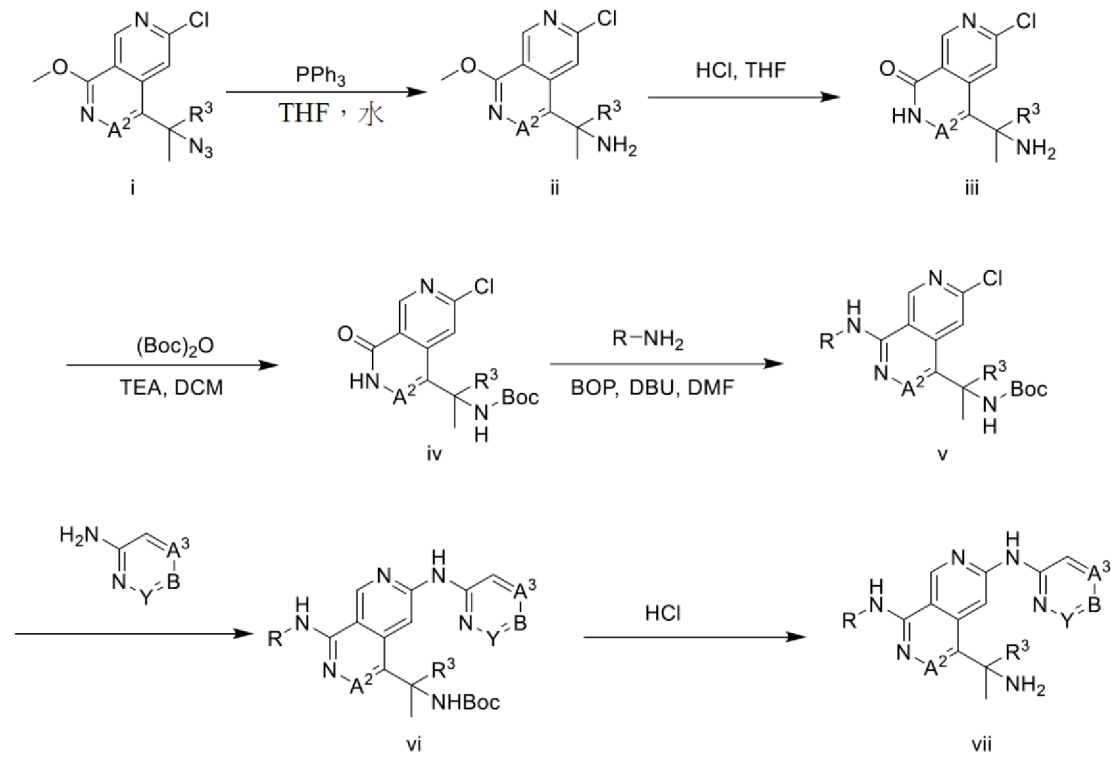
【0140】 流程 5 展示了用於製備式 iii 之化合物的合成方案。

【0141】 在流程 5 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R^7 。流程 5 中之其他變項如關於本揭示案之實施例描述。

【0142】 中間物 i（參見流程 3，其用於製備中間物 i）可在酸性條件下轉化為吡啶酮 ii。化合物 ii 可使用偶合劑諸如含 BOP 及 DBU 之 DMF 偶合至烷基胺，得到化合物 iii，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0143】

流程 6



【0144】 流程 6 展示了用於製備式 vii 之化合物的合成方案。

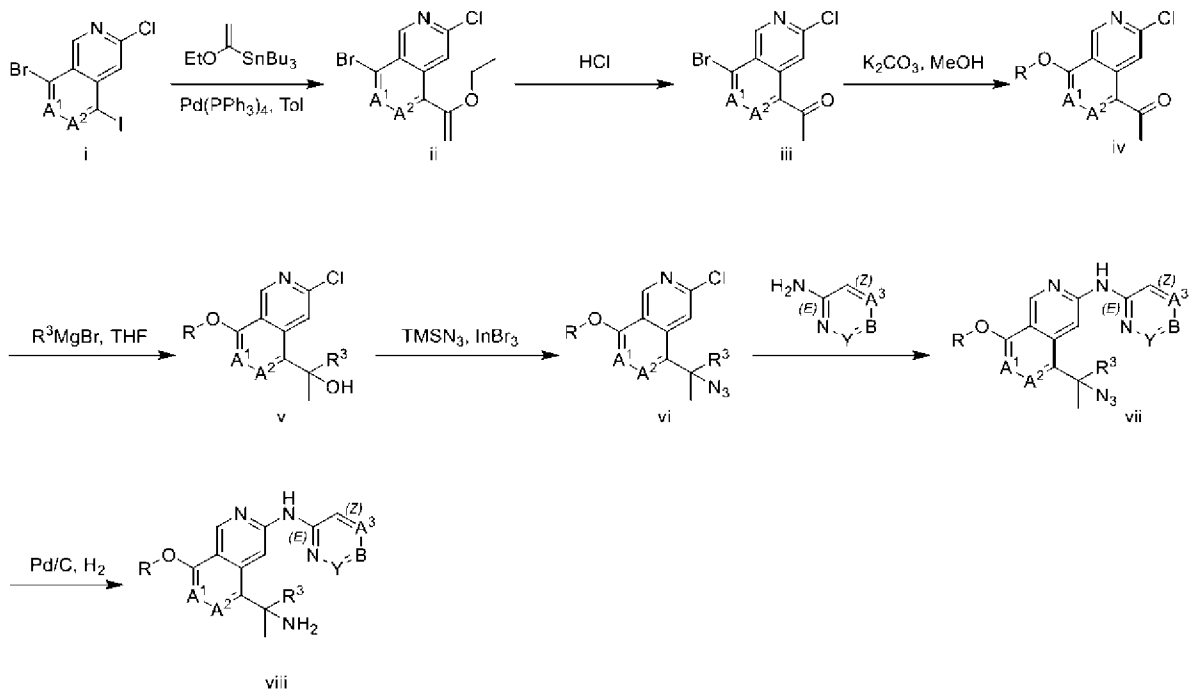
【0145】 在流程 6 中，R 之定義為如關於本揭示案之實施例描述之 R^7 。流

程 6 中之其他變項如關於本揭示案之實施例描述。

【0146】 中間物 i (參見流程 3, 其用於製備 i) 可在施陶丁格反應條件下使用三苯膦及水還原, 得到胺 ii。向吡啶酮 iii 之轉化可在酸性條件下進行。苯甲基胺之後續保護可用 Boc-酐及 TEA 進行, 得到中間物 iv。化合物 iv 可使用偶合劑含 BOP 之 DMF 偶合至烷基胺, 得到 v。化合物 v 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺, 得到 vi。Boc 基團可使用 HCl 或其他酸性條件去除保護基, 得到胺 vii, 其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0147】

流程 7



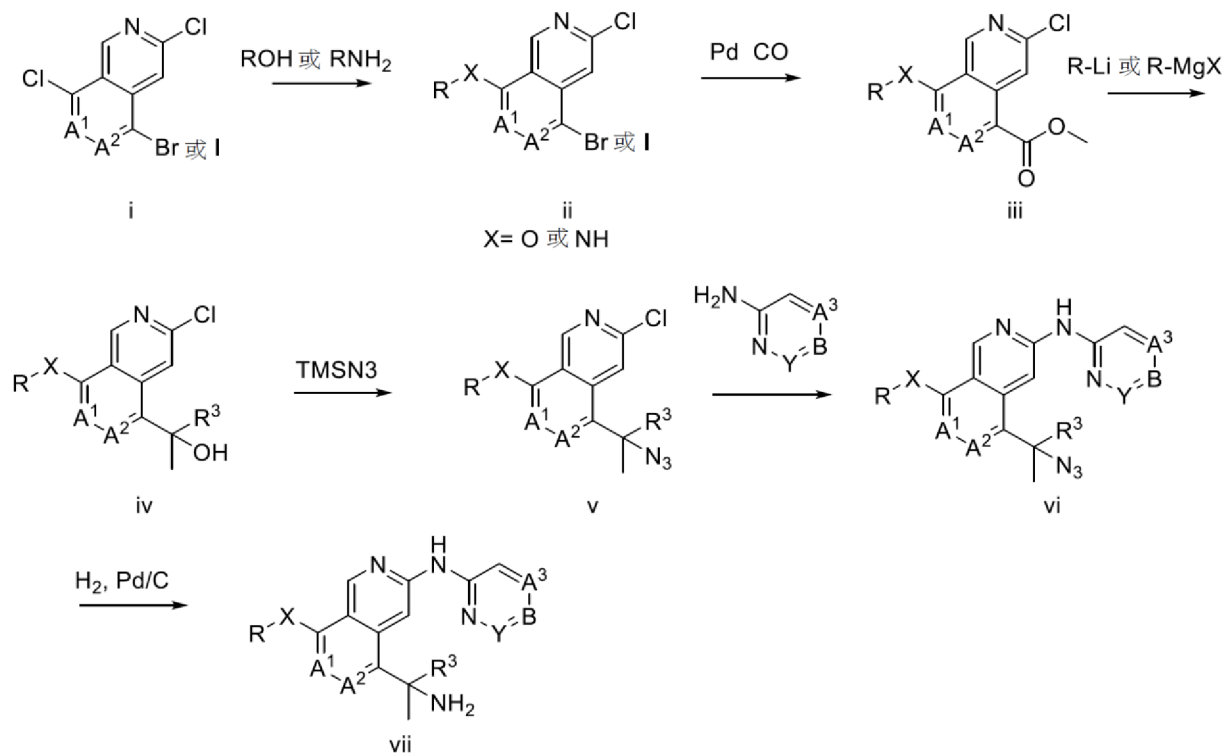
【0148】 流程 7 展示了用於製備式 viii 之化合物的合成方案。

【0149】 可使三鹵素中間物 i (參見常見中間物中之中間物 32, 其用於合成中間物 i) 與三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷進行施蒂勒偶合, 得到 ii。在酸性條件下, ii 可轉化成甲基酮 iii。化合物 iii 可用醇使用含碳酸鉀之甲醇處理, 得到中間物 iv。後續添加烷基溴化鎂可得到中間物 v。化合物 v 可用含 TMSN₃ 及溴化銦之二氯甲烷處理, 得到對應的疊氮化物中間物 vi。疊氮化物 vi 可在 Pd 催化

的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 **vii**。化合物 **vii** 可在諸如 Pd 及 H₂ 之典型氫化條件下還原，得到胺 **viii**，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0150】

流程 8

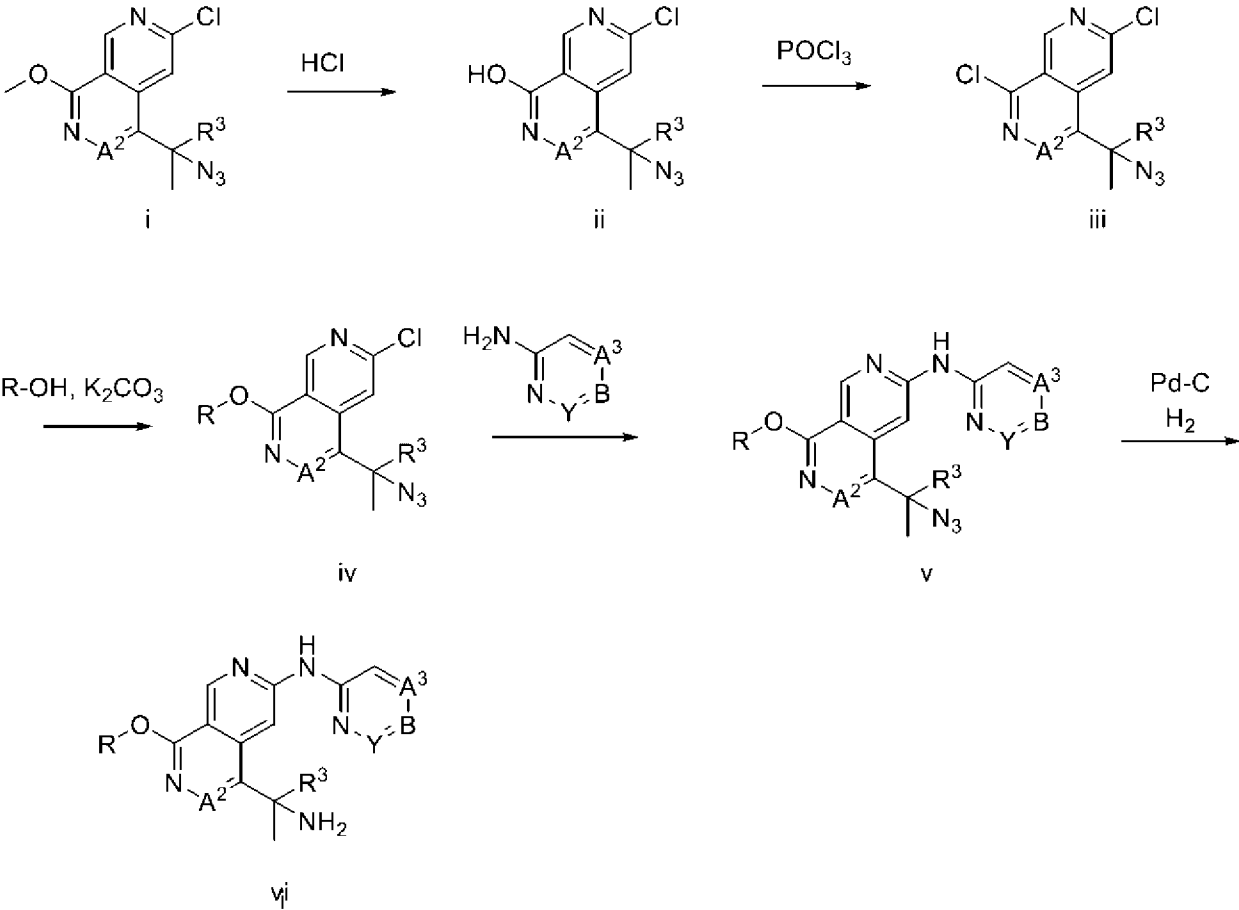


【0151】 流程 8 展示了用於製備式 **vii** 之化合物的合成方案。

【0152】 三鹵素中間物 **i** (參見常見中間物中之中間物 31，其用於合成中間物 **i**) 可用醇或胺處理，得到中間物 **ii**。可使中間物 **ii** 經受 Pd 催化的羰基化，得到 **iii**。後續添加烷基鋰或烷基溴化鎂可得到中間物 **iv**。化合物 **iv** 可用含 TMSN₃ 及溴化銦之二氯甲烷處理，得到對應的疊氮化物中間物 **v**。疊氮化物 **v** 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 **vi**。化合物 **vi** 可在諸如 Pd 及 H₂ 之典型氫化條件下還原，得到胺 **vii**，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0153】

流程 9

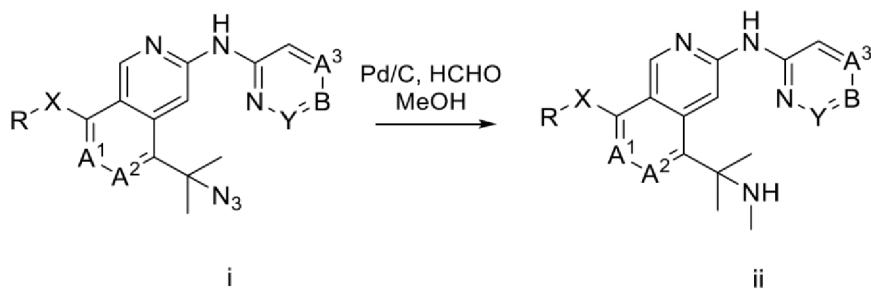


【0154】 流程 9 展示了用於製備式 vi 之化合物的合成方案。

【0155】 中間物 i（參見流程 3，其用於製備 i）可在酸性條件下轉化為吡啶酮 ii。中間物 ii 可用 POCl₃ 處理，得到化合物 iii，其隨後使用碳酸鉀與醇（例如氧雜環丁-3-醇、環丁醇、甲基氧雜環丁-3-醇）反應，得到 8-烷氧基中間物 iv。化合物 iv 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 v。化合物 v 可在諸如 Pd 及 H₂ 之典型氫化條件下還原，得到胺 vi，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0156】

流程 10

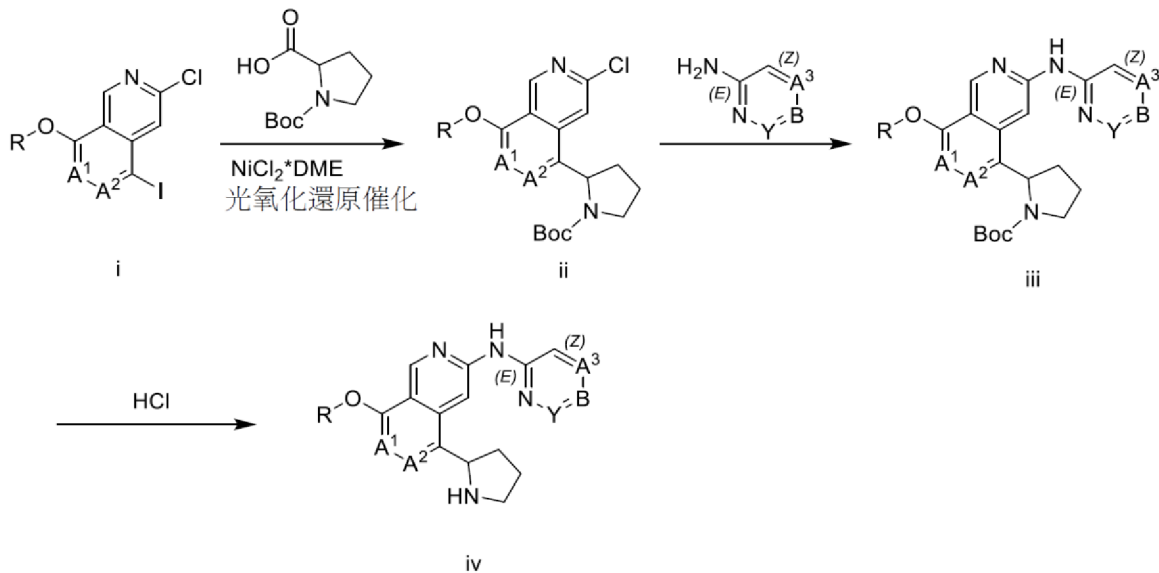


【0157】 流程 10 展示了用於製備式 ii 之化合物的合成方案。

【0158】 中間物 i (參見流程 3，其用於製備中間物 i) 可在利用 Pd/C 及 H₂ 之一鍋法還原下轉化成甲胺 ii，接著在 MeOH 中用甲醛還原胺化。

【0159】

流程 11

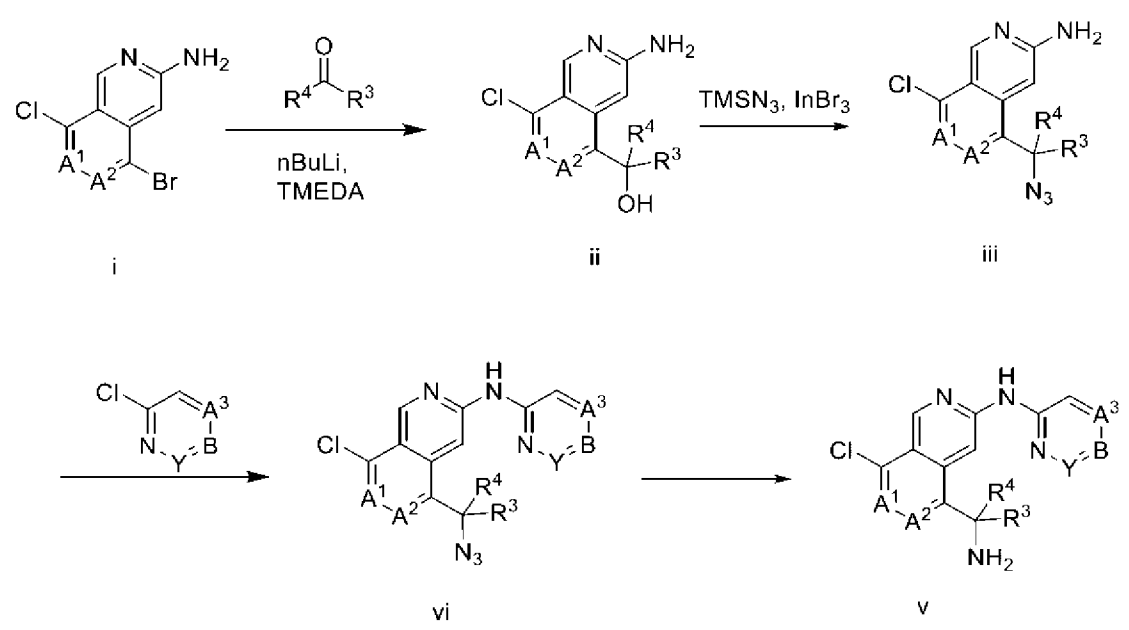


【0160】 流程 11 展示了用於製備式 iv 之化合物的合成方案。

【0161】 中間物 i (參見流程 3，其用於製備 i) 可使用光氧化還原催化偶合至(第三丁氧基羰基)脯胺酸，得到化合物 ii。化合物 ii 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 iii。化合物 iii 可在典型 Boc 保護基去除條件 (諸如 HCl) 下去除保護基，得到胺 iv，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0162】

流程 12

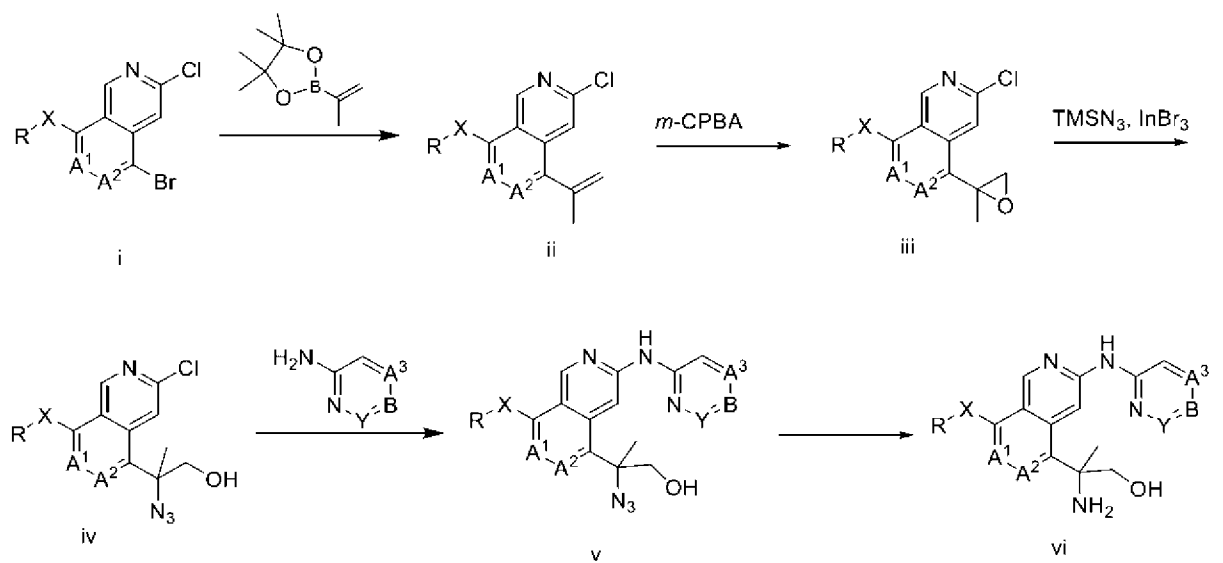


【0163】 流程 12 展示了用於製備式 v 之化合物的合成方案。

【0164】 中間物 i 可用有機鋰及酮或醛處理，得到化合物 ii。化合物 ii 可用 TMSN3 及溴化銦或三氟化硼合二乙醚處理，得到疊氮化合物 iii。化合物 iii 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基氯化物，得到 iv。化合物 iv 可用 Zn 及乙酸還原，得到胺 v，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0165】

流程 13



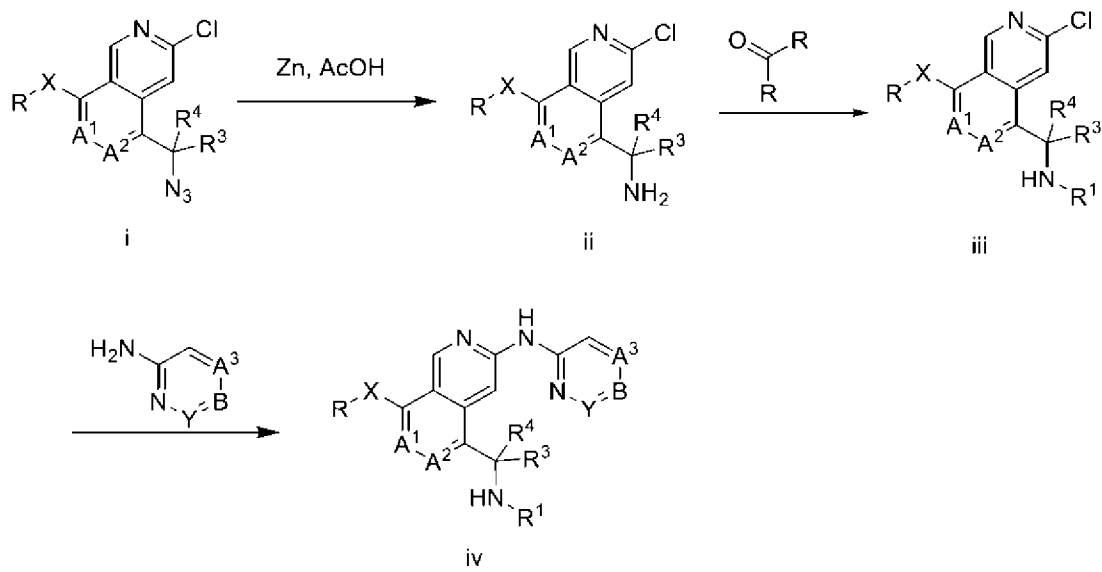
【0166】 流程 13 展示了用於製備式 vi 之化合物的合成方案。

【0167】 中間物 i 可在 Pd 催化劑下偶合至硼酸酯，得到化合物 ii。化合物

ii 可用諸如 m-CPBA 之氧化試劑處理，得到環氧化物化合物 iii。化合物 iii 可用 TMSN3 及溴化銻或三氟化硼合二乙醚處理，得到疊氮化合物 iv。化合物 iv 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 v。化合物 v 可在 Pd 催化條件下用氫還原，得到胺 vi，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0168】

流程 14

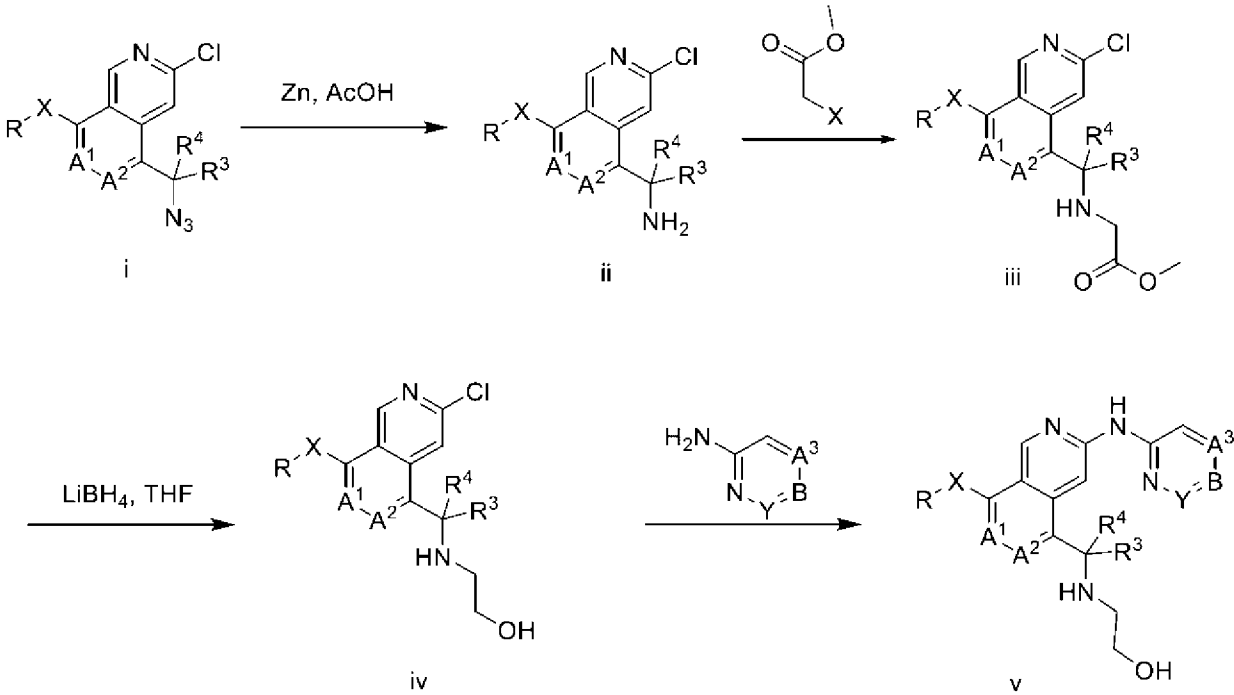


【0169】 流程 14 展示了用於製備式 iv 之化合物的合成方案。

【0170】 中間物 i 可用 Zn 及乙酸胺化合物 ii 還原。化合物 ii 可在還原性胺化條件（諸如氰基硼氫化鈉）下用酮（例如氧雜環丁-3-酮）或醛處理，得到經取代之胺化合物 iii。化合物 iii 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 iv，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0171】

流程 15

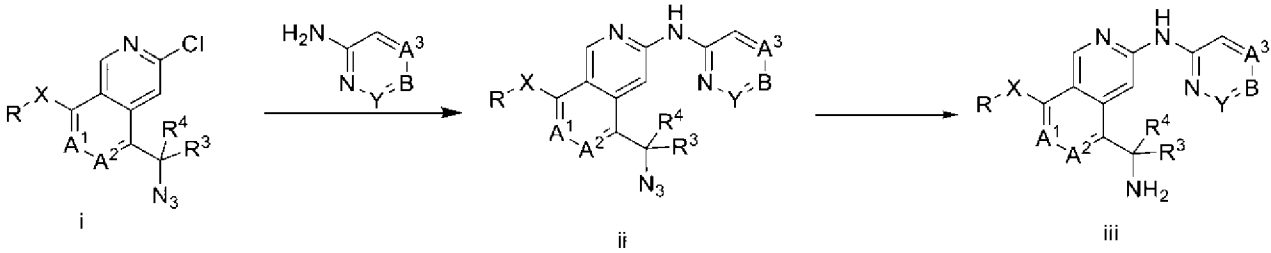


【0172】 流程 15 展示了用於製備式 **v** 之化合物的合成方案。

【0173】 中間物 **i** 可用 Zn 及乙酸胺化合物 **ii** 還原。化合物 **ii** 可用鹵乙酸酯化合物，諸如經溴乙酸甲酯取代之胺化合物 **iii** 處理。化合物 **iii** 可用 LiBH₄ 還原，得到胺基醇化合物 **iv**。化合物 **iv** 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 **v**，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0174】

流程 16

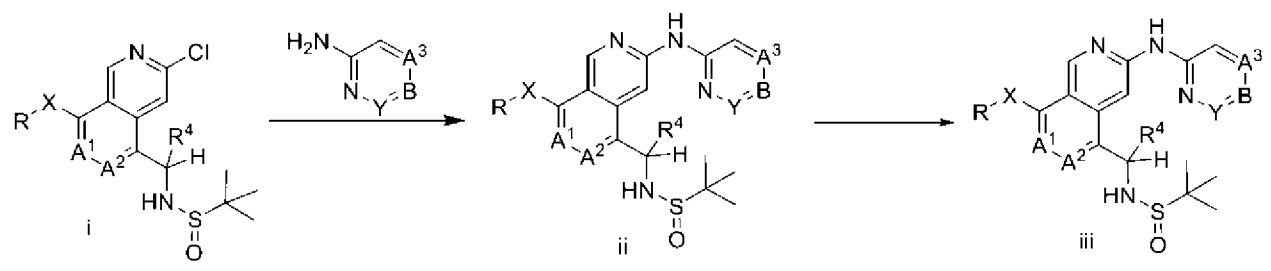


【0175】 流程 16 展示了用於製備式 **iii** 之化合物的合成方案。

【0176】 中間物 **i** 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 **ii**。化合物 **ii** 可在 Pd 催化條件下用氫還原，得到胺 **iii**，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0177】

流程 17



【0178】 流程 17 展示了用於製備式 vi 之化合物的合成方案。

【0179】 中間物 i 可在 Pd 催化的偶合條件下偶合至芳基胺，得到 ii。化合物 ii 可在諸如 HCl 之酸性條件下去保護，得到胺 iii，其為本文描述之 MAP4K1 抑制劑的實例。

【0180】 以下實例意欲說明且不意謂以任何方式進行限制。

範例

縮寫

BOP	(1H-苯并三唑-1-基氧基)[參(二甲基胺基)]磷六氟磷酸酯
C	攝氏度
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	二異丙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMB	3,3-二甲基-1-丁醇

DMSO	二甲基甲醯胺
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HPLC	高效液相層析
IC50	50%抑制濃度
IPA	異丙醇
min	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
PE	石油醚
rt	室溫
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸

【0181】 LC-MS：除非另外指明，否則所有液相層析質譜（LC-MS）資料（分析樣本之純度及身分）使用 Agilent 模型 6120 質譜儀在 22.4 攝氏度下利用配備有 Agilent Poroshel 120（EC-C18，2.7 um 粒度，3.0×50 mm 尺寸）逆相管柱之 ES-API 電離的 Agilent 模型-1260 LC 系統得到。移動相由溶劑 0.1%甲酸/水及 0.1%甲酸/MeCN 之混合物組成。在 4 分鐘過程內採用 95%水性/5%有機至 5%水性/95%有機移動相之恆定梯度。流速恆定在 1 mL/分鐘下。

【0182】 製備型 LC-MS：在 22.4 攝氏度下對配備有 Luna 5u C18(2) 100A、

AXIA 封裝、250×21.2 mm 逆相管柱之 Shimadzu Discovery VP®製備型系統進行製備型 HPLC。移動相由溶劑 0.1%甲酸/水及 0.1%甲酸/MeCN 之混合物組成。在 25 分鐘過程內採用 95%水性/5%有機至 5%水性/95%有機移動相之恆定梯度。流速恆定在 20 mL/分鐘下。在微波中進行之反應在 Biotage 起始管微波單元中如此進行。

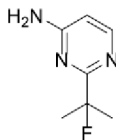
【0183】 矽膠層析法：矽膠層析法在 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 單元或 Biotage® Isolera Four 單元上進行。

【0184】 質子 NMR：除非另外指示，否則所有 ¹H NMR 譜使用 Varian 400MHz Unity Inova 400 MHz NMR 儀器得到（獲取時間=3.5 秒，1 秒延緩；16 至 64 次掃描）。在表徵下，所有質子相對於殘餘 DMSO（2.50 ppm）以百萬分率（ppm）形式報導於 DMSO-*d*₆ 溶劑中。

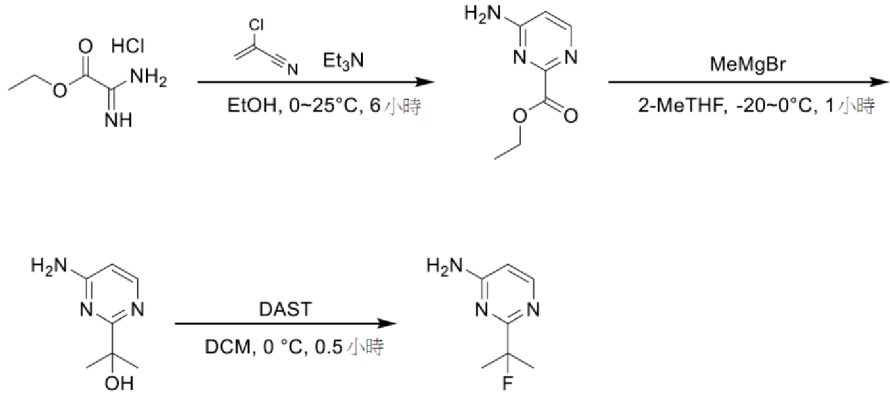
【0185】 一般技術者將認識到，梯度、管柱長度及流速之修改為可能的，且與其他相比，一些條件可更適合於化合物表徵，視所分析之化學物質而定。

【0186】 中間物之合成

【0187】 *I. 芳基胺中間物之合成*



【0188】 中間物 1：2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺



【0189】 步驟 1：4-胺基嘧啶-2-甲酸乙酯

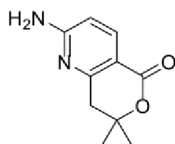
【0190】在 0°C 下將三乙胺 (285 g, 2.81 mol, 2.00 當量) 逐滴添加至 2-胺基-2-亞胺基乙酸乙酯鹽酸鹽 (215 g, 1.41 mol, 1.00 當量) 及 2-氯丙-2-烯腈 (112 mL, 1.41 mol, 1.00 當量) 於 EtOH (1.8 L) 中之溶液中。使混合物升溫至 25°C 且在 25°C 下攪拌 6 小時。濃縮反應混合物且將殘餘物分配於水 (10.0 L) 與 EA (5.0 L) 之間。分離各層，且用 EA (5.0 L×2) 萃取水層。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾經乾燥溶液，且濃縮濾液，得到呈深棕色固體之標題化合物 (270 g, 粗物質)。

【0191】步驟 2：2-(4-胺基嘧啶-2-基)丙-2-醇

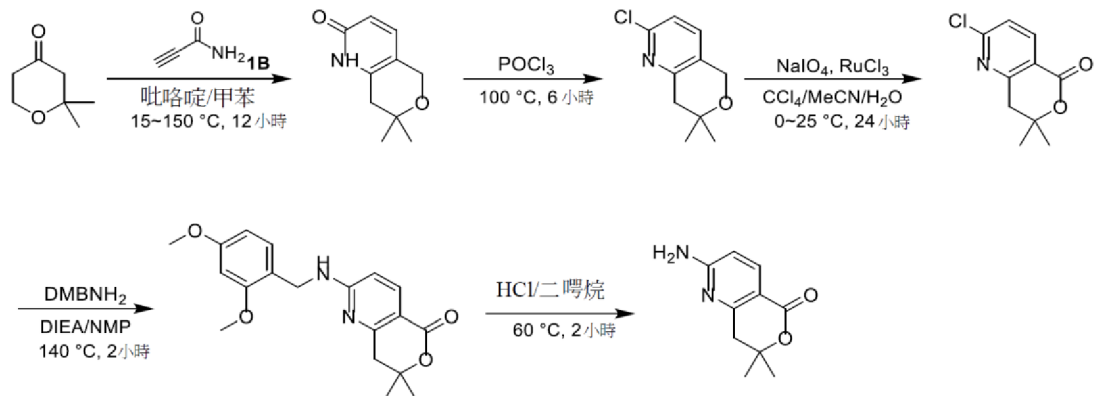
【0192】在 -20°C 下將溴化甲基鎂 (900 mL, 3.0 M, 5.0 當量) 添加至 4-胺基嘧啶-2-甲酸乙酯 (90.0 g, 538 mmol, 1.00 當量) 於 2-Me THF (1.00 L) 中之溶液中。使反應混合物升溫至 0°C 且在該溫度下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液 (10.0 L) 稀釋反應混合物且用 EA (3.0 L×4) 萃取水層。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥，且過濾經乾燥溶液。濃縮濾液，得到呈深棕色固體之標題化合物 (50 g, 粗物質)。

【0193】步驟 3：2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺

【0194】在 0°C 下將 DAST (414 mL, 3.13 mol, 10.0 當量) 添加至 2-(4-胺基嘧啶-2-基)丙-2-醇 (48.0 g, 313 mmol, 1.00 當量) 於 DCM (1.30 L) 中之溶液中。反應混合物在 0°C 下攪拌 0.5 小時，且隨後用水 (4.50 L) 稀釋。反應混合物用氫氧化鈉水溶液 (0.50 L) 及碳酸鈉溶液 (200 mL) 調節至 pH 為 7 至 8，隨後用 EA (2.00 L×3) 萃取。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥，且過濾經乾燥溶液且濃縮。殘餘物藉由 rp-HPLC (中性條件) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (13.0 g)。¹H NMR (400MHz DMSO-*d*₆) δ 8.05 - 8.07 (d, *J* = 5.6Hz), 6.93 (s, 1H), 6.32 - 6.33 (d, *J* = 5.6Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。



【0195】 中間物 2：2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



【0196】 步驟 1：7,7-二甲基-1,5,7,8-四氫-2H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-酮

【0197】 在 145°C 下使用迪安-斯塔克分離器 (Dean-Stark) 將 2,2-二甲基四氫-4H-吡喃-4-酮 (500 g, 3.90 mol, 1.00 當量) 及吡咯啉 (391 mL, 4.68 mol, 1.20 當量) 於甲苯 (4.00 L) 中之混合物加熱 2 小時。自迪安-斯塔克分離器移除水層 (約 16 mL) 且將反應混合物冷卻至 15°C。冷卻後，添加丙-2-基醯胺 (539 g, 7.80 mol, 2.00 當量) 且將反應混合物加熱至 150°C。在 150°C 下加熱反應混合物 10 小時，隨後冷卻至環境溫度。過濾經冷卻反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (10% 甲醇-二氯甲烷) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (560 g, 62% 產率)。

【0198】 步驟 2：2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶

【0199】 將 7,7-二甲基-1,5,7,8-四氫-2H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-酮 (500 g, 2.23 mol, 1 當量) 於 POCl₃ (350 mL, 3.77 mol, 9.64 當量) 中之溶液加熱至 100°C 持續 6 小時。隨後使反應混合物冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。將殘餘物傾入冰水 (1.00 L) 上。用 EA (750 mL×2) 萃取混合物。經合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物 (363 g, 82.2% 產率)。

【0200】 步驟 3：2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0201】 向 NaIO₄ (487 g, 2.28 mol, 3.00 當量) 於水 (1.20 L) 中之溶液中添加 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶 (150 g, 759 mmol, 1.00 當量) 於 MeCN (50.0 mL) 及 CCl₄ (2.70 L) 中之混合物。使混合物冷卻至 0°C, 且隨後添加 RuCl₃ (11.0 g, 53.1 mmol, 0.07 當量)。在 0°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時, 隨後升溫至 20°C 持續 11.5 小時。添加飽和亞硫酸鈉水溶液 (1.00 L), 且過濾混合物。用 EA (500 mL×3) 萃取濾液, 且合併有機層。用鹽水 (1.00 L) 洗滌經合併有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈黃色固體之標題化合物 (132 g, 624 mmol, 82.1% 產率)。

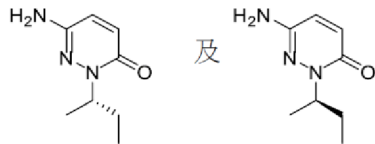
【0202】 步驟 4: 2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0203】 在環境溫度下將(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (160 g, 957 mmol, 1.50 當量) 添加至 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (135 g, 638 mmol, 1.00 當量) 及 DIPEA (222 mL, 1.28 mol, 2.00 當量) 於 NMP (1.08 L) 中之溶液中。將反應混合物加熱至 140°C 持續 2 小時, 且隨後冷卻至環境溫度。將反應混合物分配於水 (700 mL) 與 EA 之間。分離各層, 且用 EA (500 mL×3) 進一步萃取水層。合併有機層且用鹽水 (400 mL×3) 洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈黃色固體之標題化合物 (160 g)。粗產物直接用於下一步驟中。

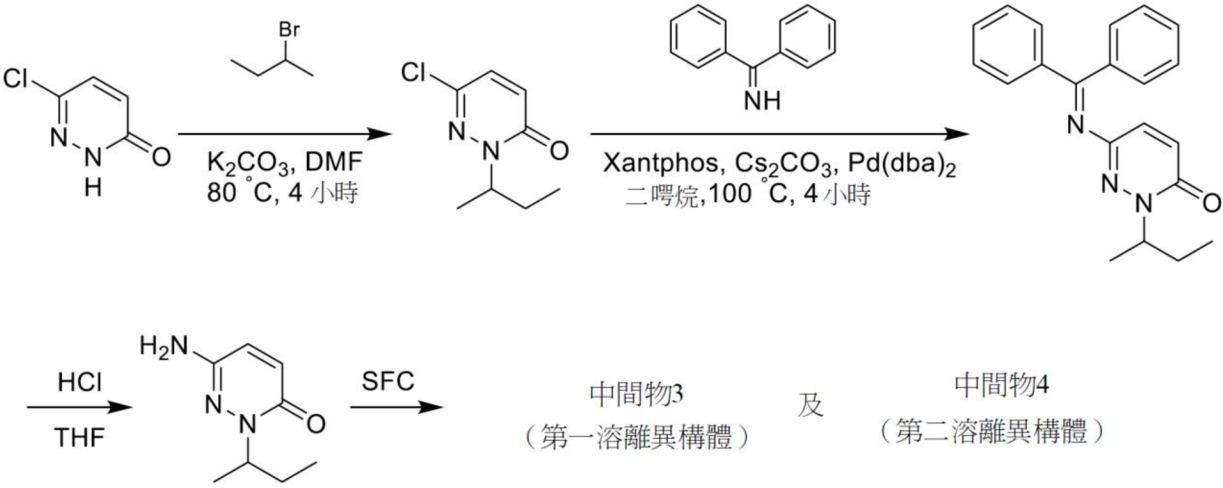
【0204】 步驟 5: 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0205】 在 20°C 下將 HCl (4.0 M/二噁烷, 1.20 L, 11.0 當量) 添加至: 2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (150 g, 438 mmol, 1.00 當量)。使反應混合物加熱至 60°C 持續 2 小時, 隨後冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。將殘餘物傾入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1.00 L) 中且用 EA (500 mL×4) 萃取。用鹽水 (500×2) 洗滌經合併有機層, 經 Na₂SO₄ 乾

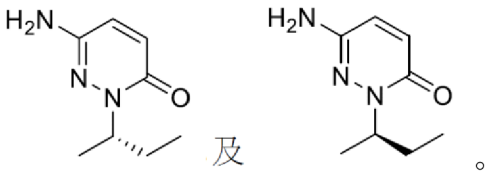
燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 EA (300 mL) 中且逐滴添加石油醚 (150 mL)，得到黃色漿液。過濾固體且收集，得到呈黃色固體之標題化合物 (52.0 g, 60.9% 產率)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)。



【0206】 中間物 3 及 4: (S)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮及 (R)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮



【0207】 其中之每一者由下文所示之結構中之一者表示：



【0208】 步驟 1：2-(第二丁基)-6-氯嗒吡-3(2H)-酮

【0209】 將碳酸鉀 (15.6 g, 113 mmol, 3.05 當量) 添加至 6-氯嗒吡-3(2H)-酮 (5.00 g, 38.3 mmol, 1.00 當量) 及 2-溴丁烷 (5.17 g, 37.7 mmol, 0.98 當量) 於 DMF (80 mL) 中之溶液中。在 80°C 下攪拌混合物持續 4 小時，隨後冷卻至環境溫度。使經冷卻反應混合物分配於水與二氯甲烷之間，且分離各層。水層進

一步用二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取，且合併各層。用鹽水洗滌經合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥溶液，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (5.90 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。

【0210】 步驟 2：2-(第二丁基)-6-((二苯亞甲基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮

【0211】 將 XantPhos (3.53 g, 6.11 mmol, 0.200 當量)、Pd(dba)₂ (1.76 g, 3.05 mmol, 0.100 當量) 及碳酸鉍 (24.9 g, 76.4 mmol, 2.50 當量) 添加至 2-(第二丁基)-6-氯嗒吡-3(2H)-酮 (5.70 g, 30.5 mmol, 1.00 當量) 及二苯基甲亞胺 (6.09 g, 33.6 mmol, 1.10 當量) 於二噁烷 (80 mL) 中之溶液中。使混合物脫氣且用 N₂ 淨化三次，且隨後加熱至 100°C 持續 4 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水稀釋且用 EA 萃取三次。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0% 至 67% EA-石油醚) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (1.80 g, 18% 產率)。

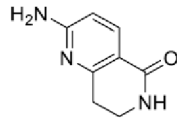
【0212】 步驟 3：6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮

【0213】 在 25°C 下將 HCl (水溶液，6 M, 2.01 mL) 添加至 2-(第二丁基)-6-((二苯基亞甲基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮 (0.80 g, 2.4 mmol) 於四氫呋喃 (100 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時。反應混合物用水 (100 mL) 稀釋且用 EA (50 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0% 至 100% EA-石油醚) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (190 mg, 47% 產率)。MS (ES⁺) C₈H₁₃N₃O 要求值：167，實驗值：168[M+H]⁺。

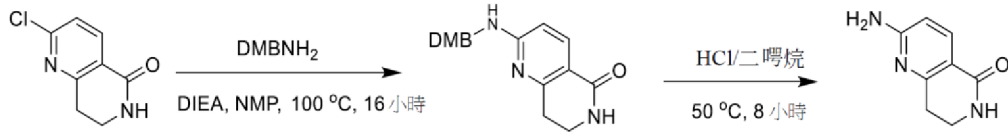
【0214】 步驟 4：(S)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮及(R)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮

【0215】 6-胺基-2-(第二丁基)嗒吡-3(2H)-酮 (190 mg, 1.14 mmol) 藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.5%

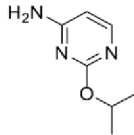
DEA/MeOH/CO₂]；梯度：5%-20%分離。得到呈黃色固體之(*R* 或 *S*)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒咩-3(2H)-酮(第一溶離異構體，中間物 3，60.0 mg，31%) 中之一者，MS (ES⁺) C₈H₁₃N₃O 要求值：167，實驗值：168[M+H]⁺。得到呈黃色固體之(*R* 或 *S*)-6-胺基-2-(第二丁基)嗒咩-3(2H)-酮(第二溶離異構體，中間物 4，70.0 mg，37% 產率) 中之剩餘一者，MS (ES⁺) C₈H₁₃N₃O 要求值：167，實驗值：168[M+H]⁺。



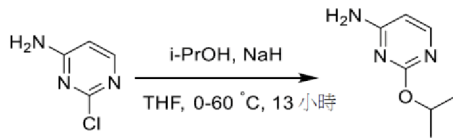
【0216】 中間物 5：2-胺基-7,8-二氫-1,6-嗒咩-5(6H)-酮



【0217】 步驟 1 及 2：使用與製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-氯-7,8-二氫-1,6-嗒咩-5(6H)-酮製備 2-胺基-7,8-二氫-1,6-嗒咩-5(6H)-酮。MS (ES⁺) C₈H₉N₃O 要求值：163，實驗值：164[M+H]⁺。



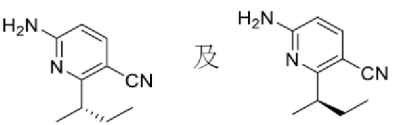
【0218】 中間物 6：2-異丙氧基嘓咩-4-胺



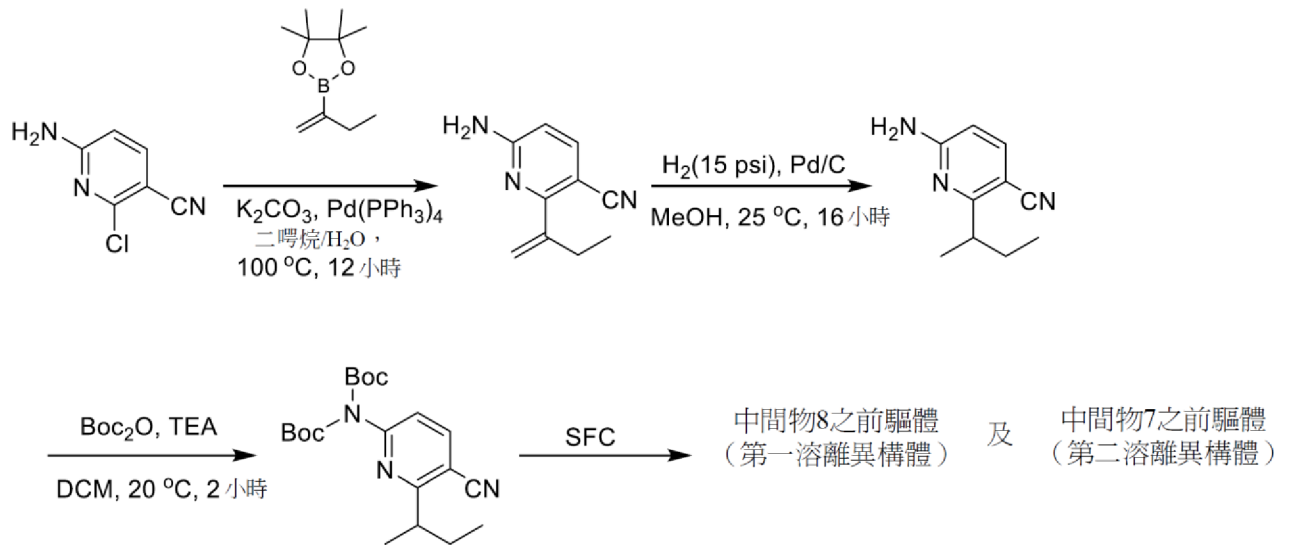
【0219】 步驟 1：2-異丙氧基嘓咩-4-胺

【0220】 在 0°C 下將氫化鈉(60%分散液/油，617 mg，15.4 mmol，2.00 當量)添加至丙-2-醇(696 mg，11.6 mmol，1.50 當量)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中。在 25°C 下攪拌混合物 1 小時，添加 2-氯嘓咩-4-胺(1.00 g，7.72 mmol)且將混合物加熱至 60°C。攪拌 12 小時之後，使反應混合物冷卻至環境溫度且藉由添加水(20 mL)淬滅。用 EA(20 mL×3)萃取經淬滅混合物，且合併各層。

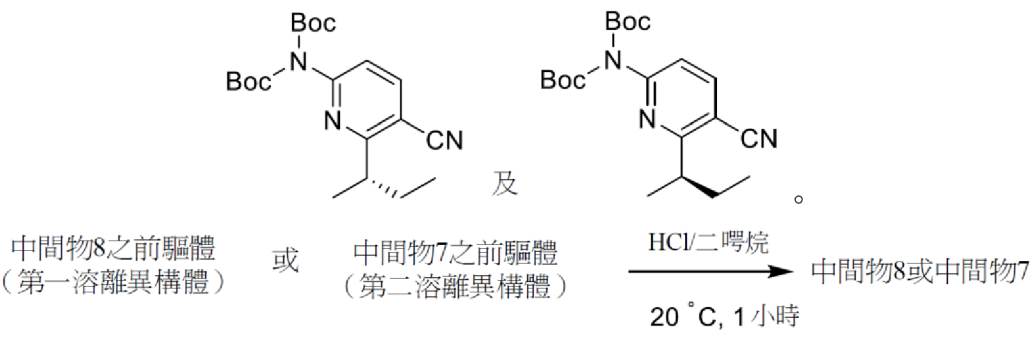
經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC（管柱：Xtimate C18 150*25 mm*5 um；移動相：[水（0.05% 氫氧化氨 v/v）-MECN]；B%：0%至 30%，10 分鐘）純化，得到呈白色固體之標題化合物（140 mg，12%產率）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (td, *J* = 6.4, 12.3 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。



【0221】中間物 7 及 8：(S)-6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈及(R)-6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈



【0222】其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0223】其由下文所示之結構中的一者表示：



【0224】 步驟 1：6-胺基-2-(丁-1-烯-2-基)菸鹼腈

【0225】 將碳酸鉀（3.24 g，23.4 mmol，2.00 當量）及 Pd(PPh₃)₄ (1.35 g，1.17 mmol，0.10 當量) 添加至 6-胺基-2-氯菸鹼腈（1.80 g，11.7 mmol，1.00 當量）及 2-(丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉（2.30 g，12.6 mmol，1.08 當量）於二噁烷（20 mL）及水（4 mL）中之混合物中。在氮氣下於 100℃ 下攪拌混合物 12 小時。隨後使混合物冷卻至環境溫度且分配於水（50 mL）及 EA（65 mL）之間。分離各層，且用 EA（65 mL×2）進一步萃取水層。合併各層，且經合併層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，10%至 25% EA-石油醚）純化，得到呈白色固體之標題化合物（1.50 g，63%產率）。

【0226】 步驟 2：6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈

【0227】 將鈀/碳（10 重量%，300 mg，0.282 mmol）添加至 6-胺基-2-(丁-1-烯-2-基)菸鹼腈（1.50 g，8.66 mmol，1.00 當量）於甲醇（50 mL）中之混合物中。在 25℃ 下在氮氣氛圍（15 psi）下攪拌混合物 16 小時，且隨後經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，5%至 10% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（950 mg，63% 產率）。

【0228】 步驟 3：N-[6-(丁-2-基)-5-氰基吡啶-2-基]-N-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯

【0229】 將二碳酸二第三丁酯（2.12 g，9.70 mmol，2.00 當量）及 DMAP（59.3 mg，0.485 mmol，0.100 當量）添加至 6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈（850 mg，

4.85 mmol, 1.00 當量) 及三乙胺 (982 mg, 9.70 mmol, 2.00 當量) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之混合物中。在 20°C 下攪拌反應混合物 2 小時, 且隨後添加水 (20 mL), 所得混合物用 EA (25 mL×3) 萃取。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥溶液且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離, 1% 至 10% EA-石油醚) 純化, 得到呈無色油狀物之標題化合物 (1.15 g, 80% 產率)。

【0230】 步驟 4: *N*-{6-[(2*S*)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-*N*-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯及 *N*-{6-[(2*R*)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-*N*-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯

【0231】 *N*-[6-(丁-2-基)-5-氰基吡啶-2-基]-*N*-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯 (950 mg, 2.53 mmol) 藉由 SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 30 mm, μ m)); 移動相: [IPA 梯度/CO₂, 具有 0.5% DEA] 分離; 分別得到兩個峰。任意指定經分離對映異構體之絕對立體化學。得到呈無色油狀物之第一溶離異構體 (340 mg, 34% 產率) 及第二溶離異構體 (400 mg, 42% 產率)。

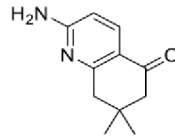
【0232】 步驟 5: (*R* 或 *S*)-6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈中之一者

【0233】 將 HCl (4.0 M/二噁烷, 10.0 mL) 添加至 *N*-{6-[(2*R* 或 *S*)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-*N*-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯 (第二溶離異構體, 400 mg, 1.07 mmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之一者中。在 20°C 下攪拌反應混合物 15 小時, 隨後分配於碳酸氫鈉飽和水溶液 (30 mL) 及 EA (35 mL) 之間。分離各層, 且用 EA (35 mL×2) 進一步萃取水層。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾經乾燥溶液且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離, 5% 至 25% EA-石油醚) 純化, 得到呈黃色油狀物之標題化合物 (中間物 7, 160 mg, 78% 產率)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₃ 要求值: 175, 實驗值: 176[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (s,

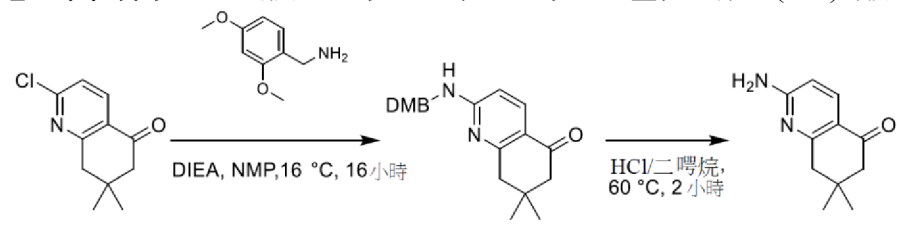
2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0234】 步驟 6：(R 或 S)-6-胺基-2-(第二丁基)菸鹼腈中之剩餘一者

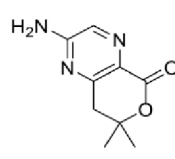
【0235】 使用與步驟 5 中描述之相同的程序自 *N*-{6-[(2*R* 或 *S*)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-*N*-[(第三丁氧基)羰基]胺基甲酸第三丁酯（第一溶離異構體）中之剩餘一者製備標題化合物（中間物 8）。MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₃ 要求值：175，實驗值：176[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。



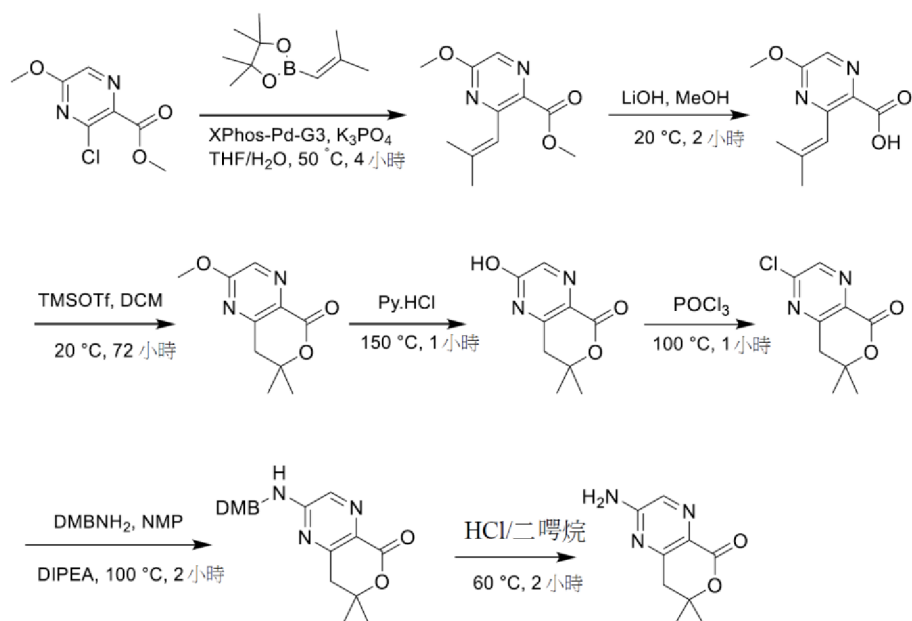
【0236】 中間物 9：2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮



【0237】 步驟 1 及 2：使用與製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮製備 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6*H*)-酮。MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O 要求值：190，實驗值：191[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 6.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.66 (s, 2 H), 2.33 (s, 2 H), 0.99 (s, 6 H)。



【0238】 中間物 10：2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[3,4-*b*]吡啶-5-酮



【0239】 步驟 1：5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡咻-2-甲酸甲酯

【0240】 將磷酸鉀（7.23 g，34.1 mmol，2.99 當量）及 XPhos（G3 預催化劑）（480 mg，568 μ mol，0.05 當量）添加至 3-氯-5-甲氧基吡咻-2-甲酸甲酯（2.30 g，11.4 mmol，1.00 當量）及 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼啉（3.10 g，17.0 mmol，1.49 當量）於四氫呋喃（25 mL）及水（3 mL）中之混合物中。在 50°C 下在氮氣下攪拌反應混合物 4 小時。隨後使反應混合物冷卻至環境溫度且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，5% 至 50% EA-石油醚）純化，得到呈白色固體之標題化合物（2.00 g，79%產率）。

【0241】 步驟 2：5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡咻-2-甲酸

【0242】 將 LiOH（1.51 g，63.0 mmol，5.00 當量）添加至 5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡咻-2-甲酸甲酯（2.80 g，12.6 mmol，1.00 當量）於甲醇（50 mL）中之混合物中。在 20°C 下攪拌反應混合物 2 小時，且隨後用水（100 ml）稀釋。將 HCl 水溶液（2 N）添加至混合物直至 pH 值為 7，且隨後用 EA（50 mL $\times$ 3）萃取混合物。經合併有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體之標題化合物（2.40 g，粗物質）。

【0243】 步驟 3：2-甲氧基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡咻-5-酮

【0244】 將三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯（19.1 mL，106 mmol，10.0 當量）添加至 5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡咩-2-甲酸（2.20 g，10.6 mmol）於 DCM（10 mL）中之混合物中。在 20℃ 下攪拌反應混合物 72 小時，隨後緩慢傾入飽和碳酸氫鈉水溶液（80 mL）中。用 EA（50 mL×3）萃取混合物。經合併有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，10%至 30% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（1.00 g，45%產率）。

【0245】 步驟 4：2-羥基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡咩并[3,4-b]吡咩-5-酮

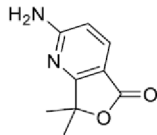
【0246】 將 2-甲氧基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡咩并[3,4-b]吡咩-5-酮（1.00 g，4.80 mmol，1.00 當量）於吡咩鹽酸鹽（2.78 g，24.0 mmol，5.00 當量）中之混合物在 150℃ 下攪拌 1 小時。隨後將反應混合物傾於水（60 mL）上且用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC（管柱：Xtimate C18 10 μ 250 mm*80 mm；移動相：[水（0.05% 氫氧化氨 v/v）-MECN]；B%：0%-7%，6.5 分鐘）純化，得到呈白色固體之標題化合物（600 mg，64%產率）。

【0247】 步驟 5：2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡咩并[3,4-b]吡咩-5-酮

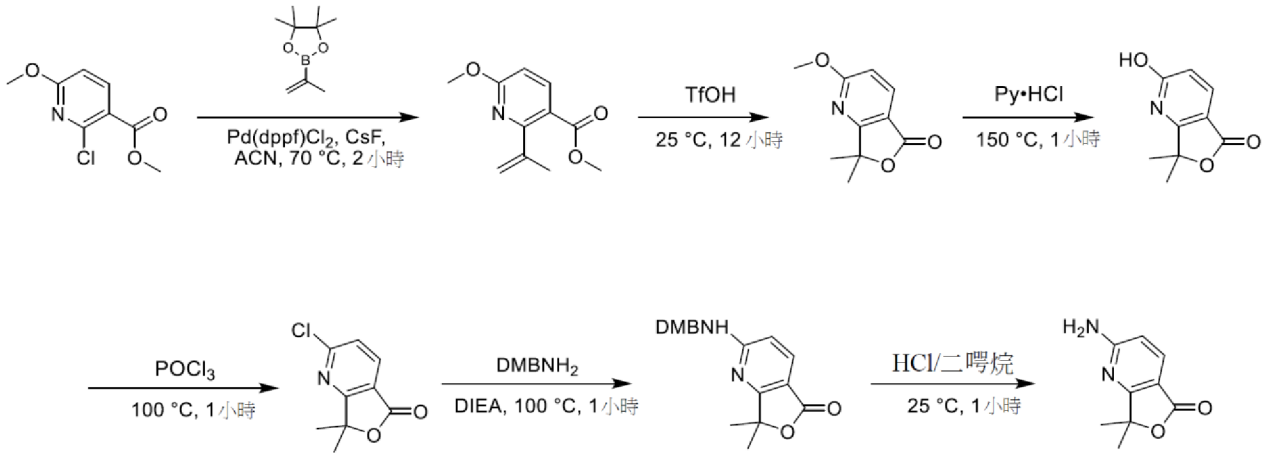
【0248】 將 2-羥基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡咩并[3,4-b]吡咩-5-酮（100 mg，515 μmol）於氧氯化磷（3 mL）中之混合物在 100℃ 下攪拌 1 小時。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾於飽和碳酸氫鈉水溶液（10 mL）上，且隨後用 EA（30 mL×3）萃取。經合併有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，20%至 50% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（110 mg，粗物質）。

【0249】 步驟 6 及 7：2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡咩并[3,4-b]吡咩-5-酮

【0250】 使用與製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-*b*]吡啉-5-酮製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.05 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。



【0251】 中間物 11：2-胺基-7,7-二甲基吡喃并[3,4-*b*]吡啉-5(7*H*)-酮



【0252】 步驟 1：6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)菸鹼酸甲酯

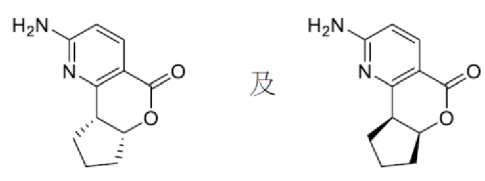
【0253】 將 Pd(dppf)Cl₂ (544 mg, 744 μmol, 0.500 當量) 及氟化鉀 (4.52 g, 29.8 mmol, 2.00 當量) 添加至 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯 (3.00 g, 14.9 mmol) 及 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉 (3.75 g, 22.3 mmol) 於 MeCN (50 mL) 中之混合物中。在 70 °C 下在氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時，隨後冷卻至環境溫度。隨後將反應混合物傾於水 (200 mL) 上且用 EA (50 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，1%至 2% EA-石油醚) 純化，得到呈無色油狀物之標題化合物 (3.0 g, 粗物質)。

【0254】 步驟 2：2-甲氧基-7,7-二甲基吡喃并[3,4-*b*]吡啉-5(7*H*)-酮

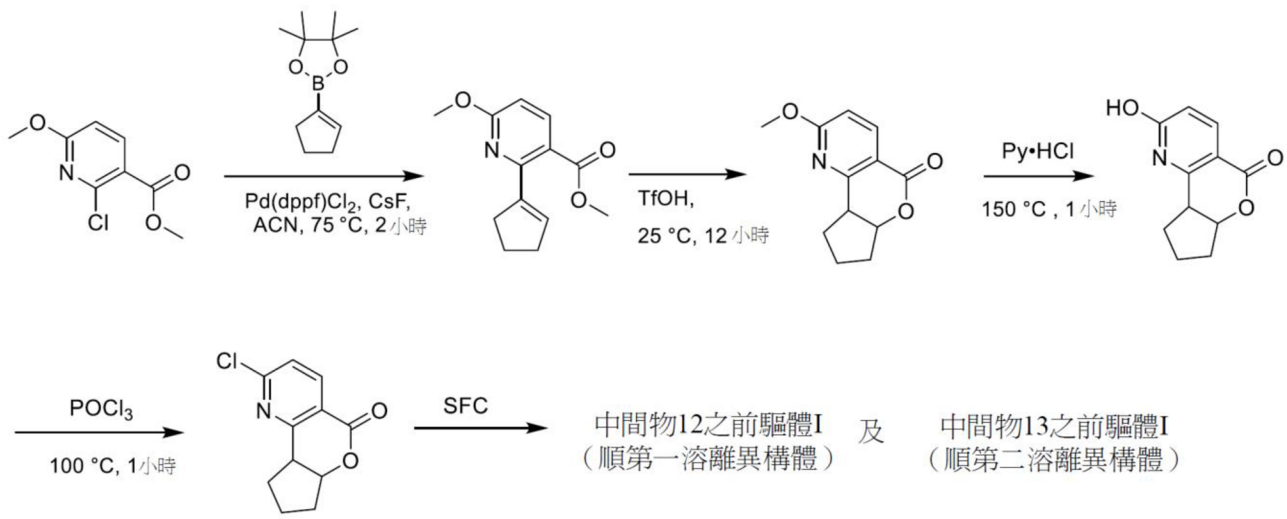
【0255】 將 6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)菸鹼酸甲酯 (3.00 g, 14.5 mmol) 於 TfOH (17.0 g, 113 mmol, 10 mL) 中之溶液在 25°C 下攪拌 12 小時。隨後將反應混合物傾入水 (50 mL) 上，且添加飽和碳酸氫鈉水溶液以將 pH 調節至 7。用 EA (30 mL×3) 萃取混合物。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，10%至 33% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (2.3 g, 82%產率)。

【0256】 步驟 3-6：2-胺基-7,7-二甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮

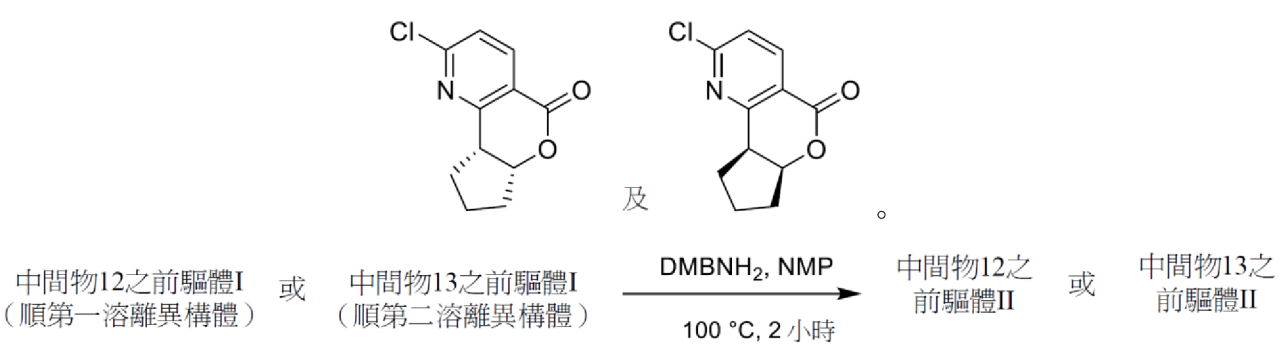
【0257】 使用與製備中間物 10 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序，接著製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-甲氧基-7,7-二甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮製備標題化合物。MS (ES+) C₉H₁₀N₂O₂ 要求值：178，實驗值：179[M+H]⁺。



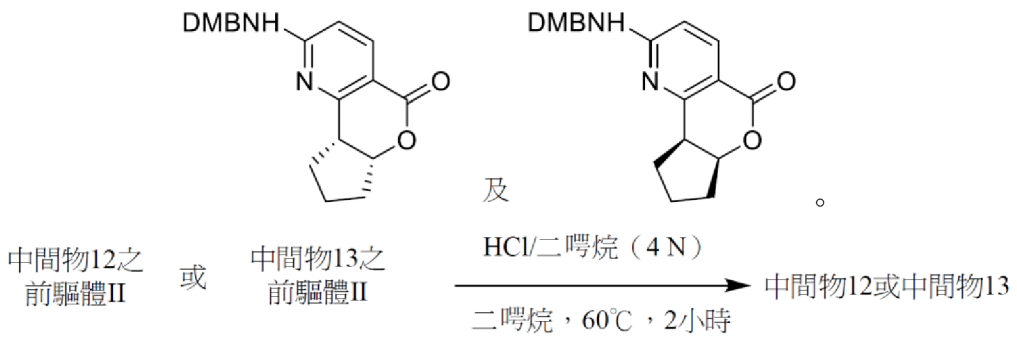
【0258】 中間物 12 及 13：(6*aR*,9*aR*)-2-胺基-7,8,9,9*a*-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5(6*aH*)-酮及(6*aS*,9*aS*)-2-胺基-7,8,9,9*a*-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5(6*aH*)-酮



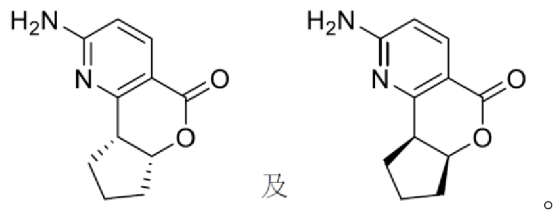
【0259】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0260】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0261】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0262】 步驟 1：2-(環戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基菸鹼酸甲酯

【0263】 將氟化鉀（5.27 g，34.7 mmol，1.99 當量）及 Pd(dppf)Cl₂（1.27 g，1.74 mmol，0.100 當量）添加至 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯（3.50 g，17.4 mmol，1.00 當量）及 2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉（5.05 g，26.0 mmol，1.49 當量）於 MeCN（100 mL）及水（5 mL）中之混合物中。在 75°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後冷卻至環境溫度且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，5%至 20% EA-石油醚）純化，得到呈無色油狀物之標題化合物（3.77 g，93%產率）。

【0264】 步驟 2：2-甲氧基-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

【0265】 使用中間物 11 之步驟 2 中描述之相同的程序自 2-(環戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基菸鹼酸甲酯製備標題化合物。

【0266】 步驟 3 至 4：2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

【0267】 使用與製備中間物 10 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-甲氧基-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮製備標題化合物。

【0268】 步驟 5：(6aR,9aR)-2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮及(6aS,9aS)-2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

【0269】 2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮(1.5 g, 6.71 mmol) 藉由 SFC (Chiralpak AD-3, MeOH 梯度/CO₂ 及 0.5% DEA) 分離, 分別得到兩個峰。得到呈白色固體之第一溶離異構體 (720 mg, 48%產率) 及第二溶離異構體 (750 mg, 50%產率) 。

【0270】 步驟 6 及 7：(6aR,9aR)-或(6aS,9aS)-2-胺基-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮中之一者

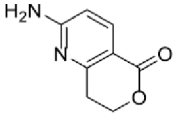
【0271】 使用與製備中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 (6aR,9aR)-或(6aS,9aS)-2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮(步驟 5 之第一溶離異構體)製備標題化合物(中間物 12)。MS (ES⁺) C₁₁H₁₂N₂O₂ 要求值：204, 實驗值：205[M+H]⁺

【0272】 步驟 8 及 9：(6aR,9aR)-或(6aS,9aS)-2-胺基-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮中之剩餘一者

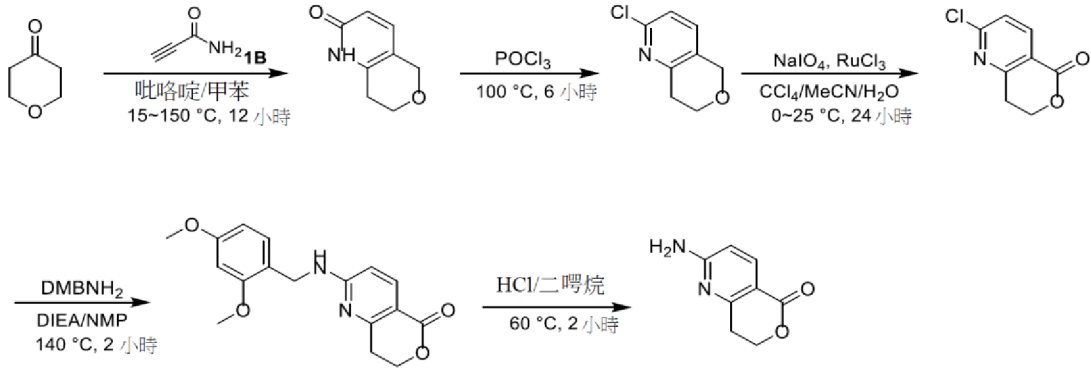
【0273】 使用與製備中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 (6aR,9aR)-或 (6aS,9aS)-2-氯-7,8,9,9a-四氫環戊并[5,6]哌喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-

酮（步驟 5 之第二溶離異構體）中之剩餘一者製備標題化合物（中間物 13）。

MS (ES⁺) C₁₁H₁₂N₂O₂ 要求值：204，實驗值：205[M+H]⁺

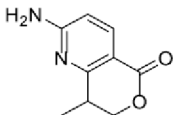


【0274】 中間物 14：2-胺基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

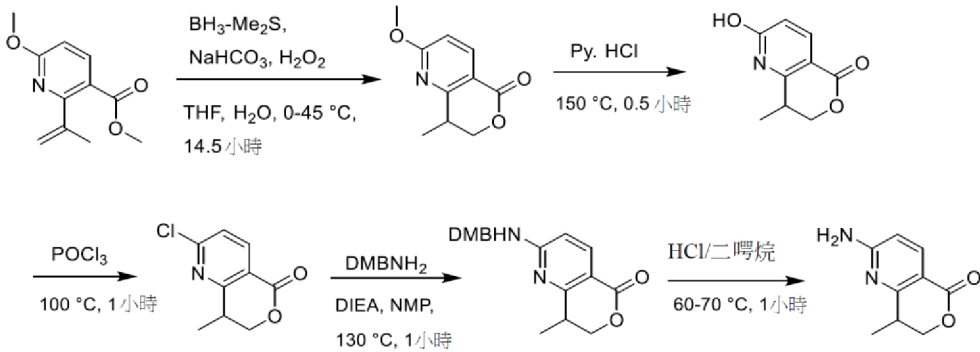


【0275】 步驟 1：2-胺基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0276】 使用與製備中間物 2 中之步驟 1 至 5 中描述之相同的五步驟程序自四氫-4*H*-吡喃-4-酮製備標題化合物。MS (ES⁺) C₈H₈N₂O₂ 要求值：164，實驗值：165[M+H]⁺。 ¹H NMR, 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ = 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 2H)。



【0277】 中間物 15：2-胺基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮



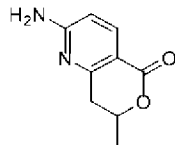
【0278】 步驟 1：2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0279】 在 0°C 下將 BH₃-Me₂S（10 M，5.31 mL，53.1 mmol，1.10 當量）

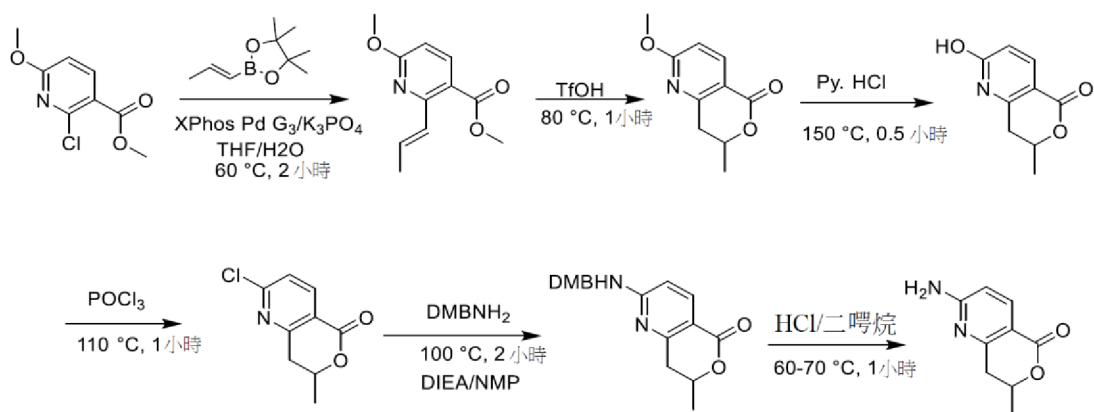
逐滴添加至 6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)菸鹼酸甲酯 (10.0 g, 48.3 mmol, 1.00 當量) 於 THF (100 mL) 中之溶液中。使混合物升溫至 20°C 且在該溫度下攪拌 2 小時。隨後使反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加 NaHCO₃ (20.3 g, 241 mmol, 5.00 當量) 於水 (35.0 mL) 及 H₂O₂ (30%/水, 69.6 mL, 724 mmol, 15.0 當量)。在 20°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘且在 30°C 至 45°C 下攪拌 12 小時。隨後將反應混合物傾入飽和 Na₂SO₃ 溶液 (200 mL) 中且用 EA (50.0 mL×3) 萃取。合併有機層且用鹽水 (200 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離, 5%至 15% EA-石油醚) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (15.0 g, 77.6 mmol, 80.4%產率)。

【0280】 步驟 2-5: -胺基-8-甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0281】 使用與製備中間物 10 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序, 接著製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮製備標題化合物。MS (ES⁺) C₉H₁₀N₂O₂ 要求值: 178, 實驗值: 179[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.93 (td, *J* = 7.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。



【0282】 中間物 16: 2-胺基-7-甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



【0283】 步驟 1：(E)-6-甲氧基-2-(丙-1-烯-1-基)菸鹼酸甲酯

【0284】 使 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯 (25.0 g, 148 mmol, 1.20 當量)、(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼啉 (20.7 g, 123 mmol, 1.00 當量)、XPhos Pd G3 (5.25 g, 6.20 mmol, 0.05 當量) 及 K_3PO_4 (52.6 g, 248 mmol, 2.00 當量) 於 THF (250 mL) 及 H_2O (100 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 淨化三次。混合物隨後在 60°C 下在 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且分配於水 (300 mL) 與 EA (1.20 L) 之間。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，5%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (25.0 g)。

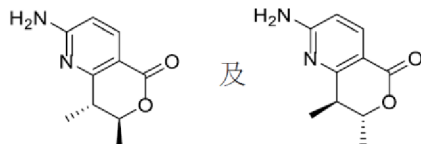
【0285】 步驟 2：2-甲氧基-7-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0286】 將 (E)-6-甲氧基-2-(丙-1-烯-1-基)菸鹼酸甲酯 (25.0 g, 120 mmol, 1.00 當量) 於 TfOH (100 mL) 中之溶液在 80°C 下攪拌 1 小時。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度且傾入 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (1.00 L) 中，隨後用 EA (1.00 L) 萃取。有機層用水 (300 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，2%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (20.8 g)。

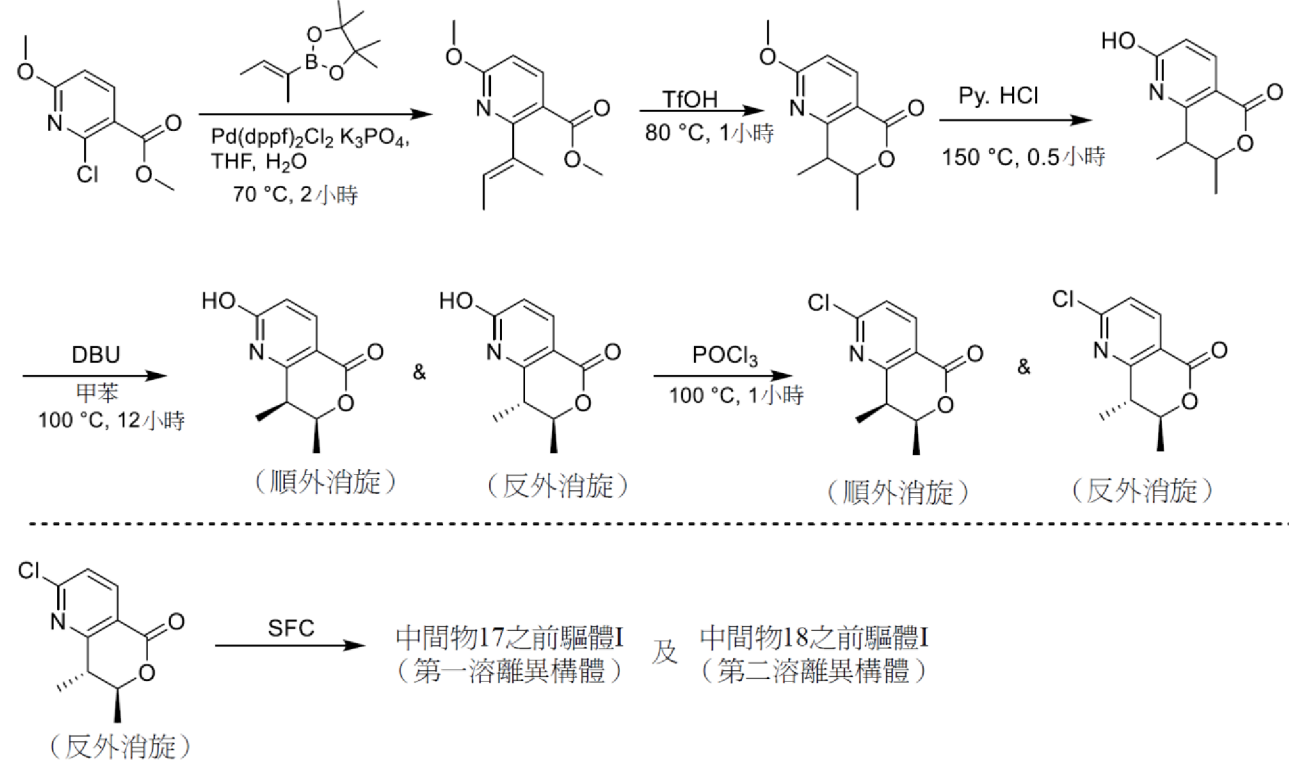
【0287】 步驟 3-6：2-胺基-7-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0288】 使用與製備中間物 10 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程

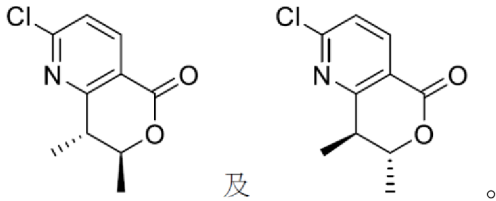
序，接著製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自 2-甲氧基-7-甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮製備標題化合物。MS (ES+) C₉H₁₀N₂O₂ 要求值：178，實驗值：179[M+H]⁺。 ¹H NMR, 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)。

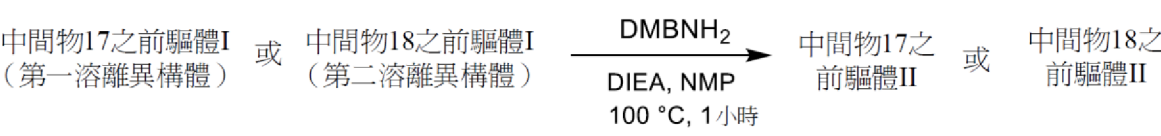


【0289】 中間物 17 及 18：(7*S*,8*R*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（中間物 17）及(7*R*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（中間物 18）

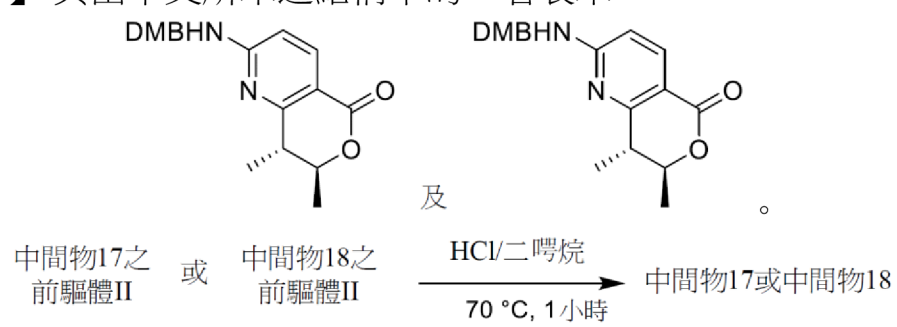


【0290】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：

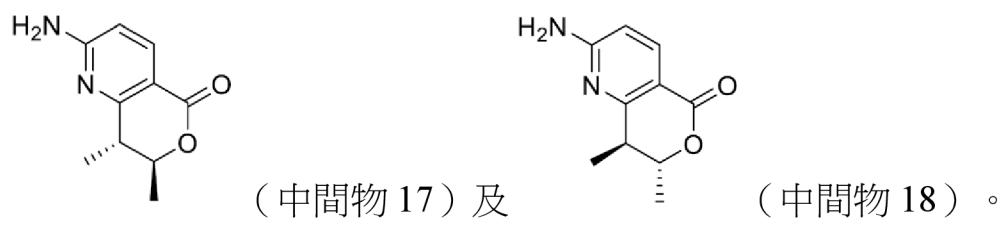




【0291】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0292】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0293】 步驟 1：(E)-2-(丁-2-烯-2-基)-6-甲氧基菸鹼酸甲酯

【0294】 將 K_3PO_4 (120 g, 565 mmol, 3.00 當量) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.70 g, 9.42 mmol, 0.05 當量) 添加至 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯 (38.0 g, 188 mmol, 1.00 當量) 及 (Z)-2-(丁-2-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉 (44.6 g, 245 mmol, 1.30 當量) 於 THF (320 mL) 及 H_2O (80.0 mL) 中之溶液中。在 N_2 下在 70°C 下攪拌反應混合物 2 小時。反應混合物用水 (300 mL) 稀釋且用 EA (250 mL $\times$ 3) 萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，隨後過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (具有 0.1% TFA 添加劑之 MeCN- H_2O 梯度) 純化。用固體碳酸鈉將含產物之溶離份調節至 pH=8 至 9 且用 EA (300 mL $\times$ 3) 萃取混合物。用鹽水 (500 mL) 洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (37.0 g, 167 mmol, 88.7% 產率)。

【0295】 步驟 2 及 3：2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0296】 使用與如製備中間物 16 中之步驟 2 描述之相同的程序，接著與如製備中間物 10 之步驟 4 描述之相同的程序自(E)-2-(丁-2-烯-2-基)-6-甲氧基菸鹼酸甲酯製備標題化合物。

【0297】 步驟 4：外消旋-(7*S*,8*S*)-2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及外消旋-(7*S*,8*R*)-2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0298】 將 DBU (60.8 mL, 403 mmol, 3.00 當量) 添加至 2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (26.0 g, 134 mmol, 1.00 當量) 於甲苯 (290 mL) 中之溶液中。在 100°C 下攪拌反應混合物 12 小時，隨後冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離, 1% 至 10% 甲醇-二氯甲烷) 純化，得到呈異構體之混合物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0299】 步驟 5：外消旋-(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及外消旋-(7*S*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0300】 使用與中間物 10 之步驟 5 中描述之相同的程序自外消旋-(7*S*,8*S*)-2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及外消旋-(7*S*,8*R*)-2-羥基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮製備標題化合物。順-及反-外消旋異構體藉由製備型 HPLC (管柱: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) -MeCN]; B%: 35% MeCN-55% CAN, 經 20 分鐘) 分離。外消旋-(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮為用以溶離之第一化合物且以白色固體形式得到。MS (ES⁺) C₁₀H₁₀ClNO₂ 要求值: 211, 實驗值: 212[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz, CDCl₃ δ 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (dq, *J* = 3.2, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (dq, *J* = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d,

$J = 6.5$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。外消旋-(7*S*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮為用以溶離之第二化合物且以白色固體形式得到。MS (ES⁺) C₁₀H₁₀ClNO₂ 要求值：211，實驗值：212[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz, CDCl₃ δ 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 3.05 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 6H)。

【0301】步驟 6：(7*S*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*R*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0302】 外消旋-(7*S*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮藉由 SFC（管柱：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×50 mm，10 μm）；移動相：MeOH/CO₂）分離，得到呈白色固體之第一溶離異構體（峰 1）及呈白色固體之第二溶離異構體（峰 2）。

【0303】步驟 7 及 8：(7*S*,8*R*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0304】 使用與製備中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序，自第一溶離異構體分別製備標題化合物（中間物 17）。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。中間物 17 之絕對立體化學藉由 X 射線晶體結構確定。

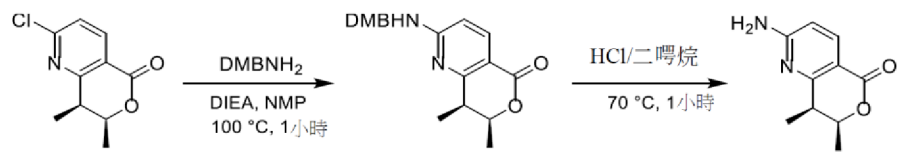
【0305】步驟 9 及 10：(7*R*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0306】 使用與製備中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序，自第二溶離異構體分別製備標題化合物（中間物 18）。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 7.77 (d, $J = 8.6$

Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

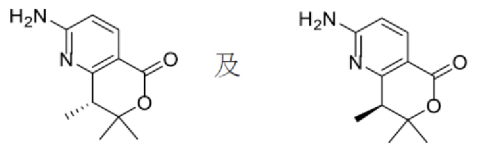


【0307】 中間物 19: 外消旋-(7*S*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

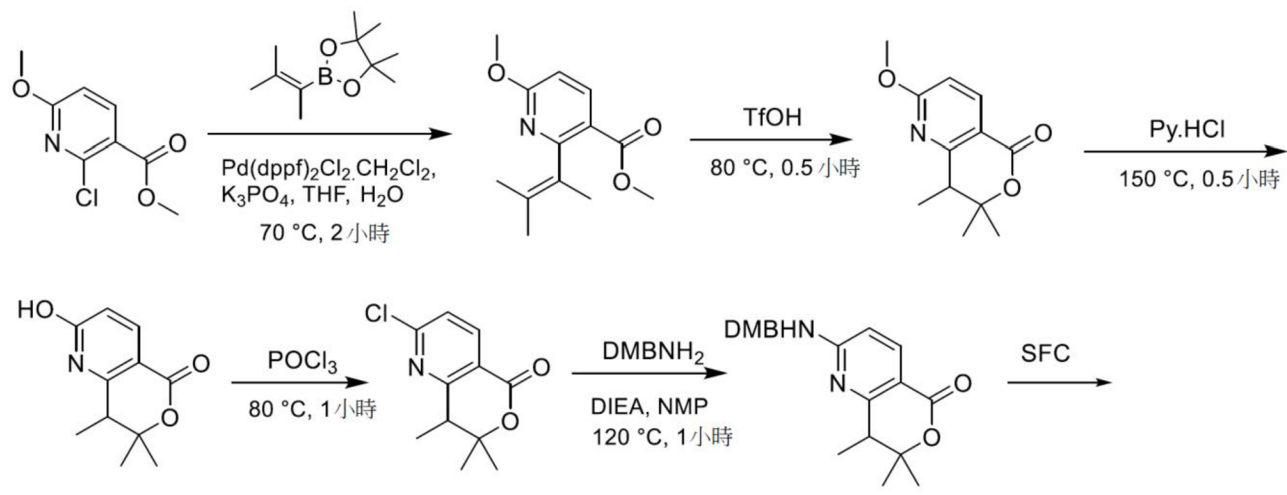


【0308】 步驟 1 及 2：外消旋-(7*S*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0309】 使用與製備中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自外消旋-(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（在步驟 5，中間物 17 及 18 合成之後）製備標題化合物。MS (ES+) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。 ¹H NMR: δ 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.77 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

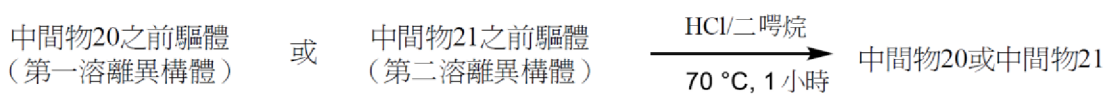
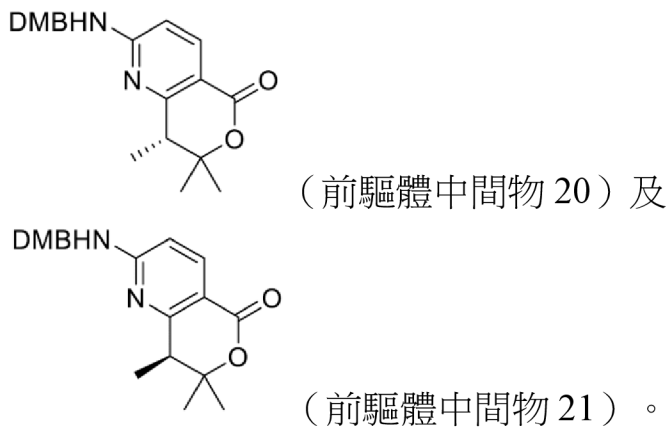


【0310】 中間物 20 及 21: (*R*)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(*S*)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

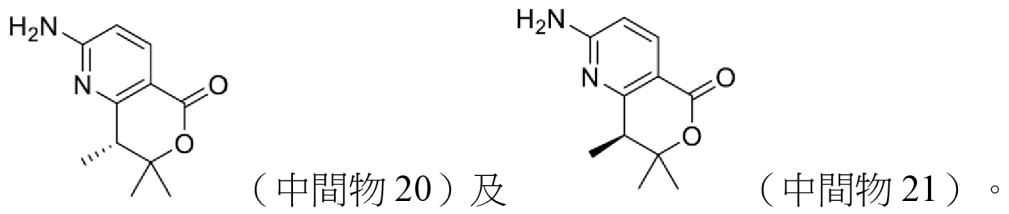


中間物20之前驅體
(第一溶離異構體) 及 中間物21之前驅體
(第二溶離異構體)

【0311】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0312】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0313】 步驟 1-5：2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0314】 使用與上文關於中間物 17 描述之類似的程序自 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯及 4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基丁-2-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉製備標題化合

物。

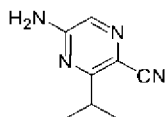
【0315】 步驟 6：(R)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮及(S)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0316】 使 2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮藉由 SFC（管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H（250 mm*30 mm，5 μm）；移動相：[0.1% NH₄OH MeOH/CO₂]）分離，得到呈黃色油狀物之(R或S)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（第一溶離異構體，0.55 g，79%產率）中之一者及(R或S)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（第二溶離異構體，0.55 g，79%產率）中之剩餘一者。

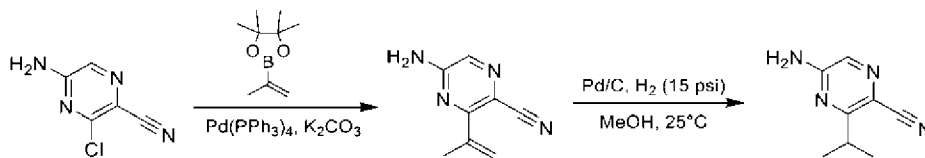
【0317】 步驟 7 及 8：(R)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮及(S)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0318】 使用與中間物 2 之步驟 5 中描述之相同的程序自第一及第二溶離異構體，亦即(R)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮及(S)-2-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮製備標題化合物（中間物 20 及 21）。得到呈黃色固體之中間物 20，(R)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值：206，實驗值：207[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。得到呈黃色固體之中間物 21，(S)-2-胺基-7,7,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值：206，實驗值：207[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。在

另一種化合物之情形下，中間物 20 之立體化學使用 X 射線晶體結構確定。



【0319】 中間物 22：5-胺基-3-異丙基吡咩-2-甲腈



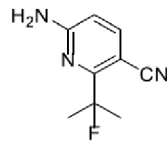
【0320】 步驟 1：5-胺基-3-(丙-1-烯-2-基)吡咩-2-甲腈

【0321】 將 5-胺基-3-氯吡咩-2-甲腈 (50.0 g, 324 mmol, 1.00 當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉 (81.54 g, 485.3 mmol, 1.50 當量)、K₂CO₃ (89.42 g, 647.0 mmol, 2.00 當量) 及 Pd(PPh₃)₄ (18.69 g, 16.18 mmol, 0.05 當量) 於二噁烷 (250 mL) 及 H₂O (50 mL) 中之混合物在 100°C 下在 N₂ 下攪拌 20 小時。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度且用 EA (800 mL) 及 H₂O (300 mL) 稀釋。隨後經由矽藻土過濾兩相混合物，隨後分配。有機層用鹽水 (500 mL×4) 洗滌，且隨後有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，10%至 33% EA-石油醚) 純化，得到呈淡黃色固體之標題化合物 (41.0 g, 39.0%產率)。

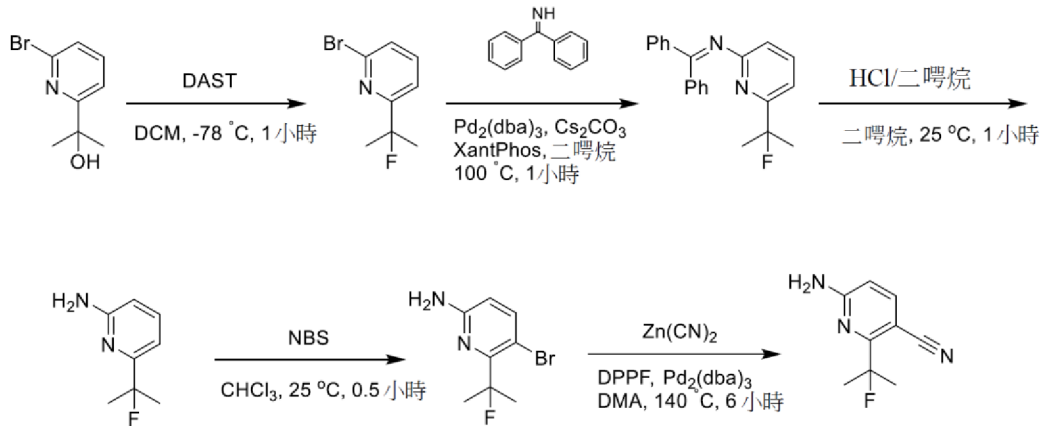
【0322】 步驟 2：5-胺基-3-異丙基吡咩-2-甲腈

【0323】 將 Pd/C (10 重量%，10.0 g) 添加至 5-胺基-3-(丙-1-烯-2-基)吡咩-2-甲腈 (45.0 g, 281 mmol, 1.00 當量) 於 MeOH (800 mL) 中之溶液中。使懸浮液在真空下脫氣且用 H₂ 淨化三次。在 H₂ (15 psi) 下在 25°C 下攪拌反應混合物 16 小時。經由矽藻土過濾混合物且在真空下濃縮濾液。殘餘物用石油醚/EA (110 mL, 10:1) 處理且在 25°C 下攪拌 10 分鐘，隨後過濾。在真空下乾燥濾餅，得到呈淡黃色固體之標題化合物 (39.5 g, 85.6%產率)。MS (ES⁺) C₈H₁₀N₄ 要求值：162，實驗值：163[M+H]⁺。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 7.83 (s, 1H), 5.07 (br

s, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。



【0324】 中間物 23：6-氨基-2-(2-氟丙-2-基)菸鹼腈



【0325】 步驟 1：2-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶

【0326】 在氮氣氛圍下在-78℃下將 DAST (10.3 g, 63.9 mmol, 3.00 當量) 添加至 2-(6-溴吡啶-2-基)丙-2-醇 (4.60 g, 21.3 mmol, 1.00 當量) 於二氯甲烷 (80 mL) 中之溶液中。攪拌反應混合物 1 小時，且隨後添加水 (20 mL)。將反應混合物進一步用水 (150 mL) 稀釋，且用 EA (150 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (4.50 g, 97%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0327】 步驟 2：N-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺

【0328】 使 2-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶 (3.99 g, 22.0 mmol, 1.20 當量)、二苯基甲亞胺 (4.00 g, 18.3 mmol, 1.00 當量)、Pd₂(dba)₃ (1.68 g, 1.83 mmol, 0.10 當量)、XantPhos (2.12 g, 3.67 mmol, 0.20 當量) 及碳酸銫 (17.9 g, 55.0 mmol, 3.00 當量) 於二噁烷 (40 mL) 中之混合物脫氣且用氮氣淨化三次。在 100℃下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物 1 小時，隨後過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0%至 25% EA-石油醚) 純

化，得到呈黃色油狀物之標題化合物（5.00 g，86%產率）。

【0329】 步驟 3：6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺

【0330】 在 25°C 下將 HCl（4.0 M/二噁烷，10 mL）添加至 *N*-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺（5.30 g，16.7 mmol）於二噁烷（20 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後藉由逐滴添加飽和碳酸氫鈉水溶液（20 mL）處理。粗混合物用水（50 mL）稀釋且用 EA（60 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，0%至 20% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（1.20 g，47%產率）。

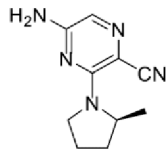
【0331】 步驟 4：5-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺

【0332】 *N*-溴琥珀醯亞胺（1.25 g，7.00 mmol，0.900 當量）添加至 6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺（1.20 g，7.78 mmol，1.00 當量）於氯仿（30 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後用水（30 mL）稀釋且用 EA（30 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，0%至 25% EA-石油醚）純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物（480 mg，25%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

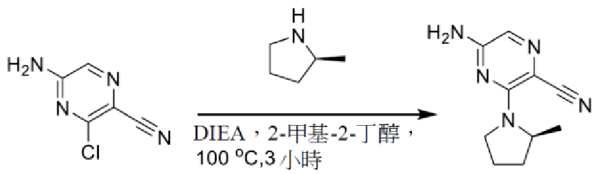
【0333】 步驟 5：6-胺基-2-(2-氟丙-2-基)菸鹼腈

【0334】 使 5-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺（200 mg，858 μmol，1.00 當量）、氰化鋅（302 mg，2.57 mmol，3.00 當量）、DPPF（95.0 mg，172 μmol，0.200 當量）及 Pd₂(dba)₃（79.0 mg，85.8 μmol，0.100 當量）於 *N,N*-二甲基乙醯胺（2 mL）中之混合物脫氣且用氮氣淨化三次。隨後在 140°C 下在氮氣下攪拌反應混合物 6 小時。隨後用水（20 mL）稀釋反應混合物且用 EA（20 mL×3）萃取。經合併有

機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，0%至 25% EA-石油醚）純化，得到呈棕色固體之標題化合物（140 mg，91%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

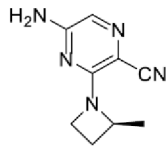


【0335】 中間物 24：(S)-5-胺基-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡咩-2-甲腈

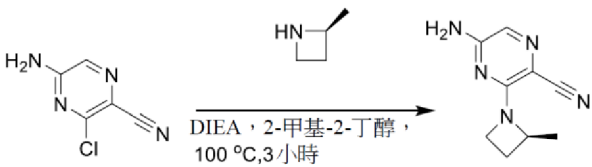


【0336】 步驟 1：(S)-5-胺基-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡咩-2-甲腈

【0337】 將 N,N-二異丙基乙胺（0.237 mL，1.36 mmol，3.00 當量）添加至 5-胺基-3-氯吡咩-2-甲腈（70.0 mg，453 μmol，1.00 當量）及(S)-2-甲基吡咯啉（HCl 鹽，71.6 mg，589 μmol，1.30 當量）於 2-甲基-2-丁醇（2 mL）中之混合物中。在 100°C 下攪拌反應混合物 3 小時，隨後傾入 20 mL 水中且用 EA（15 mL×3）萃取。有機層藉由無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物（90.0 mg，粗產物），其未經進一步純化即使用。MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₅ 要求值：203，實驗值：204[M+H]⁺。

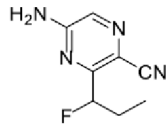


【0338】 中間物 25：(S)-5-胺基-3-(2-甲基氮雜環丁-1-基)吡咩-2-甲腈

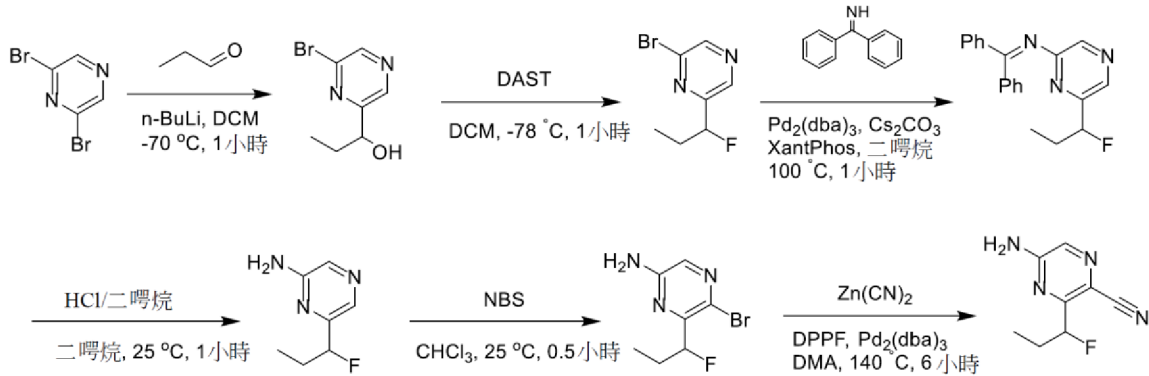


【0339】 步驟 1：(S)-5-胺基-3-(2-甲基氮雜環丁-1-基)吡咩-2-甲腈

【0340】 使用與中間物 24 之步驟 1 中描述之相同的程序自 5-胺基-3-氯吡啶-2-甲腈及(S)-2-甲基氮雜環丁烷 CSA 鹽製備標題化合物。MS (ES+) $C_9H_{11}N_5$ 要求值：189，實驗值：190[M+H]⁺。



【0341】 中間物 26：6-胺基-2-(1-氟丙基)菸鹼腈

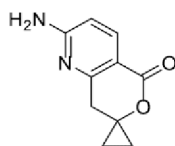


【0342】 步驟 1：1-(6-溴吡啶-2-基)丙-1-醇

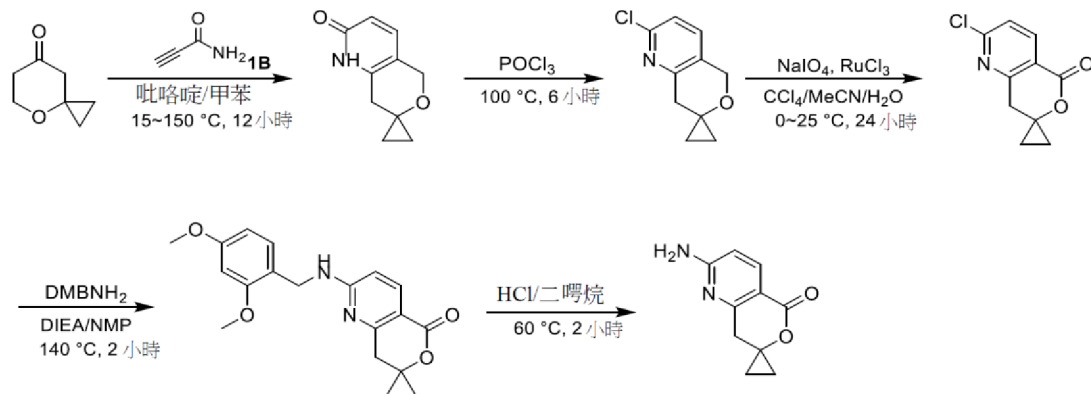
【0343】 在-70°C 下將 n-BuLi (2.5 M, 6.73 mL, 16.8 mmol, 2.00 當量) 逐滴添加至 2,6-二溴吡啶 (2.00 g, 8.41 mmol, 1.00 當量) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之混合物中，隨後在-70°C 下將含丙醛 (1.60 g, 27.5 mmol, 3.27 當量) 之二氯甲烷 (3 mL) 添加至混合物中。在-70°C 下在氮氣下攪拌反應混合物 1 小時，且隨後添加飽和氯化銨水溶液 (60 mL)。用 EA (60 mL×3) 萃取反應混合物，且合併有機層。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，5%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (1.40 g, 74%產率)。

【0344】 步驟 2-6：5-胺基-3-(1-氟丙基)吡啶-2-甲腈

【0345】 使用與中間物 23 之步驟 1 至 5 中描述之相同的五步驟程序自 1-(6-溴吡啶-2-基)丙-1-醇製備標題化合物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.98 (s, 1H), 5.67-5.50 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.18- 1.90 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

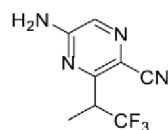


【0346】 中間物 27：2'-胺基螺[環丙烷-1,7'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'(8'*H*)-酮

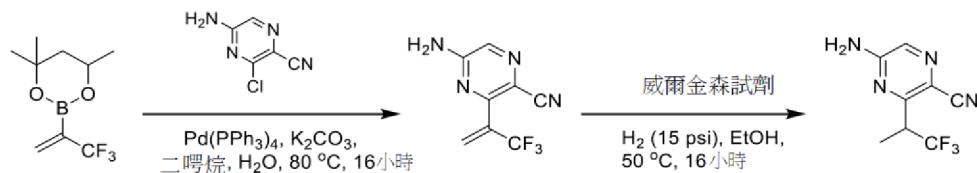


【0347】 步驟 1-5：2'-胺基螺[環丙烷-1,7'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'(8'*H*)-酮

【0348】 使用與中間物 2 之步驟 1 至 5 中描述之相同的五步驟程序自 4-氧雜螺[2.5]辛-7-酮製備標題化合物。MS (ES+) $C_{10}H_{10}N_2O_2$ 要求值：190，實驗值：191[M+H]⁺。



【0349】 中間物 28：5-胺基-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡嘧-2-甲脞 化合物 63



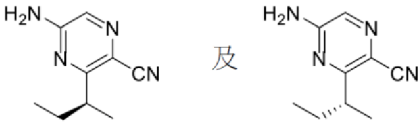
【0350】 步驟 1：5-胺基-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡嘧-2-甲脞

【0351】 將 $Pd(PPh_4)_3$ (657 mg, 776 μ mol, 0.200 當量) 及將碳酸鉀 (1.07 g, 7.76 mmol, 2.00 當量) 添加至 5-胺基-3-氯吡嘧-2-甲脞 (600 mg, 3.88 mmol, 1.00 當量) 及 4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉 (1.03 g, 4.66 mmol, 1.20 當量) 於二噁烷 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 中之溶液中。在 80°C 下在氮氣下攪拌混合物 16 小時。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Synergi

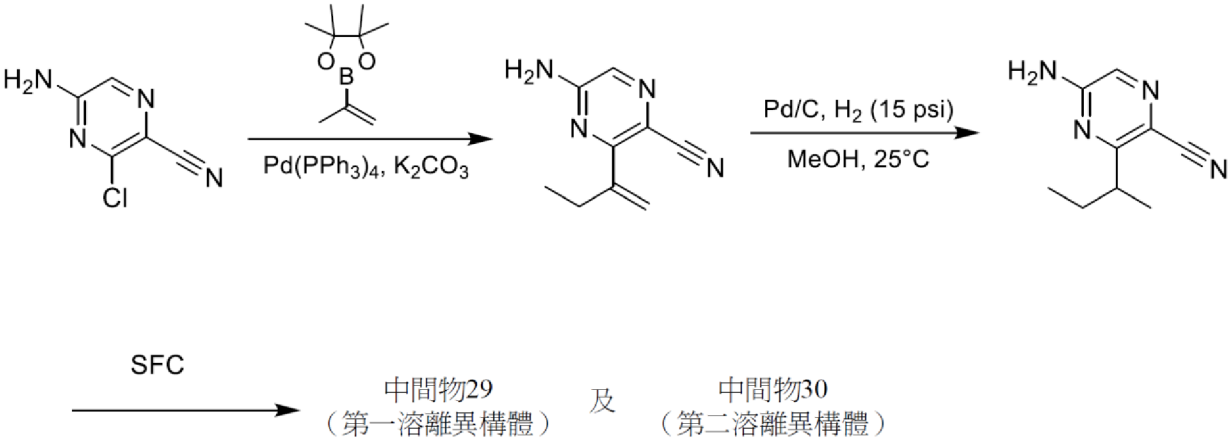
Max-RP 250*50 mm*10 μ m；移動相：[水（0.1% TFA）-MeCN]；B%：22MeCN%-52MeCN%）純化，得到呈白色固體之標題化合物（200 mg，24%產率）。

【0352】 步驟 2：5-胺基-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡咻-2-甲腈

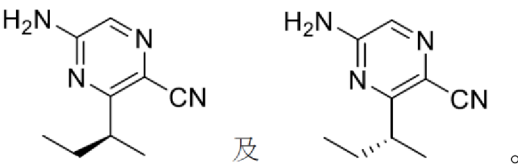
【0353】 將氯銻三苯基膦（432 mg，467 μ mol，0.50 當量）添加至 5-胺基-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡咻-2-甲腈（200 mg，934 μ mol，1.00 當量）於乙醇（10 mL）中之溶液中。在 50°C 下在 H_2 （15 psi）下攪拌反應混合物 16 小時，隨後過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC（管柱：Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 μ m；移動相：[水（0.1% TFA）-MeCN]；B%：32%-62%）純化，得到呈白色固體之標題化合物（20 mg，9.9%產率）。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7.90 (s, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8, 3H)。



【0354】 中間物 29 及 30：(S)-5-胺基-3-(第二丁基)吡咻-2-甲腈及(R)-5-胺基-3-(第二丁基)吡咻-2-甲腈



【0355】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



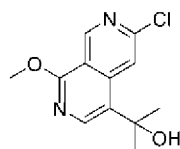
【0356】 步驟 1 及 2：5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈

【0357】 使用與中間物 22 之步驟 1 及 2 中描述之相同的程序製備標題化合物。

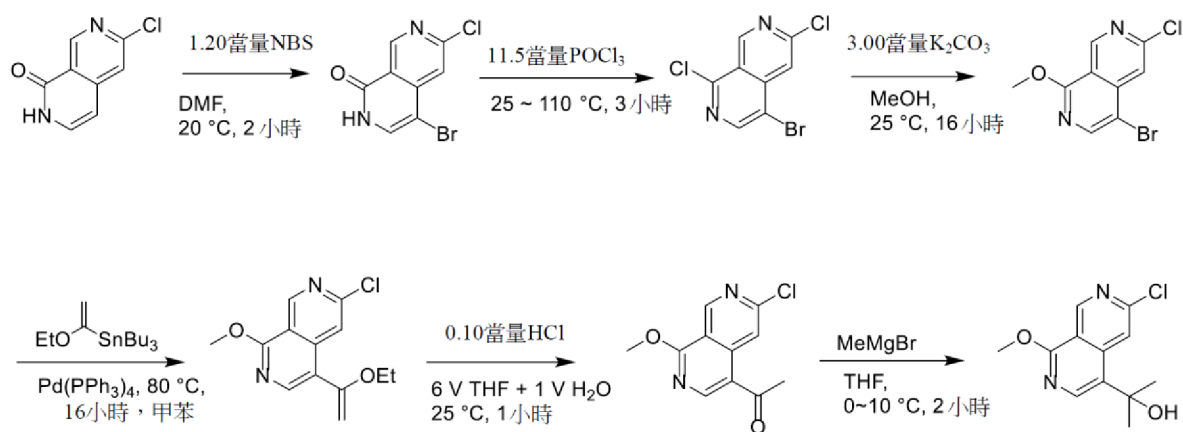
【0358】 步驟 3：(S)-5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈及(R)-5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈

【0359】 使 5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈 (320 mg, 1.82 mmol) 藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m)；移動相：EtOH 及 0.1% NH_4OH 梯度/ CO_2) 分離，得到呈灰白色固體之(R 或 S)-5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈 (第一溶離異構體，95 mg, 30%產率) 中之一者及呈白色固體之(R 或 S)-5-胺基-3-(第二丁基)吡啶-2-甲腈 (第二溶離異構體，128 mg, 39.7%產率) 中之剩餘一者。峰 1：MS (ES+) $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$ 要求值：176，實驗值：177[M+H]⁺。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.83 (s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 3.23 - 3.03 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。峰 2：MS (ES+) $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$ 要求值：176，實驗值：177[M+H]⁺。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.83 (s, 1H), 5.08 (br s, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0360】 II. 芳基氯中間物之合成



【0361】 中間物 31：2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶-4-基)丙-2-醇



【0362】 步驟 1：4-溴-6-氯-2,7-吡啶-1(2H)-酮

【0363】 將 NBS (70.9 g, 398 mmol, 1.20 當量) 添加至 6-氯-2,7-吡啶-1(2H)-酮 (60.0 g, 332 mmol, 1.00 當量) 於 DMF (600 mL) 中之溶液中。在 20°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後傾入水 (1 L) 中且過濾。在真空下乾燥濾餅，得到呈棕色固體之化合物 2 (90.8 g, 粗物質)。MS (ES+) $C_8H_4BrClN_2O$ 要求值：260，實驗值：261[M+H]⁺。

【0364】 步驟 2：4-溴-1,6-二氯-2,7-吡啶

【0365】 在 25°C 下將 4-溴-6-氯-2,7-吡啶-1(2H)-酮 (70.8 g, 272 mmol, 1.00 當量) 逐滴添加至 POCl₃ (484 g, 3.16 mol, 293 mL, 11.5 當量)。隨後在 110°C 下攪拌反應混合物 3 小時。隨後在真空下濃縮反應混合物，且在 25°C 下用 Na₂CO₃ 飽和水溶液將殘餘物調節至 pH=8。混合物用 DCM (500 mL×3) 萃取，用鹽水 (500 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (75.0 g, 269 mmol, 98.9% 產率)。MS (ES+) $C_8H_3BrCl_2N_2$ 要求值：278，實驗值：279[M+H]⁺。

【0366】 步驟 3：4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶

【0367】 將 4-溴-1,6-二氯-2,7-吡啶 (75.0 g, 269 mmol, 1.00 當量)、K₂CO₃ (111 g, 809 mmol, 3.00 當量) 於 MeOH (3 L) 中之懸浮液在 25°C 下攪拌 16 小時。隨後在真空下濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於 H₂O (300 mL) 中且用

DCM (100 mL×2) 萃取。在真空下濃縮經合併有機層，得到殘餘物。殘餘物在石油醚/EA (40 mL 20:1) 中濕磨且過濾。在真空下乾燥濾餅，得到呈黃色固體之標題化合物 (47.0 g, 171 mmol, 63.6%產率)。

【0368】 步驟 4：6-氯-4-(1-乙氧基乙基)-1-甲氧基-2,7-吡啶

【0369】 4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶 (47.0 g, 171 mmol, 1.00 當量)、三丁基(1-乙氧基乙基)錫烷 (74.4 g, 206 mmol, 69.6 mL, 1.20 當量) 及 Pd(PPh₃)₄ (19.8 g, 17.1 mmol, 0.10 當量) 於甲苯 (500 mL) 中之溶液在 80°C 下在 N₂ 下攪拌 16 小時。隨後使反應混合物冷卻至 20°C 且傾入 KF 飽和水溶液 (500 mL) 中且攪拌 1 小時。用 EA (300 mL×3) 萃取水性混合物，且合併有機層。在真空下濃縮經合併有機層，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (64.0 g, 粗產物)。MS (ES+) C₁₃H₁₃ClN₂O₂ 要求值：264，實驗值：265[M+H]⁺。

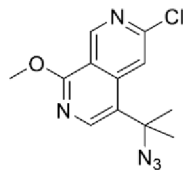
【0370】 步驟 5：1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶-4-基)乙-1-酮

【0371】 將 HCl 水溶液 (1.50 M, 20.1 mL, 0.10 當量) 添加至 6-氯-4-(1-乙氧基乙基)-1-甲氧基-2,7-吡啶 (80.0 g, 302 mmol, 1.00 當量) 於 THF (480 mL) 及 H₂O (80 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 1 小時。隨後將反應混合物傾入 NaHCO₃ 飽和水溶液 (500 mL) 中且用 EA (300 mL×2) 萃取。合併有機層且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，5%至 50% EA-石油醚) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (28.0 g, 118 mmol, 39.1% 產率)。MS (ES+) C₁₁H₉ClN₂O₂ 要求值：236，實驗值：237[M+H]⁺。

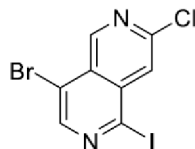
【0372】 步驟 6：2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶-4-基)丙-2-醇

【0373】 在 0°C 至 10°C 下將 MeMgBr (3.0 M/乙醚，118 mL, 3.00 當量) 添加至 1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶-4-基)乙-1-酮 (28.0 g, 118 mmol, 1.00 當量) 於 THF (300 mL) 中之溶液中。在 0 至 10°C 下攪拌混合物 2 小時，且隨後傾入飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) 中且用 EA (200 mL×2) 萃取。合併有機層且在真

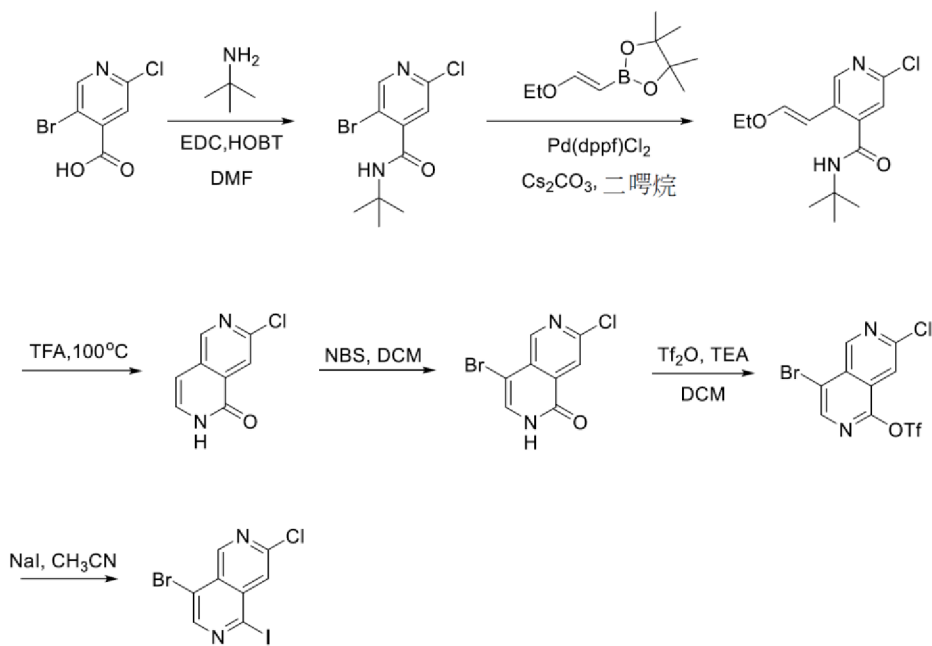
空下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物（33 g，粗產物）。MS (ES+) $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ 要求值：252，實驗值：253[M+H]⁺。



【0374】 中間物 31a：在用 TMSN₃、InBr₃ 及 DCM 處理後，自 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙-2-醇得到 4-(2-疊氨基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉。



【0375】 中間物 32：4-溴-7-氯-1-碘-2,6-喹啉



【0376】 步驟 1：5-溴-N-第三丁基-2-氯異菸鹼醯胺

【0377】 在氮氣氛圍下將 2-甲基丙-2-胺（1.47 g，20.2 mmol）、EDC HCl（4.85 g，25.3 mmol）及 HOBT（3.41 g，25.3 mmol）添加至 5-溴-2-氯吡啶-4-甲酸（4 g，16.9 mmol）於 DMF（30 mL）中之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加所得溶液且用 EA 萃取懸浮液，且隨後合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到 3 g（60.9%）呈白色固

體之標題化合物。MS (ES+) $C_{10}H_{12}BrClN_2O$ 要求值 290，實驗值 291 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)。

【0378】 步驟 2：(E)-N-第三丁基-2-氯-5-(2-乙氧基乙基)異菸鹼醯胺

【0379】 在氮氣氛圍下將 2-[(E)-2-乙氧基乙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉 (1.49 g, 7.53 mmol)、 CS_2CO_3 (4.46 g, 13.7 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (501 mg, 685 μ mol) 添加至 5-溴-N-第三丁基-2-氯吡啶-4-甲醯胺 (2 g, 6.85 mmol) 於二噁烷 (30 mL) 及 H_2O (6 mL) 中之溶液中且在 $80^\circ C$ 下攪拌反應混合物 2 小時。所得溶液用水稀釋且用 EA 萃取，且隨後合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到 1.2 g (62.1%) 呈黃色固體之標題化合物。MS (ES+) $C_{14}H_{19}ClN_2O_2$ 要求值 282，實驗值 283 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 7.28 (s, 1H), 5.79 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 3.90 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

【0380】 步驟 3：7-氯-2,6-吡啶-1(2H)-酮

【0381】 將 TFA (20 mL) 添加至 N-第三丁基-2-氯-5-[(E)-2-乙氧基乙基]吡啶-4-甲醯胺 (1.2 g, 4.24 mmol) 且在 $100^\circ C$ 下攪拌該反應混合物隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到 600 mg (91.5%) 呈紅色固體之標題化合物。粗產物未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ES+) $C_8H_5ClN_2O$ 要求值 180，實驗值 181 $[M+H]^+$ 。

【0382】 步驟 4：4-溴-7-氯-2,6-吡啶-1(2H)-酮

【0383】 將 NBS (3.54 g, 19.9 mmol) 添加至 7-氯-1,2-二氫-2,6-吡啶-1-酮 (3 g, 16.6 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。藉由過濾收集固體，得到 3 g (69.7%) 呈白色固體之標題化合物。MS (ES+) $C_8H_4BrClN_2O$ 要求值 258，實驗值 259 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

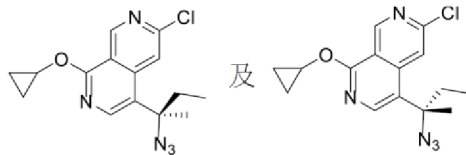
12.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz)。

【0384】 步驟 5：三氟甲烷磺酸 4-溴-7-氯-2,6-噻啉-1-酯

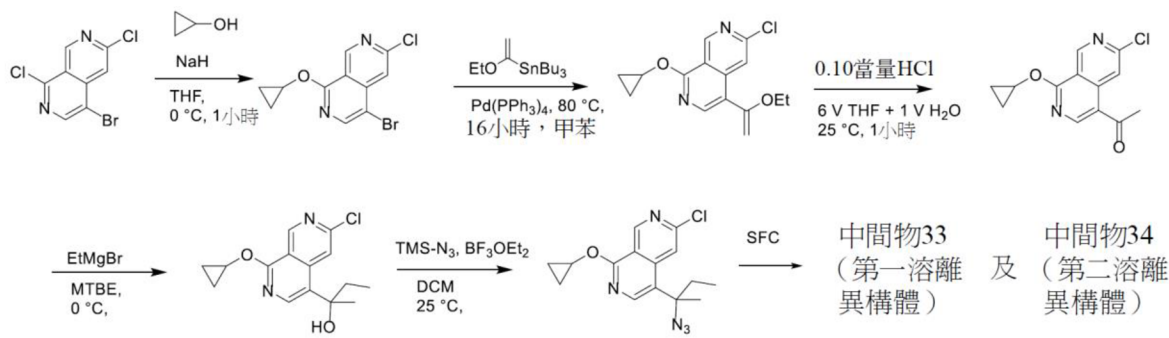
【0385】 在 -78°C 下歷經 10 分鐘將 Tf_2O (4.34 g, 15.4 mmol) 逐滴添加至 4-溴-7-氯-1,2-二氫-2,6-噻啉-1-酮 (1 g, 3.85 mmol) 於 DCM (15 mL) 及 TEA (777 mg, 7.70 mmol) 中之溶液中且在 -78°C 下攪拌所得溶液 0.5 小時。使混合物升溫至室溫且在此溫度下再攪拌 0.5 小時。隨後藉由添加 2 mL 水/冰淬滅反應物，用 DCM 萃取，且隨後合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。使用急驟管柱層析純化殘餘物，得到 1 g (66.6%) 呈白色固體之標題化合物。MS (ES⁺) $\text{C}_9\text{H}_3\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 要求值 390，實驗值 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz)。

【0386】 步驟 6：4-溴-7-氯-1-碘-2,6-噻啉

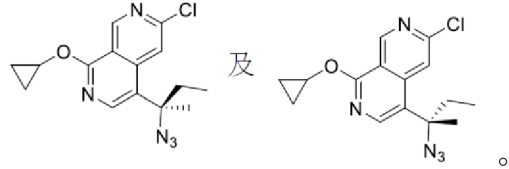
【0387】 將 NaI (952 mg, 6.35 mmol) 添加至三氟甲烷磺酸 4-溴-7-氯-2,6-噻啉-1-酯 (500 mg, 1.27 mmol) 於 MeCN (9 mL) 中之溶液中且使所得混合物冷卻至 0°C ，接著經 10 分鐘逐滴添加三氟甲磺酸 (381 mg, 2.54 mmol) 於 MeCN (1 mL) 中。混合物隨後在室溫下攪拌 1.5 小時。所得溶液用 EA 萃取，且隨後合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到 500 mg 呈黑色固體之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步。MS (ES⁺) $\text{C}_9\text{H}_3\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 要求值 368，實驗值 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



【0388】 中間物 33 及 34：(*R*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺及 (*S*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺



【0389】 其中之每一者由以下結構中的一者表示：



【0390】 步驟 1：4-溴-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶

【0391】 在 0°C 下向環丙醇（5.75 g，98.9 mmol）於 THF（250 mL）中之溶液中添加氫化鈉（4.32 g，108 mmol，純度 60%）。在 0°C 下攪拌反應混合物 20 分鐘，且隨後向反應混合物中添加 4-溴-1,6-二氯-2,7-吡啶（25.0 g，90.0 mmol）。使反應混合物升溫至 25°C 持續 40 分鐘，隨後傾入水（1 L）中且用乙酸乙酯（500 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由在 25°C 下於石油醚/EA（240 mL/20 mL）中之滴定純化，得到呈黃色固體之標題化合物（45.0 g，84%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 4H)。

【0392】 步驟 2-3：1-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)乙-1-酮

【0393】 使用與中間物 31 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟順序自 4-溴-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶製備標題化合物。

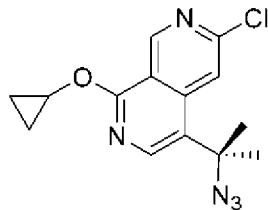
【0394】 步驟 4：2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)丁-2-醇

【0395】 在 0°C 下在氮氣氛圍下向 1-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)乙-1-酮（27.0 g，103 mmol）於 MTBE（540 mL）中之溶液中添加乙基溴化鎂（3.0 M，103 mL）。在 0°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘，隨後藉由添加水（1000 mL）淬滅

且用 EA (800 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (34 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

【0396】 步驟 5：(*R*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺或(*S*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺

【0397】 在氮氣氛圍下向 2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-醇 (34.0 g，116 mmol) 於二氯甲烷 (340 mL) 中之溶液中添加疊氮化三甲基矽烷 (35.0 g，304 mmol，40 mL) 及三氟化硼合二乙醚 (34.5 g，243 mmol，30 mL)。在 25°C 下攪拌反應混合物 2 小時，接著用水 (1000 mL) 稀釋且用 DCM (800 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (石油醚:乙酸乙酯=1:0 至 3:1) 純化，得到呈黃色固體之外消旋-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺 (15.0 g，45%產率，用於兩步驟)。此外消旋化合物藉由 SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm，10 μm)；移動相：[0.1% MeOH (具有 0.1% NH₄OH) /CO₂]分離，得到呈黃色固體之(*R*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺或(*S*)-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丁-2-胺 (中間物 33，第一溶離異構體，2.90 g，19%產率) 及呈白色固體之第二溶離異構體 (中間物 34，4.80 g，32%產率)。中間物 33：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 0.96-0.92 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

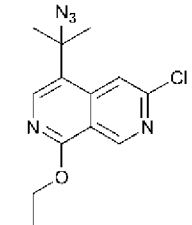
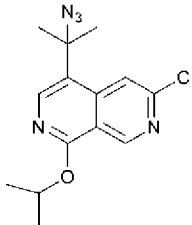
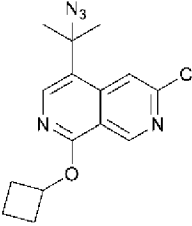
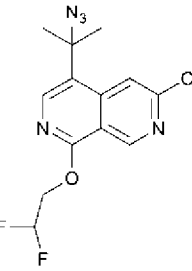
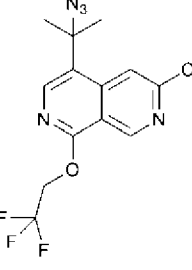
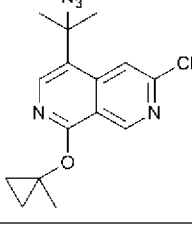


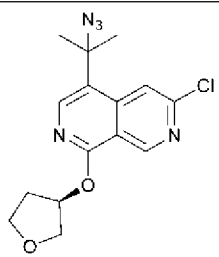
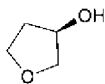
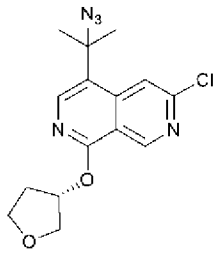
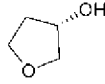
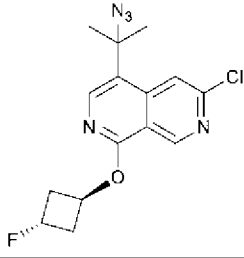
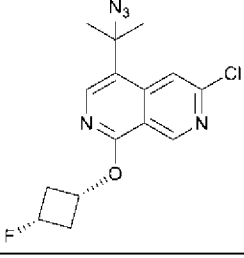
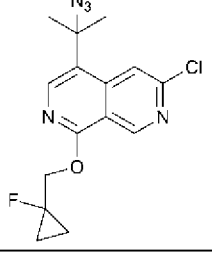
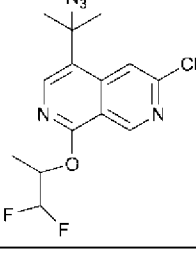
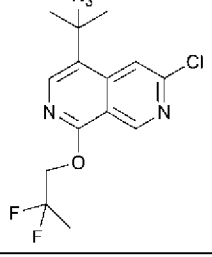
【0398】 中間物 35：4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉

【0399】 中間物 35 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序 (除步

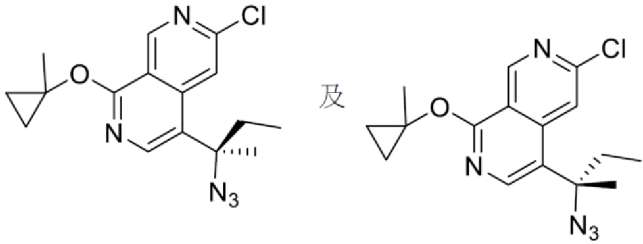
驟 4 外) 製備，使用甲基鎂格林納且不要求值對掌性分離。

【0400】 中間物 36a-36o：中間物使用如關於中間物 35 描述之類似的程序製備，除使用如下文在步驟 1 中描述之不同試劑。

中間物	結構	製備中間物 35 之步驟 1 中所用之試劑
36a		EtOH
36b		iPrOH
36c		環丁醇
36d		
36e		
36f		

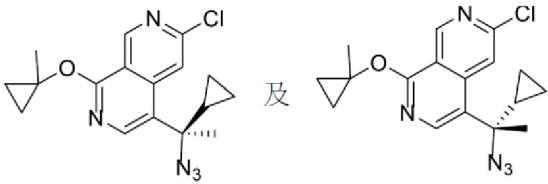
36g		
36h		
36i		
36j		
36k		
36l		
36m		

36n		
36o		



【0401】 中間物 37 及 38：*(R)*-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉及*(S)*-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉

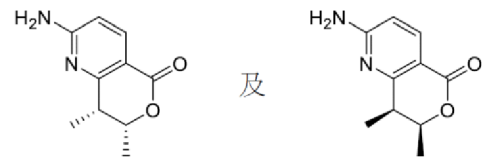
【0402】 中間物 37 及 38 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序（除步驟 1 外）製備，使用 1-甲基環丙-1-醇。外消旋標題化合物藉由 SFC（管柱：Daicel Chiralpak AD-H（250 mm×30 mm，5 μm）；移動相：[IPA（及 0.1% NH₄OH）/CO₂]）分離，得到呈白色油狀物之*(R)*-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉或*(S)*-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉（中間物 37，第一溶離異構體，200 mg，29%產率）及呈白色油狀物之第二溶離異構體（中間物 38，290 mg，42%產率）。中間物 37 及 38：MS (ES⁺) C₁₆H₁₈ClN₅O 要求值 331，實驗值 332 [M+H]⁺。



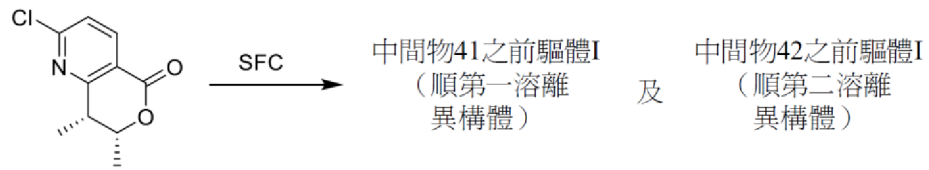
【0403】 中間物 39 及 40：*(R)*-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基環

丙氧基)-2,7-噻啉及(S)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉

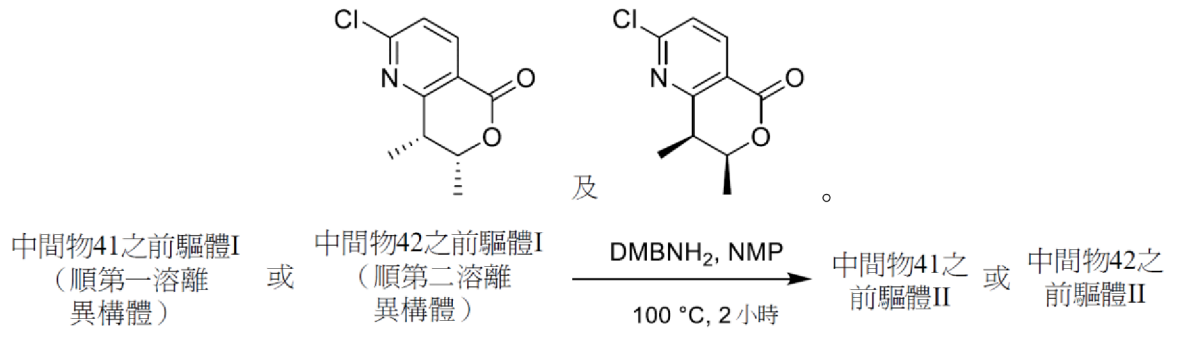
【0404】中間物 39 及 40 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序（除步驟 4 外）製備，使用環丙基溴化鎂且將反應物在 60℃ 下攪拌 30 分鐘。外消旋標題化合物藉由 SFC（管柱：Daicel Chiralpak AD-H（250 mm×30 mm，5 μm）；移動相：[IPA（及 0.1% NH₄OH）/CO₂]）分離，得到呈黃色固體之(R)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉或(S)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉（中間物 39，第一溶離異構體，130 mg，28%產率）及呈黃色固體之第二溶離異構體（中間物 40, 150 mg，32%產率）。



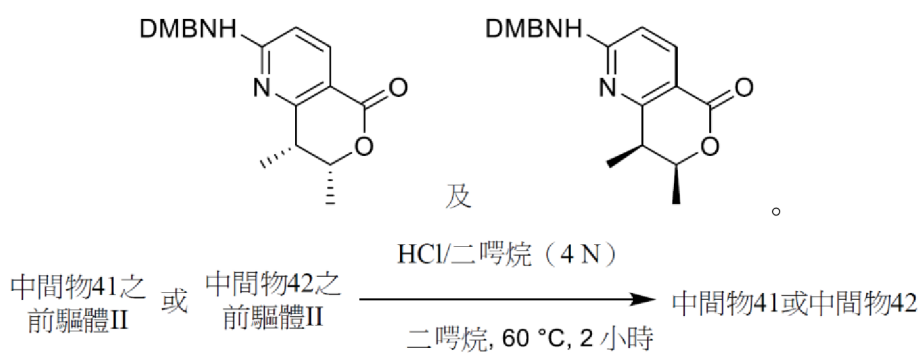
【0405】中間物 41 及 42：(7R,8R)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮及(7S,8S)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



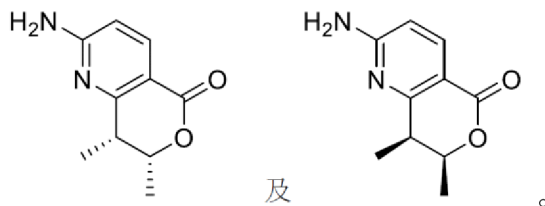
【0406】其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0407】其由下文所示之結構中的一者表示：



【0408】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0409】 步驟 1：(7*R*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0410】 外消旋-(7*R*,8*R*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (6.0 g, 28.3 mmol) 藉由 SFC (Daicel Chiralpak AD, MeOH 及 0.1% NH₄OH 梯度/CO₂) 分離，分別得到兩個峰。得到呈黃色固體之第一溶離異構體 (3 g, 50%產率) 及第二溶離異構體 (2.8 g, 46%產率)。

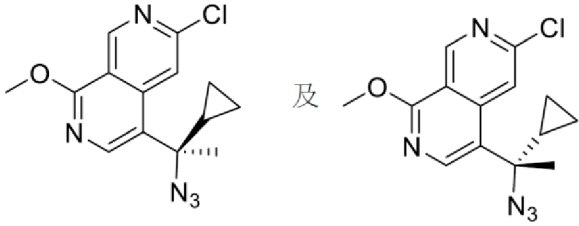
【0411】 步驟 2 及 3：(7*R*,8*R*)-或(7*S*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之一者

【0412】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序，自 (7*R*,8*R*)-或(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (來自步驟 1 之第一溶離異構體) 中之一者製備標題化合物 (中間物 41)。¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。

【0413】 步驟 4 及 5：(7*R*,8*R*)-或(7*S*,8*S*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃

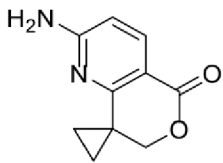
喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之剩餘一者

【0414】 使用與中間物 2 之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序，自 (7*R*,8*R*)-或(7*S*,8*S*)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（來自步驟 1 之第二溶離異構體）中之剩餘一者製備標題化合物（中間物 42）。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。

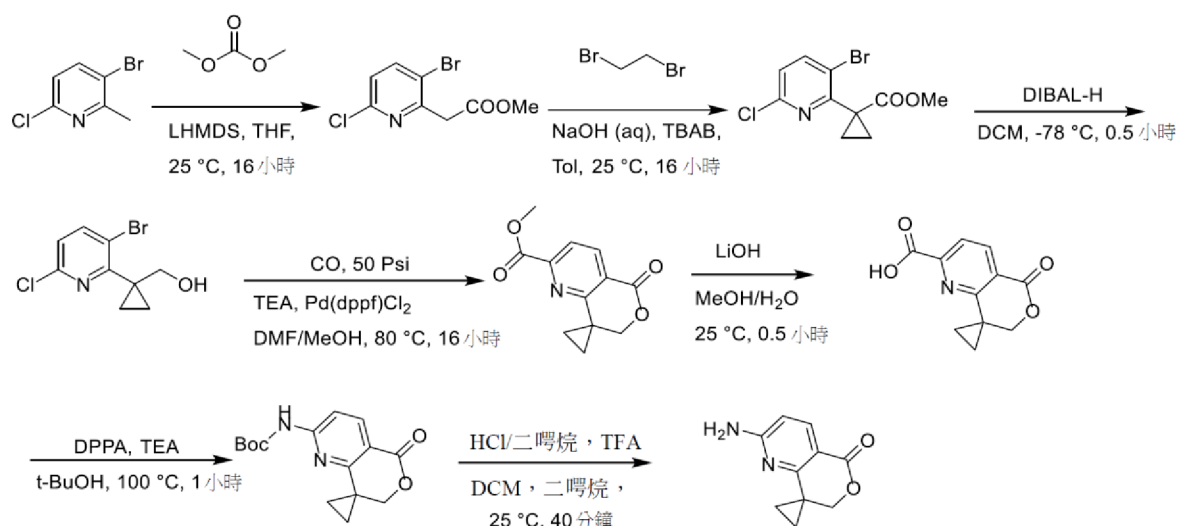


【0415】 中間物 43 及 44：(*R*)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-哌啶或(*S*)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-哌啶

【0416】 中間物 43 及 44 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序（除步驟 1 外）製備，使用甲醇且在步驟 4 中，使用環丙基溴化鎂且將反應物在 60°C 下攪拌 30 分鐘。外消旋標題化合物（1.20 g，3.95 mmol）藉由 SFC（管柱：Daicel Chiralpak IG（250 mm x 30 mm，10 μm）；移動相：[MeOH（及 0.1% NH₄OH）/CO₂]）分離，得到呈黃色油狀物之(*R*)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-哌啶或(*S*)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-哌啶（中間物 43，第一溶離異構體，490 mg，40%產率）及呈黃色油狀物之第二溶離異構體（中間物 44，430 mg，34%產率）。



【0417】 中間物 45：2'-胺基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮



【0418】 步驟 1：2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯

【0419】 在 25°C 下在氮氣下將 LiHMDS (1 M, 388 mL) 添加至 3-溴-6-氯-2-甲基吡啶 (20.0 g, 96.9 mmol) 於 THF (300 mL) 中之溶液中。2.5 小時後，碳酸二甲酯 (14.0 g, 155 mmol) 添加至混合物中且在 25°C 下攪拌 13.5 小時。隨後將反應混合物添加至 NH₄Cl 飽和水溶液 (1000 mL) 中且用 EA (60 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (18.0 g, 70%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

【0420】 步驟 2：1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0421】 在 25°C 下將四丁基溴化銨 (2.44 g, 7.56 mmol) 及 NaOH (50 mL, 50 重量%/水) 添加至 1,2-二溴乙烷 (10.7 g, 56.7 mmol) 及 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯 (10.0 g, 37.8 mmol) 於甲苯 (50 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 16 小時，隨後用水 (300 mL) 稀釋且用 EA (200 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (6.10 g, 56%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H)。

【0422】步驟 3：(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)甲醇

【0423】 在-78℃下在氮氣下將氫化二異丁基鋁（1 M，56 mL）添加至 1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙烷-1-甲酸甲酯（5.40 g，18.6 mmol）於 DCM（80 mL）中之溶液中。在-78℃下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液（50 mL）淬滅，用水（200 mL）稀釋且用 EA（200 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物（5.00 g，粗物質），其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0424】步驟 4：5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-甲酸甲酯

【0425】 在氮氣氛圍下將三乙胺（2.31 g，22.9 mmol）及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （557 mg，762 μmol ）添加至(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)甲醇於 MeOH（25 mL）及 DMF（25 mL）中之溶液中。使懸浮液在真空下脫氣且用一氧化碳淨化若干次。將混合物在一氧化碳（50 psi）下在 80℃下攪拌 16 小時。隨後將反應混合物濃縮以移除甲醇，用水（100 mL）稀釋且用 EA（60 mL×3）萃取。經合併有機層用鹽水（100 mL×3）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。得到呈黃色固體之標題化合物（1.8 g，粗物質），且其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES^+) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求值：233，實驗值：234 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0426】步驟 5：5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-甲酸

【0427】 將氫氧化鋰（555 mg，23.2 mmol）添加至 5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-甲酸甲酯（1.80 g，7.72 mmol）於甲醇（30 mL）及水（10 mL）中之溶液中。在 25℃下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後濃縮以移除甲醇。混合物用水（60 mL）稀釋且用 EA（50 mL×3）萃取。將水層藉由添加

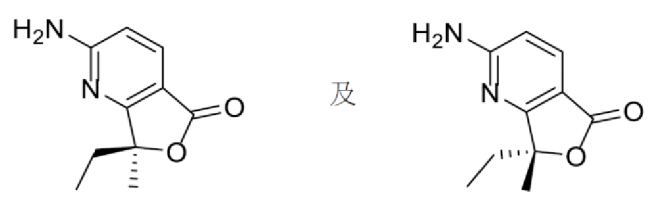
鹽酸水溶液（6 M，5 mL）酸化，隨後將混合物用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物（1.20 g，71%產率），其未經進一步純化即使用。

【0428】 步驟 6：(5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯

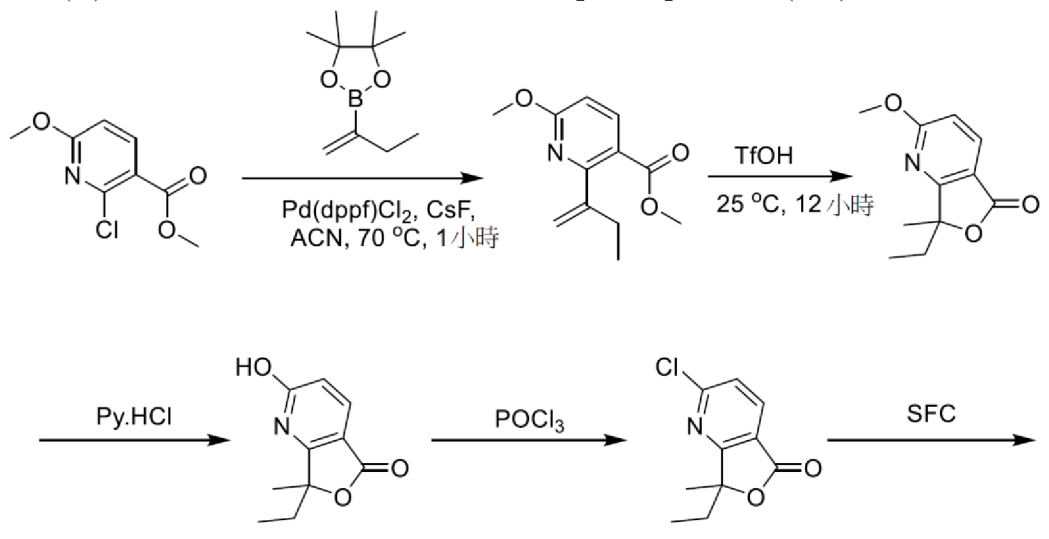
【0429】 將三乙胺（831 mg，8.21 mmol）及疊氮磷酸二苯酯（2.26 g，8.21 mmol）添加至 5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-甲酸（1.20 g，5.47 mmol）於第三丁醇（20 mL）中之溶液中。在 100°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後冷卻至環境溫度，用水（60 mL）稀釋，且用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，0%至 50% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（330 mg，19%產率）及呈黃色油狀物之 2'-胺基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮（420 mg，28%產率）。

【0430】 步驟 7：2'-胺基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮

【0431】 在 25°C 下將 HCl/二噁烷（4.0 M，0.5 mL）添加至（5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯（100 mg，344 μmol）於二噁烷（1.5 mL）中之溶液中。將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後濃縮。將 DCM（2 mL）及 TFA（1 mL，13.5 mmol）添加至殘餘物中，且在 25°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。隨後濃縮反應混合物且將 EA（5 mL）添加至殘餘物中。將混合物藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液（20 mL）中和且用 EA（15 mL×3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物（60.0 mg，92%產率），其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES⁺) C₁₂H₁₁NO₄ 要求值：190，實驗值：191[M+H]⁺。

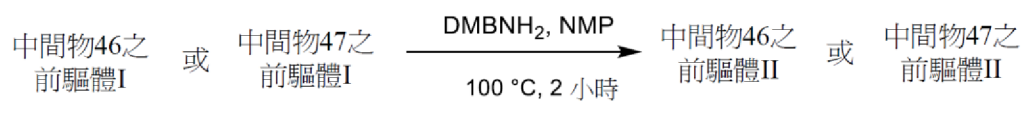
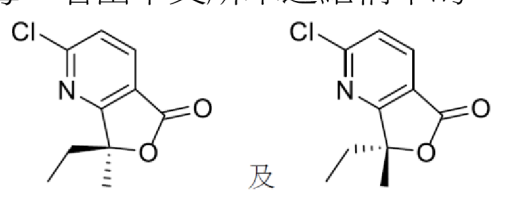


【0432】 中間物 46 及 47：(S)-2-胺基-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮及(R)-2-胺基-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮

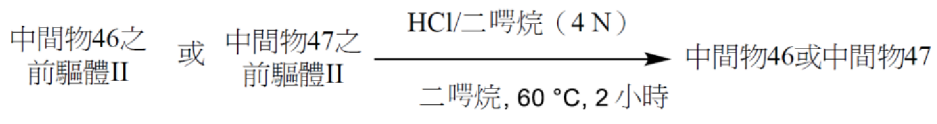
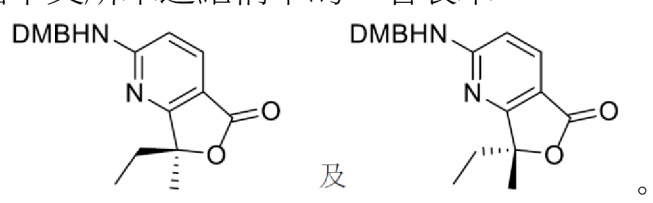


中間物46之前驅體 (第一溶離異構體) 及 中間物47之前驅體 (第二溶離異構體)

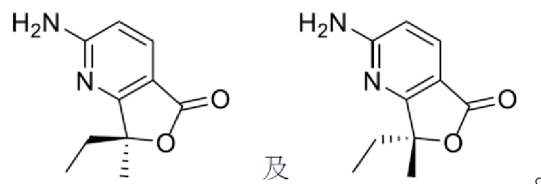
【0433】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0434】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0435】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0436】 步驟 1-4：2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮

【0437】 使用如關於中間物 17（步驟 1-3，5）描述之類似的程序自 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯及 2-(丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉製備標題化合物，除在步驟 1 中將 CsF 用作鹼且將步驟 2 在 25°C 下進行 1 小時。

【0438】 步驟 5：(*S*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮及(*R*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮

【0439】 將 2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮（1.9 g，8.98 mmol）藉由 SFC（管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H（250 mm*30 mm，5 μ m）；移動相：[0.1% NH₄OH EtOH/CO₂]）分離，得到呈黃色油狀物之(*R* 或 *S*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮（第一溶離異構體，0.70 g，37%產率）中之一者及(*R* 或 *S*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮（第二溶離異構體，0.90 g，47%產率）中之剩餘一者。

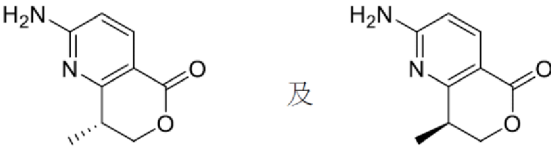
【0440】 步驟 6 及 7：(*R* 或 *S*)-2-胺基-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮中之一者

【0441】 使用與製備中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(*R* 或 *S*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮（來自步驟 5 之第一溶離異構體）中之一者製備標題化合物(中間物 46)。¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.52-6.46 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 0.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193[M+H]⁺。

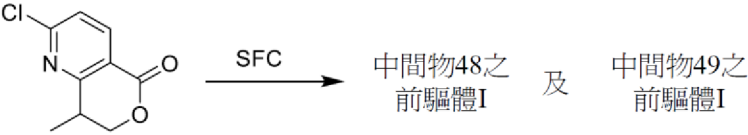
【0442】 步驟 8 及 9：(*R* 或 *S*)-2-胺基-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-

5(7*H*)-酮中之剩餘一者

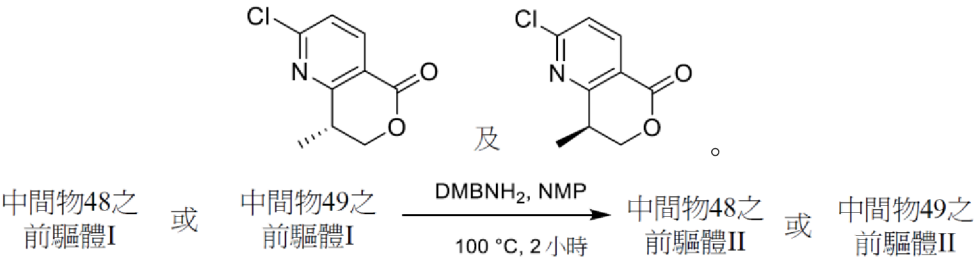
【0443】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(*R* 或 *S*)-2-氯-7-乙基-7-甲基呋喃并[3,4-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮 (來自步驟 5 之第二溶離異構體)中之剩餘一者製備標題化合物(中間物 47)。¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS (ES+) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值: 192, 實驗值: 193[M+H]⁺。



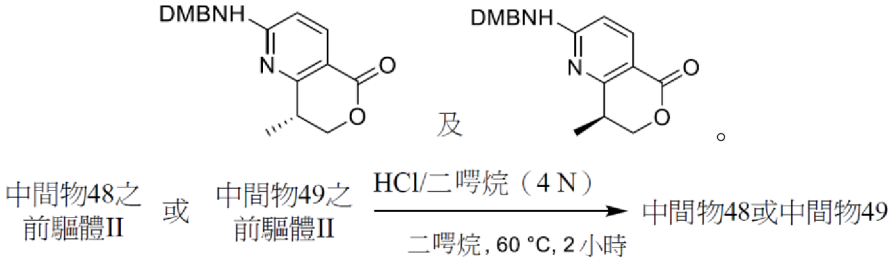
【0444】 中間物 48 及 49: (*R*)-2-胺基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-呋喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(*S*)-2-胺基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-呋喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮



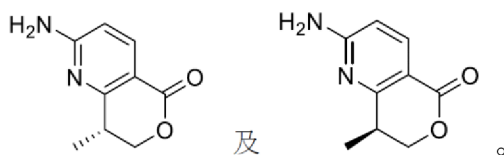
【0445】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示:



【0446】 其由下文所示之結構中的一者表示:



【0447】 其由下文所示之結構中的一者表示:



【0448】 步驟 1：(R)-2-氯-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及 (S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

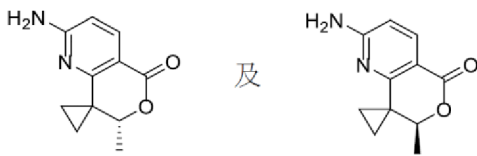
【0449】 外消旋-2-氯-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（700 mg，3.54 mmol）藉由 SFC（Daicel Chiralpak IG，MeOH 及 0.1% NH₄OH 梯度 /CO₂）分離，分別得到兩個峰。得到呈黃色固體之第一溶離異構體（330 mg，47% 產率）及第二溶離異構體（330 mg，47%產率）。

【0450】 步驟 2 及 3：(R 或 S)-2-胺基-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之一者

【0451】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(R 或 S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（來自步驟 1 之第一溶離異構體）中之一者製備標題化合物（中間物 48）。MS (ES+) C₉H₁₀N₂O₂ 要求值：178，實驗值：179[M+H]⁺。

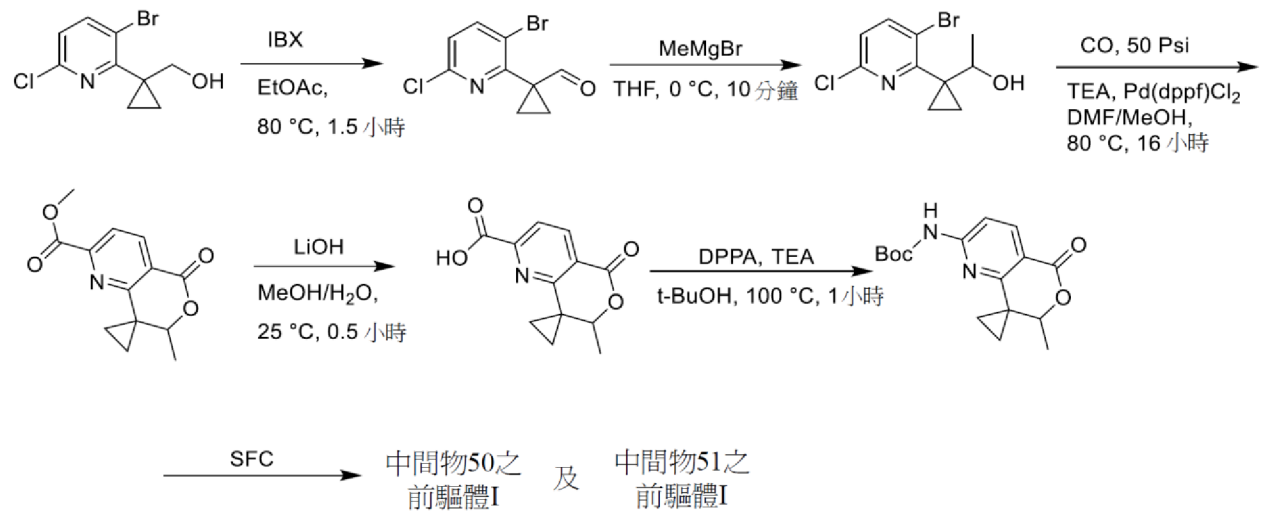
【0452】 步驟 3 及 4：(R 或 S)-2-胺基-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之剩餘一者

【0453】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(R 或 S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（來自步驟 1 之第二溶離異構體）中之剩餘一者製備標題化合物（中間物 49）。MS (ES+) C₉H₁₀N₂O₂ 要求值：178，實驗值：179[M+H]⁺。

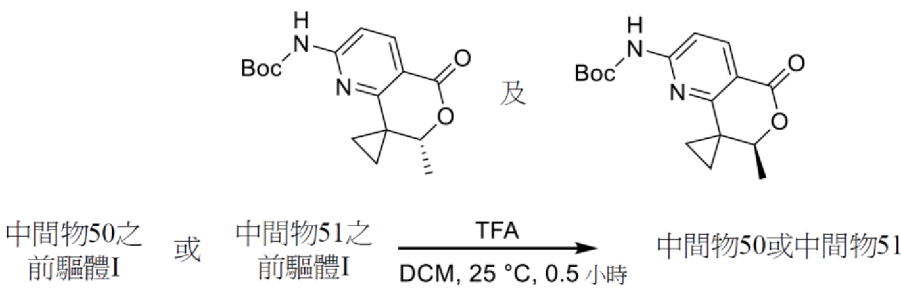


【0454】 中間物 50 及 51：(R)-2'-胺基-7'-甲基-5'H,7'H-螺[環丙烷-1,8'-吡喃

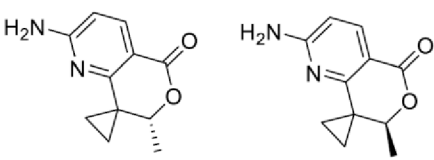
并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮及(*S*)-2'-胺基-7'-甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮



【0455】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0456】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0457】 步驟 1：1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙烷-1-甲醛

【0458】 將 IBX (6.50 g, 10.7 mmol, 46%純度) 添加至(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)甲醇 (2.65 g, 10.1 mmol) 於 EA (80 mL) 中之溶液中。在 80°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後添加額外 IBX (2.00 g, 3.29 mmol, 46%純度)。在 80°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (2.60 g, 粗物質)，其未經進一步純化即使用。MS (ES⁺) C₉H₇BrClNO 要求值：261，實驗值：262 [M+H]⁺。

【0459】 步驟 2：1-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)乙-1-醇

【0460】 在 0°C 下將甲基溴化鎂 (3 M, 17 mL) 添加至 1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙烷-1-甲醛 (2.60 g, 9.98 mmol) 於 THF (80 mL) 中之溶液中。將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (80 mL) 淬滅，用水 (40 mL) 稀釋且用 EA (80 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (2.70 g, 粗物質)，其未經進一步純化即使用。MS (ES⁺) C₁₀H₁₁N₂O₂ 要求值：277，實驗值：278 [M+H]⁺。

【0461】 步驟 3-5：(7'-甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯

【0462】 使用如上文關於中間物 45 中之步驟 4 至 6 中描述之類似的程序自 1-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)乙-1-醇製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.38-1.35 (m, 1 H), 1.09-1.00 (m, 2H)。

【0463】 步驟 6：(R)-(7'-甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯及(S)-(7'-甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯

【0464】 將(7'-甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯 (400 mg) 藉由 SFC (管柱：REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 mm×50 mm, 10 μm), EtOH 及 0.1% NH₄OH 梯度/CO₂) 分離，分別得到兩個峰。得到呈黃色固體之第一溶離異構體 (100 mg, 24%產率) 及第二溶離異構體 (140 mg, 34%產率)。

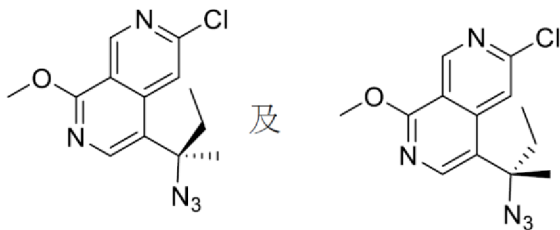
【0465】 步驟 7：(R或S)-2'-胺基-7'-甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮中之一者

【0466】 將 TFA (2.31 g, 20.3 mmol) 添加至(R或S)-(7'-甲基-5'-側氧基-

5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯(來自步驟 6 之第一溶離異構體, 100 mg) 中之一者於 DCM (6 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) 淬滅且用 DCM (20 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(中間物 50, 70 mg, 粗物質), 其未經進一步純化即使用。MS (ES⁺) C₁₁H₁₂N₂O₂ 要求值: 204, 實驗值: 205[M+H]⁺。

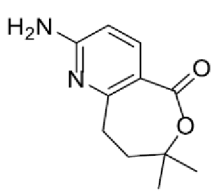
【0467】 步驟 8: (*R* 或 *S*)-2'-胺基-7'-甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮中之剩餘一者

【0468】 使用如關於中間物 50 中之步驟 7 中描述之相同的程序自(*R* 或 *S*)-(7'-甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基甲酸第三丁酯(來自步驟 6 之第二溶離異構體) 中之一者製備標題化合物(中間物 51)。MS (ES⁺) C₁₁H₁₂N₂O₂ 要求值: 204, 實驗值: 205[M+H]⁺。

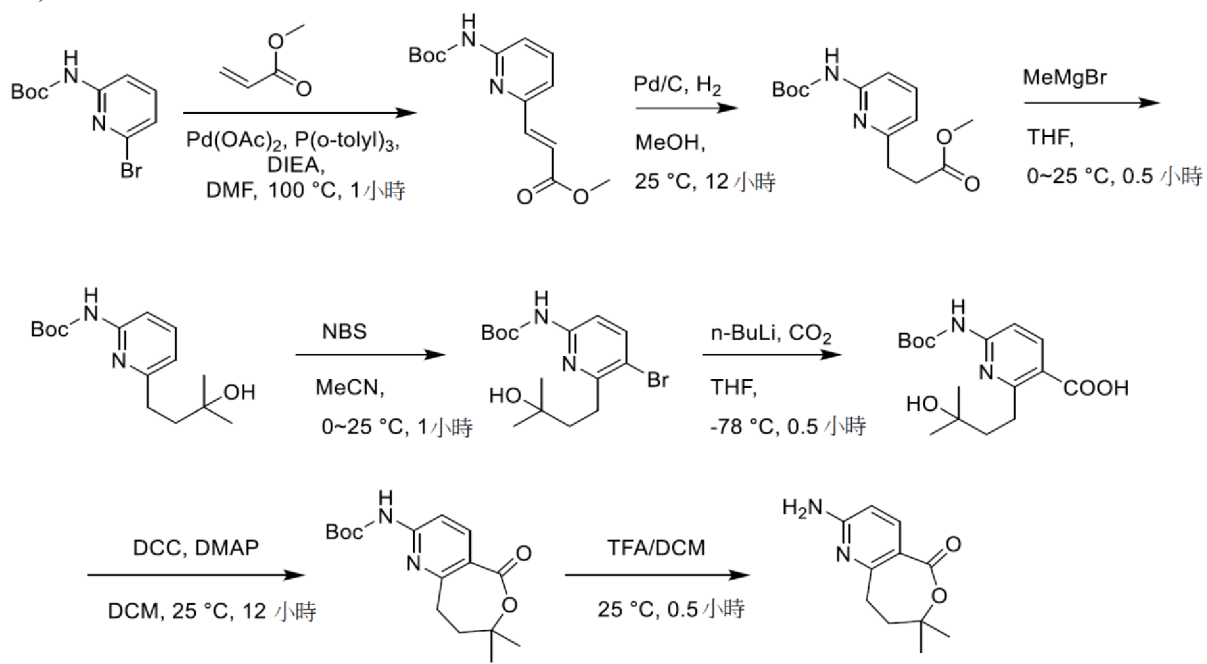


【0469】 中間物 52 及 53: (*R*)-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶及(*S*)-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶

【0470】 中間物 52 及 53 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序(除步驟 1 外)製備, 使用甲醇。外消旋標題化合物(0.84 g, 2.87 mmol)藉由 SFC (管柱: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相: [MeOH (及 0.1% NH₄OH) /CO₂]) 分離, 得到呈黃色油狀物之(*R*)-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶或(*S*)-4-(2-疊氮基丁-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶(中間物 52, 第一溶離異構體, 350 mg, 42%產率)及呈黃色固體之第二溶離異構體(中間物 53, 360 mg, 43%產率)。



【0471】 中間物 54：2-胺基-7,7-二甲基-8,9-二氫氧雜卓并[4,3-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮



【0472】 步驟 1：(E)-3-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯

【0473】 將 Pd(OAc)₂ (1.23 g, 5.49 mmol)、P(*o*-tolyl)₃ (2.51 g, 8.24 mmol) 及二異丙基乙胺 (71.0 g, 549 mmol, 95.7 mL) 添加至(6-溴吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (15.0 g, 54.9 mmol) 及丙烯酸甲酯 (18.9 g, 220 mmol, 19.8 mL) 於 DMF (150 mL) 中之溶液中。在 100℃ 下反應混合物攪拌 1 小時，隨後用 EA (200 mL) 稀釋且用鹽水 (200 mL×3) 洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，10%至 33% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (7.00 g, 39%產率)。

【0474】 步驟 2：3-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)丙酸甲酯

【0475】 將 Pd/C (100 mg, 10%純度) 添加至(E)-3-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯 (7.00 g, 25.2 mmol) 於 MeOH (100 mL) 中之溶液

中。在氫氣下在 25°C 下攪拌混合物 12 小時，隨後過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，10%至 33% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（6.00 g，18.6 mmol，74%產率）。

【0476】 步驟 3：(6-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0477】 在 0°C 下將甲基溴化鎂（3 M，35.7 mL）添加至 3-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)丙酸甲酯（6.00 g，21.4 mmol）於 THF（100 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後傾入水（200 mL）中且用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，15%至 50% EA-PE）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（5.00 g，15.9 mmol，74 %產率）。

【0478】 步驟 4：(5-溴-6-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0479】 在 0°C 下將 *N*-溴琥珀醯亞胺（3.17 g，17.8 mmol）於 ACN（50 mL）添加至(6-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯（5.00 g，17.8 mmol）於 CAN（50 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後傾入水（200 mL）中且用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（梯度溶離，10%至 33% EA-石油醚）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（4.00 g，62%產率）。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (s, 6H)。

【0480】 步驟 5：6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼酸

【0481】 在 -78°C 下將 *n*-丁基鋰（2.5 M，11.1 mL）添加至(5-溴-6-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯（2.00 g，5.57 mmol）於 THF（50 mL）中之溶液中。在 -78°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘，隨後添加二氧化碳且在 -78°C 下攪拌混合物 20 分鐘。隨後將反應混合物傾入水（100 mL）中且用 EA（30 mL×3）

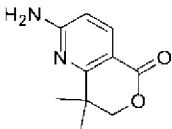
萃取。將有機層丟棄，且將氯化銨水溶液添加至水層以調節至 $\text{pH} < 7$ 。用 EA (30 mL $\times$ 5) 萃取混合物，且將經合併有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (200 mg，粗物質)。

【0482】 步驟 6: (7,7-二甲基-5-側氧基-5,7,8,9-四氫氧雜卓并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

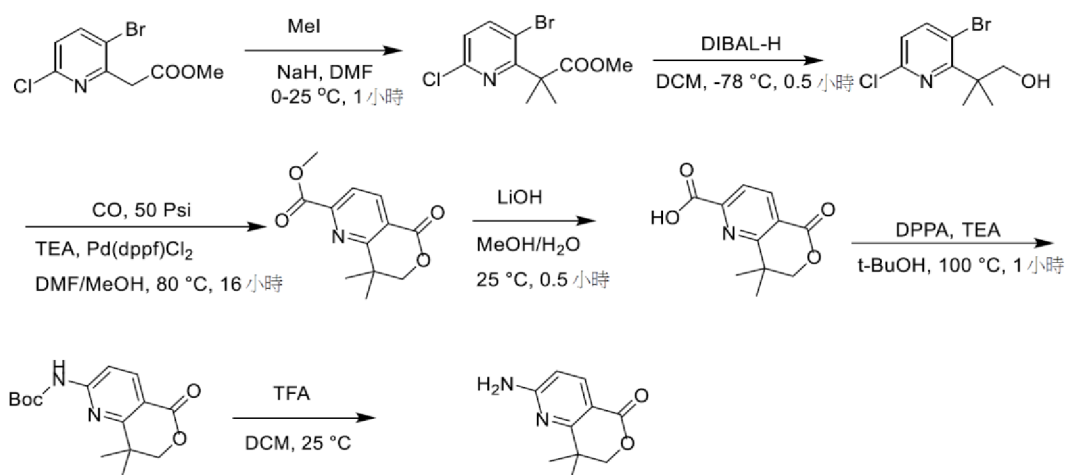
【0483】 二環己基碳二亞胺 (229 mg, 1.11 mmol, 225 μ L) 添加至 6-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-羥基-3-甲基丁基)菸鹼酸 (180 mg, 粗物質) 及 4-*N,N*-二甲基胺基吡啶 (33.9 mg, 277 μ mol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中。在 25 $^{\circ}$ C 下攪拌反應混合物 12 小時, 隨後濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠製備型 TLC (33% EA-石油醚) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (30.0 mg, 粗物質)。

【0484】 步驟 7: 2-胺基-7,7-二甲基-8,9-二氫氧雜卓并[4,3-*b*]吡啶-5(7*H*)-酮

【0485】 使用與中間物 50 中之步驟 7 中描述之類似的程序自(7,7-二甲基-5-側氧基-5,7,8,9-四氫氧雜卓并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備標題化合物。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。



【0486】 中間物 55：2-胺基-8,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-
 酉同

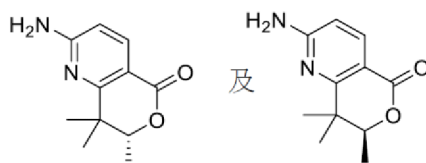


【0487】 步驟 1：2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯

【0488】 在 0°C 下將氫化鈉 (2.91 g, 72.8 mmol, 60%純度) 添加至 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯 (5.50 g, 20.8 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘，隨後添加碘甲烷 (7.38 g, 51.9 mmol)。使反應混合物升溫至 25°C 且攪拌 45 分鐘，隨後用水 (30 mL) 淬滅且用 EA (30 mL×2) 萃取。將經合併有機層濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0%至 10% EA-石油醚) 純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (5.5 g, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)

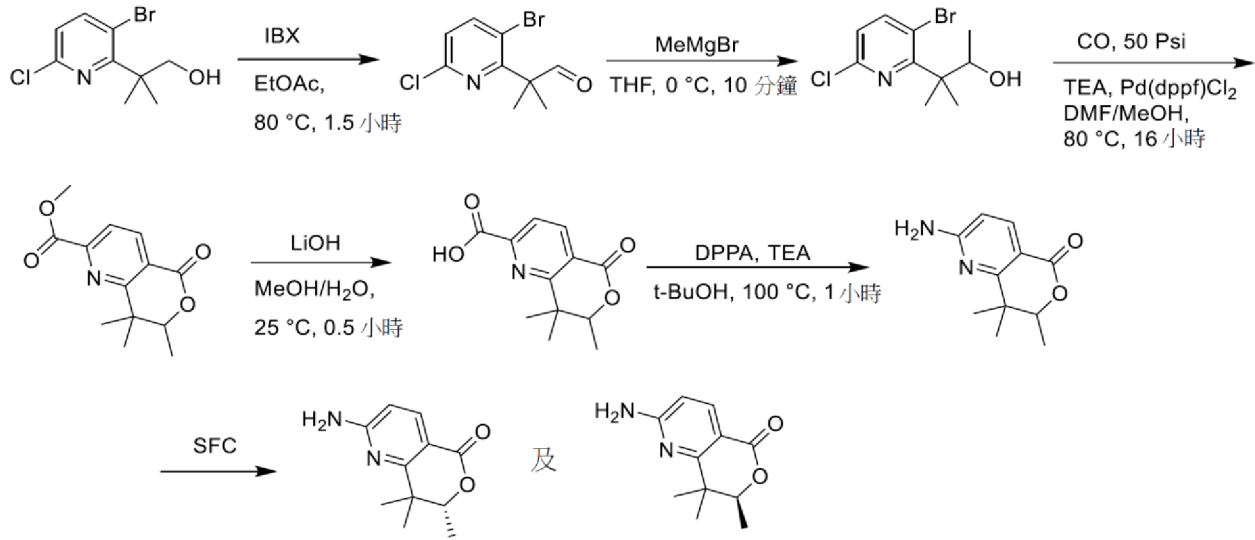
【0489】 步驟 2-6：2-胺基-8,8-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0490】 使用與中間物 45 中之步驟 3 至 6 及中間物 50 中之步驟 7 中描述之類似的程序製備標題化合物。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求值：192，實驗值：193 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 6*d*-DMSO): δ ppm 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。



【0491】 中間物 56 及 57: (R)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-

b]吡啶-5-酮及(S)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

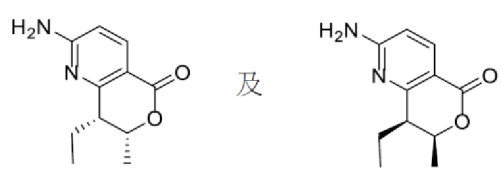


【0492】 步驟 1-5：(外消旋)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

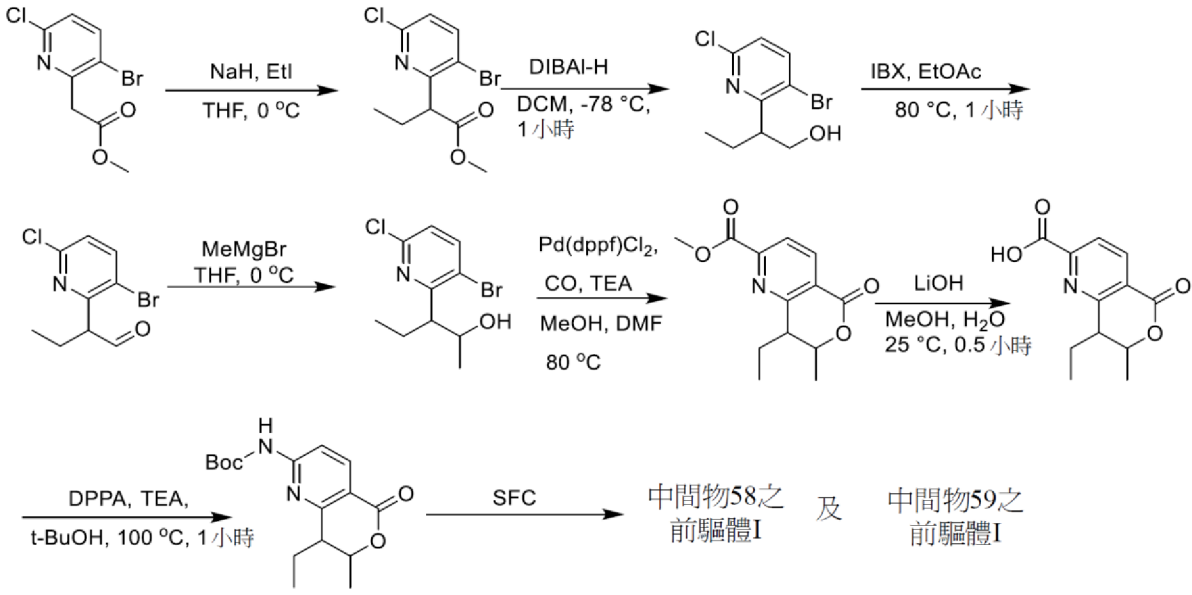
【0493】 使用與中間物 50 中之步驟 1 至 5 中描述之類似的程序自 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇製備標題化合物。C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值：206，實驗值：207 [M+H]⁺。

【0494】 步驟 6：(R)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮及(S)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

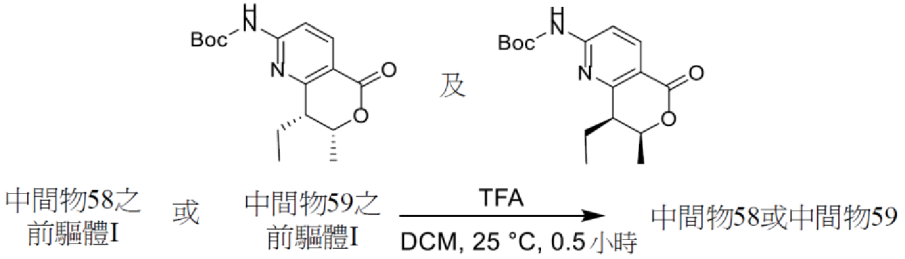
【0495】 將(外消旋)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (120 mg) 藉由 SFC (管柱：REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 mm×50 mm, 10 μm)，MeOH 及 0.1% NH₄OH 梯度/CO₂) 分離，分別得到兩個峰。得到呈黃色固體之第一溶離異構體，(R 或 S)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 56, 60 mg, 50%產率) 中之一者及第二溶離異構體，(R 或 S)-2-胺基-7,8,8-三甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 57, 60 mg, 50%產率) 中之一者。



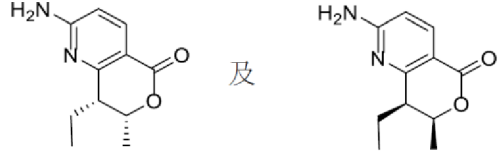
【0496】 中間物 58 及 59：(7*R*,8*R*)-2-胺基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*S*,8*S*)-2-胺基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮



【0497】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示：



【0498】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0499】 步驟 1：2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)丁酸甲酯

【0500】 在 0°C 下將 NaH (1.69 g, 42.2 mmol, 60 重量%) 添加至 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯 (9.3 g, 35.2 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，將碘乙烷 (6.03 g, 38.9 mmol) 添加至反應混合物中。將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後藉由添加 NH₄Cl 水溶液 (20 mL)

淬滅且用 EA (20 mL×3) 萃取。將經合併有機層在減壓下濃縮，得到殘餘物。亦濃縮水層得到殘餘物。將殘餘物溶解於 EA (500 mL) 中，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，0%至 20% EA-PE) 純化，得到呈無色油狀物之標題化合物 (6.5 g, 63%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 0.89-0.84 (m, 3H)。

【0501】步驟 2-7：(8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0502】 使用與中間物 45 中之步驟 3 及中間物 50 中之步驟 1 至 5 中描述之類似的程序自 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)丁酸甲酯製備標題化合物。

【0503】步驟 8：((7*R*,8*R*)-8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯及((7*S*,8*S*)-8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0504】 將(8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (200 mg) 藉由 SFC (管柱：Daicel Chiralpak AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)，IPA 及 0.1% NH₄OH 梯度/CO₂) 分離，分別得到兩個峰。得到呈無色油狀物之第一溶離異構體 (80 mg, 40%產率) 及第二溶離異構體 (70 mg, 35%產率)。

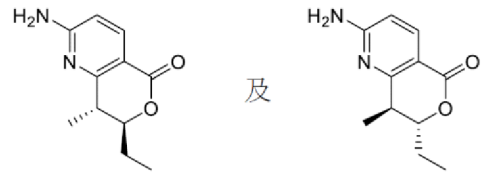
【0505】步驟 9：(7*R*,8*R* 或 7*S*,8*S*)-2-胺基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之一者

【0506】 使用與中間物 50 中之步驟 7 中描述之相同的程序自((7*R*,8*R* 或 7*S*,8*S*)-8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (來自步驟 8 之第一溶離異構體) 中之一者製備標題化合物 (中間物 58)。

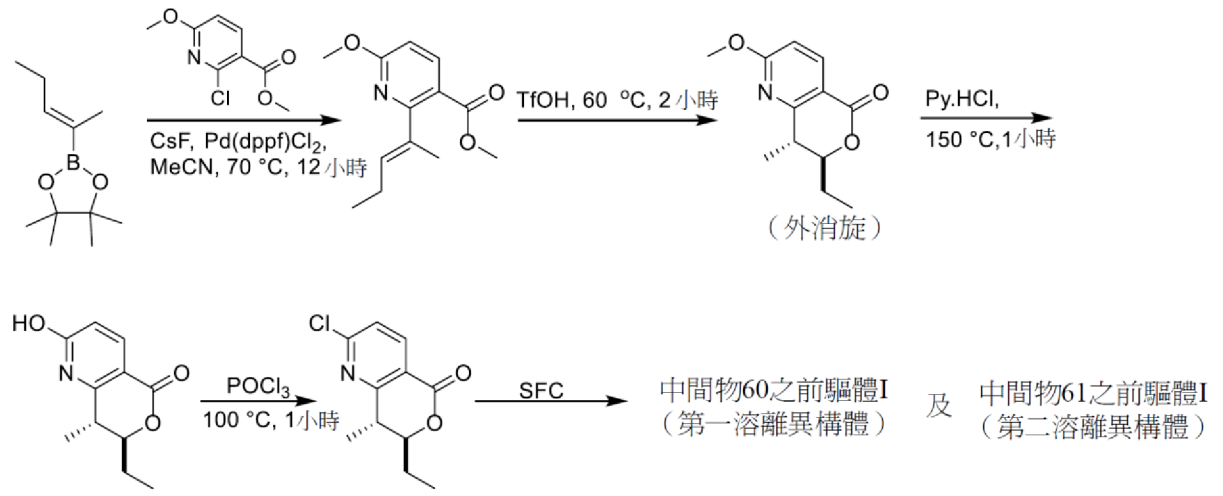
MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值：206，實驗值：207[M+H]⁺。

【0507】 步驟 10: (7*R*,8*R* 或 7*S*,8*S*)-2-胺基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之剩餘一者

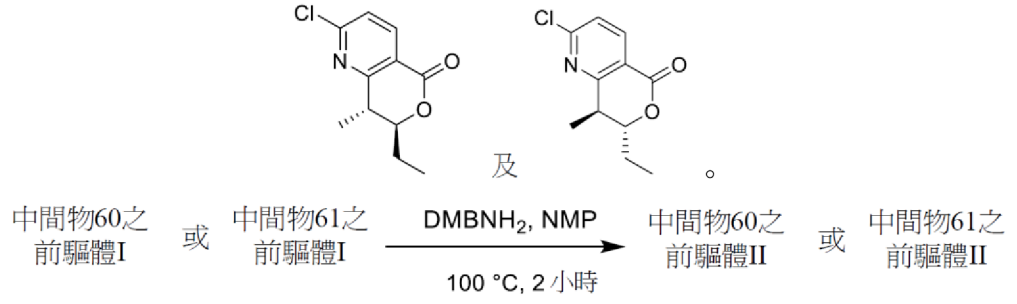
【0508】 使用與中間物 50 中之步驟 7 中描述之相同的程序自((7*R*,8*R* 或 7*S*,8*S*)-8-乙基-7-甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(來自步驟 8 之第二溶離異構體)中之一者製備標題化合物(中間物 59)。
MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值: 206, 實驗值: 207[M+H]⁺。



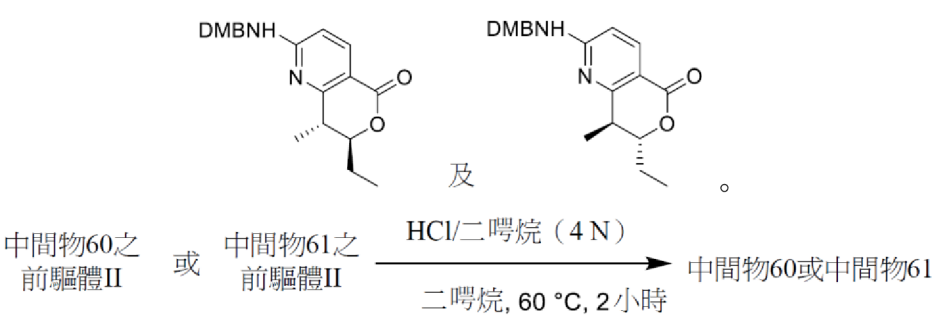
【0509】 中間物 60 及 61: (7*S*,8*R*)-2-胺基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*R*,8*S*)-2-胺基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮



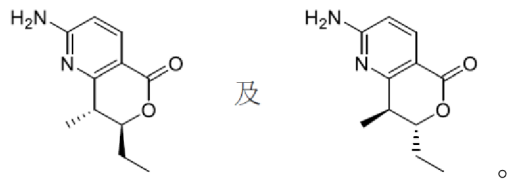
【0510】 其中之每一者由下文所示之結構中的一者表示:



【0511】 其由下文所示之結構中的一者表示:



【0512】 其由下文所示之結構中的一者表示：



【0513】 步驟 1-2：(7*S*,8*R* 及 7*R*,8*S*)-7-乙基-2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0514】 使用與中間物 17 描述之類似的程序自(*Z*)-4,4,5,5-四甲基-2-(戊-2-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼啉及 2-氯-6-甲氧基菸鹼酸甲酯製備標題化合物，除在步驟 1 中將 CsF 用作鹼且將步驟 2 在 60°C 下進行 2 小時。混合物產物（4 種化合物，順外消旋及反外消旋）藉由製備型 HPLC[管柱：Phenomenex luna C18 250*80 mm*10 um；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：45%-75%，25 分鐘]純化，得到呈白色固體之標題化合物（反，外消旋，2 g，27%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.10-2.97 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.08 (m, 3H)

【0515】 步驟 3-4：(7*S*,8*R* 及 7*R*,8*S*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0516】 使用與中間物 10 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(7*S*,8*R* 及 7*R*,8*S*)-7-乙基-2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮製備標題化合物。

【0517】 步驟 5：(7*S*,8*R*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*R*,8*S*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

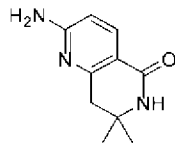
【0518】 將(7*S*,8*R* 及 7*R*,8*S*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (255 mg, 1.13 mmol) 藉由 SFC (Daicel Chiralpak AD, MeOH 及 0.1% NH₄OH 梯度/CO₂) 分離, 分別得到兩個峰。得到呈黃色固體之第一溶離異構體 (100 mg, 39%產率) 及第二溶離異構體 (120 mg, 47%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H)。

【0519】 步驟 6 及 7:(7*S*,8*R*)-或(7*R*,8*S*)-2-胺基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之一者

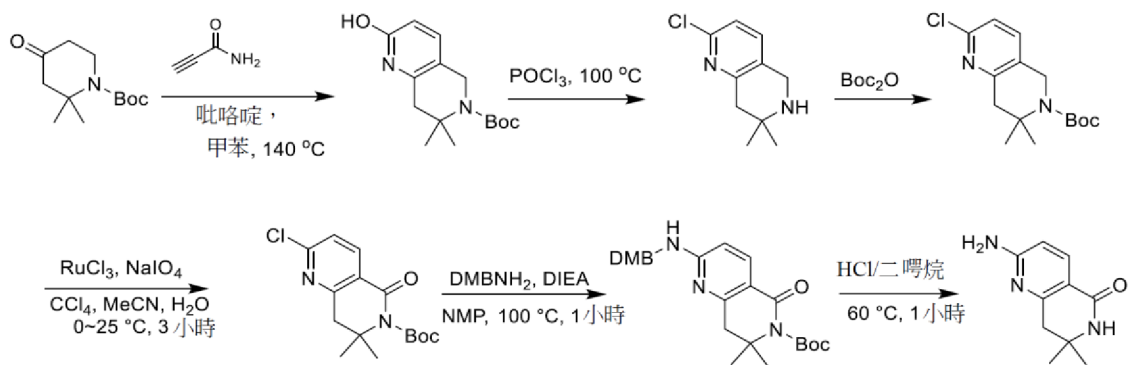
【0520】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(7*S*,8*R*)-或(7*R*,8*S*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (來自步驟 5 之第一溶離異構體) 中之一者製備標題化合物 (中間物 60)。MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值: 206, 實驗值: 207[M+H]⁺。

【0521】 步驟 8 及 9:(7*S*,8*R*)-或(7*R*,8*S*)-2-胺基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮中之剩餘一者

【0522】 使用與中間物 2 中之步驟 4 及 5 中描述之相同的雙步驟程序自(7*S*,8*R*)-或(7*R*,8*S*)-2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (來自步驟 5 之第二溶離異構體) 中之一者製備標題化合物 (中間物 60)。MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ 要求值: 206, 實驗值: 207[M+H]⁺。



【0523】 中間物 62: 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-噻啶-5(6*H*)-酮



【0524】 步驟 1: 2-羥基-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-噪啞-6(5H)-甲酸第三丁酯

【0525】 將 2,2-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4.00 g, 17.6 mmol) 及吡咯啞 (1.25 g, 17.6 mmol) 之混合物溶解於甲苯 (60 mL) 中，且在用迪安斯塔克裝置 (Dean-Stark trap) 封蓋之容器中將溶液加熱至 140°C 持續 5 小時。濃縮混合物，隨後將殘餘物溶解於甲苯 (60 mL) 中且添加丙-2-炔醯胺 (1.82 g, 26.4 mmol)。在 140°C 下攪拌反應混合物 16 小時，隨後濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC：逆相[ACN/(0.1% TFA/水)，0%至 50%]純化，得到呈棕色油狀物之標題化合物 (500 mg, 9.5% 產率, 93 純度)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.52-1.48 (m, 9H)。

【0526】 步驟 2：2-氯-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噪啞

【0527】 使用與中間物 2 中之步驟 2 中描述之類似的程序自 2-羥基-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-噪啞-6(5H)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。

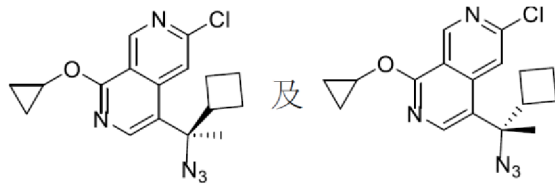
【0528】 步驟 3：2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-噪啞-6(5H)-甲酸第三丁酯

【0529】 在 20°C 下將 2-氯-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噪啞 (300 mg, 1.53 mmol)、氫氧化鈉 (305 mg, 7.63 mmol) 及 Boc₂O (665 mg, 3.05 mmol) 於水 (50 mL) 及 EtOH (5.0 mL) 中之混合物攪拌 0.5 小時。用 EA (30 mL×3) 萃取反應混合物，且經合併有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離，1%至 25% EA-石油醚) 純

化，得到呈黃色油狀物之標題化合物（250 mg，798 μmol ）。

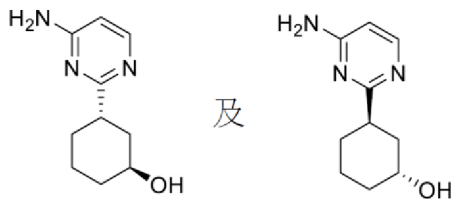
【0530】 步驟 4-6：2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-啉啉-5(6*H*)-酮

【0531】 使用與中間物 2 中之步驟 3 至 5 中描述之類似的程序自 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-1,6-啉啉-6(5*H*)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.34 (s, 6H)。

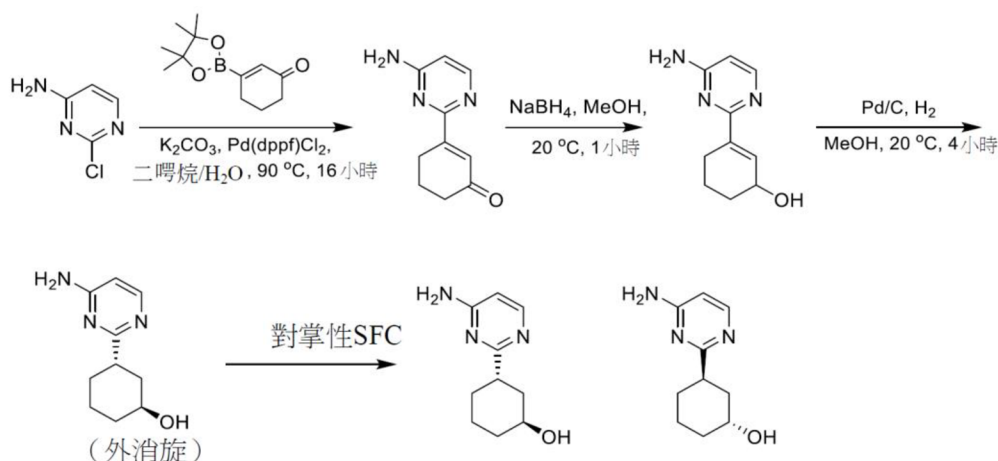


【0532】 中間物 63 及 64：(*R*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉及(*S*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉

【0533】 中間物 63 及 64 使用如關於中間物 33 及 34 描述之類似的程序（除步驟 4 外）製備，使用環丁基溴化鎂且在 60°C 下攪拌反應物 1 小時。將外消旋標題化合物藉由 SFC（管柱：Daicel Chiralpak AY（250 mm $\times$ 50 mm，10 μm ）；移動相：[EtOH（及 0.1% NH_4OH ）/ CO_2]）分離，得到呈白色固體之(*R*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉或(*S*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉（中間物 63，第一溶離異構體，27 mg，18%產率）及呈白色固體之第二溶離異構體(*R*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉或(*S*)-4-(1-疊氮基-1-環丁基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉（中間物 64，67 mg，45%產率）。



【0534】 中間物 65 及 66：(1*S*,3*S*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇或(1*R*,3*R*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇



【0535】 步驟 1：3-(4-氨基嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-酮

【0536】 將碳酸鉀 (600 mg, 4.34 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 218 μmol) 添加至 2-氯嘧啶-4-胺 (280 mg, 2.16 mmol) 及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-2-烯-1-酮 (500 mg, 2.25 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 及水 (3 mL) 中之混合物中。在 90°C 下攪拌反應混合物 16 小時，隨後傾入水 (30 mL) 中且用 EA (50 mL×3) 萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析[SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=2/1 至 1:2]純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (300 mg, 73.4%產率)。

【0537】 步驟 2：3-(4-氨基嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-醇

【0538】 將 NaBH₄ (120 mg, 3.17 mmol) 添加至 3-(4-氨基嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-酮 (300 mg, 1.59 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之混合物中。在 20°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後用水 (10 mL) 淬滅且濃縮，得到殘餘物。用 DCM (10 mL) 洗滌殘餘物且過濾，且將濾液濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (290 mg, 粗物質)。

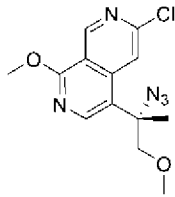
【0539】 步驟 3：外消旋-(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)環己-1-醇

【0540】 將 Pd/C (20 mg, 0.304 mmol) 添加至 3-(4-氨基嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-醇 (290 mg, 1.52 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中，且在氫氣 (50 psi) 下在 20°C 下攪拌反應混合物 4 小時。隨後將反應混合物過濾且濃縮，得到

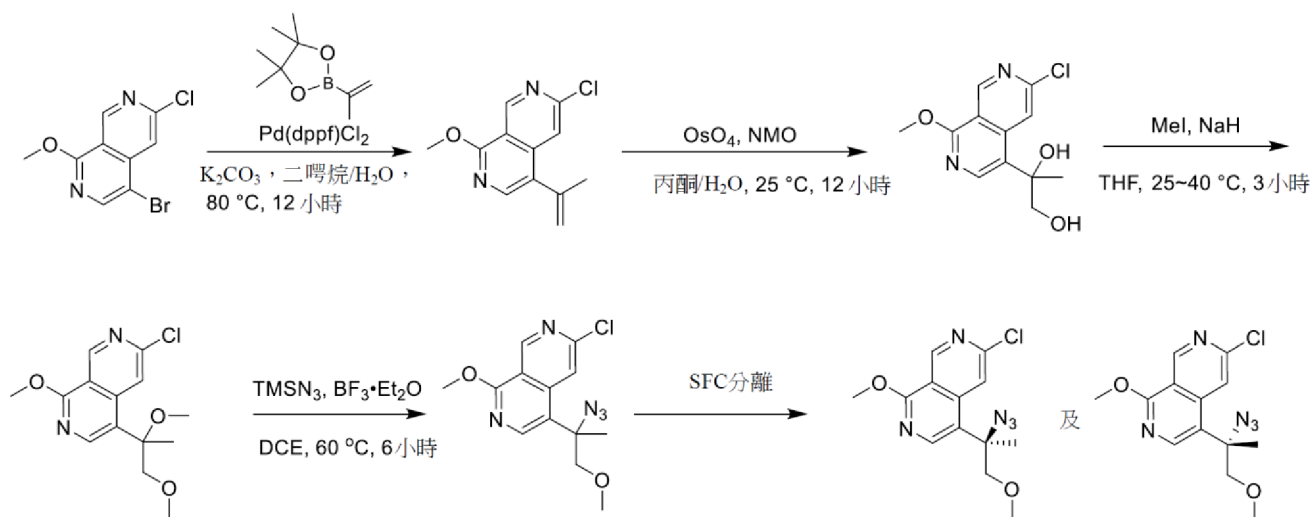
殘餘物。含有順產物及反產物之殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Welch Ultimate AQ-C18 150*30 mm*5 um; 移動相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B%: 2%-22%, 13 分鐘) 分離。經 WH103959-6 (350.0 mg, 1.81 mmol, 58 %產率) 得到呈 TFA 鹽形式之標題化合物。用鹼性樹脂 (Ambersep 900) (100 g) 處理標題化合物 (7.50 g, 24.41 mmol, 來自若干批料) 於 MeOH (150 mL) 中之 TFA 鹽, 且在 25°C 下攪拌 12 小時。過濾混合物且將濾液濃縮, 得到呈白色固體之標題化合物 (5.40 g, 粗物質)。

【0541】 步驟 4: (1*S*,3*S*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇及(1*R*,3*R*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇

【0542】 將外消旋-(1*S*,3*S*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇 (700 mg) 藉由 SFC (管柱: ChiralPak IC (250 mm*30 mm, 10 um); 移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%) 分離。得到呈白色固體之(1*S*,3*S*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇或(1*R*,3*R*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇 (中間物 65, 第一溶離異構體, 315 mg, 45%產率) 及呈白色固體之(1*S*,3*S*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇或(1*R*,3*R*)-3-(4-胺基嘧啶-2-基)環己-1-醇 (中間物 66, 第二溶離異構體, 320 mg, 45%產率)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₅N₃O 要求值: 193, 實驗值: 194[M+H]⁺。



【0543】 中間物 67: (S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啶



【0544】 步驟 1：6-氯-1-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-喹啉

【0545】 使用與實例 13 中之步驟 1 中描述之相同的程序自 4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉及 2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉製備標題化合物。

【0546】 步驟 2：2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙烷-1,2-二醇

【0547】 將 OsO₄ (1.02 g, 4.01 mmol) 添加至 6-氯-1-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-喹啉 (9.4 g, 40.0 mmol) 及 NMO (9.38 g, 80.1 mmol) 於丙酮 (160 mL) 及 H₂O (40 mL) 中之混合物中。在 25°C 下攪拌反應混合物 12 小時，隨後用飽和 KF 水溶液 (150 mL) 淬滅且過濾。溶液用 EA (2x300 mL) 萃取。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物 (9.3 g, 86% 產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0548】 步驟 3：6-氯-4-(1,2-二甲氧基丙-2-基)-1-甲氧基-2,7-喹啉

【0549】 將 NaH (4.85 g, 121 mmol, 60 純度) 添加至 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙烷-1,2-二醇 (9.3 g, 34.6 mmol) 於 THF (150 mL) 中之溶液中。在 25°C 下反應混合物攪拌 0.5 小時，隨後添加 MeI (12.3 g, 86.5 mmol)。在 25°C 下反應混合物攪拌 0.5 小時，且隨後在 40°C 下攪拌 2 小時。隨後將反應混合物添加至飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 之攪拌溶液中且用 EA (300 mL) 萃取。有機層用飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mLx3) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到

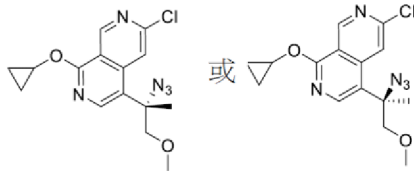
呈黃色油狀物之標題化合物（10 g，85%產率），其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0550】 步驟 4：4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶

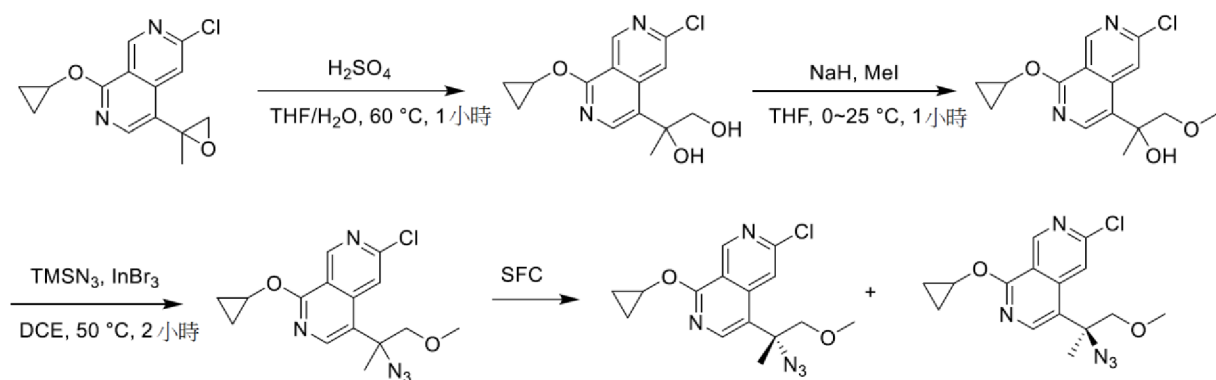
【0551】 在 25°C 下將 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （8.80 g，62.0 mmol）添加至 6-氯-4-(1,2-二甲氧基丙-2-基)-1-甲氧基-2,7-吡啶（9.2 g，31.0 mmol）， TMSN_3 （17.9 g，155 mmol）於 DCE（150 mL）。在 N_2 下在 60°C 下攪拌反應混合物 6 小時。隨後將反應混合物添加至飽和 NaHCO_3 水溶液（300 mL）中之攪拌溶液中且用 EA（300 mL）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（20% EA-PE）純化，得到呈無色油狀物之標題化合物（8 g，73%產率）。

【0552】 步驟 4：(*R*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶及(*S*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶

【0553】 藉由對 4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶之對掌性 SFC（管柱：Daicel ChiralPak IG（250*30 mm，10 μm ）；移動相：[15%（IPA 及 0.1% NH_4OH ）]分離製備標題化合物，得到兩種異構體。用以分離之第一異構體為(*R*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶且用以分離之第二異構體為標題化合物，(*S*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-吡啶。異構體藉由衍生自第二異構體之化合物之 X 射線晶體結構而確定。



【0554】 中間物 68 及 69：(*S*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶及(*R*)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶



【0555】 步驟 1：外消旋-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)丙烷-1,2-二醇

【0556】 將硫酸（106 mg，1.08 mmol，57.8 uL）添加至 6-氯-1-環丙氧基-4-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-2,7-吡啶（如實例 13 中之步驟 2 中描述製備，300 mg，1.08 mmol）於 THF（2 mL）及水（0.5 mL）中之溶液中。在 60°C 下反應混合物攪拌 1 小時，隨後傾入水（100 mL）中且用 EA（30 mL×3）萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析（SiO₂，PE:EA=5:1 至 1:1）純化，得到呈白色固體之標題化合物（250 mg，78%產率）。

【0557】 步驟 2：外消旋-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)-1-甲氧基丙-2-醇

【0558】 在 0°C 下將 NaH（40.7 mg，1.02 mmol，60%純度）添加至 2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)丙烷-1,2-二醇（200 mg，679 μmol）於 THF（5 mL）中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後添加碘甲烷（289 mg，2.04 mmol，127 uL）。將冷卻浴移除且在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後傾入水（100 mL）中且用 EA（30 mL×3）萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析（SiO₂，PE:EA=5:1 至 1:1）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（70.0 mg，33%產率）。

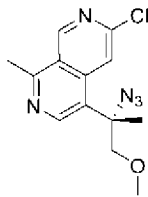
【0559】 步驟 3：外消旋-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶

【0560】 將 TMSN₃（93.3 mg，106 uL）及 InBr₃（287.06 mg，810 μmol）

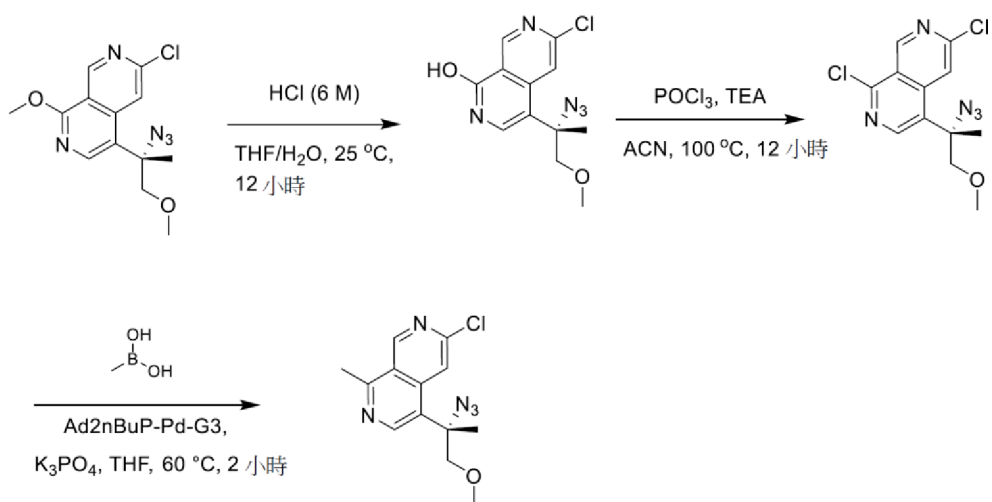
添加至 2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)-1-甲氧基丙-2-醇 (50.0 mg, 162 μmol) 於 DCE (2 mL) 中之溶液中。在 50°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後傾入水 (100 mL) 中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液以調節至 pH>7。用 EA (20 mL $\times$ 3) 萃取混合物，將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (PE:EA=2:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (40.0 mg, 粗物質)。

【0561】 步驟 4: (S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉及(R)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉

【0562】 將外消旋-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉 (0.35 g, 1.05 mmol) 藉由 SFC (管柱: Daicel Chiralpak IG (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm) ; 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$]) 分離，得到呈白色固體之(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉或(R)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉(中間物 68, 第一溶離異構體, 150 mg, 446 μmol , 43%產率) 及呈白色固體之(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉或(R)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉 (中間物 69, 第二溶離異構體, 140 mg, 417 μmol , 40%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 要求值: 333, 實驗值: 334[M+H]⁺。



【0563】 中間物 70: (S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲基-2,7-噻啉



【0564】 步驟 1：(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-2,7-喹啉-1-ol

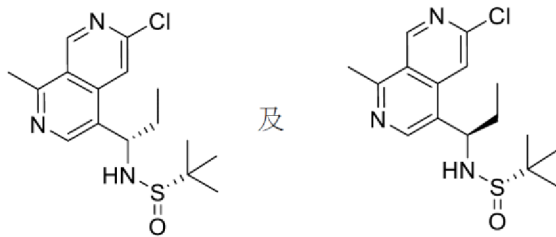
【0565】 將 HCl 水溶液（6 M，5.41 mL）添加至(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉（中間物 67）（3 g，9.75 mmol）於 THF（240 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 12 小時，隨後用添加的固體 NaHCO₃ 調節至 pH~8。用 EA（2×150 mL）萃取混合物，且將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物（2.7 g，83%產率，88%純度），其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0566】 步驟 2：(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-喹啉

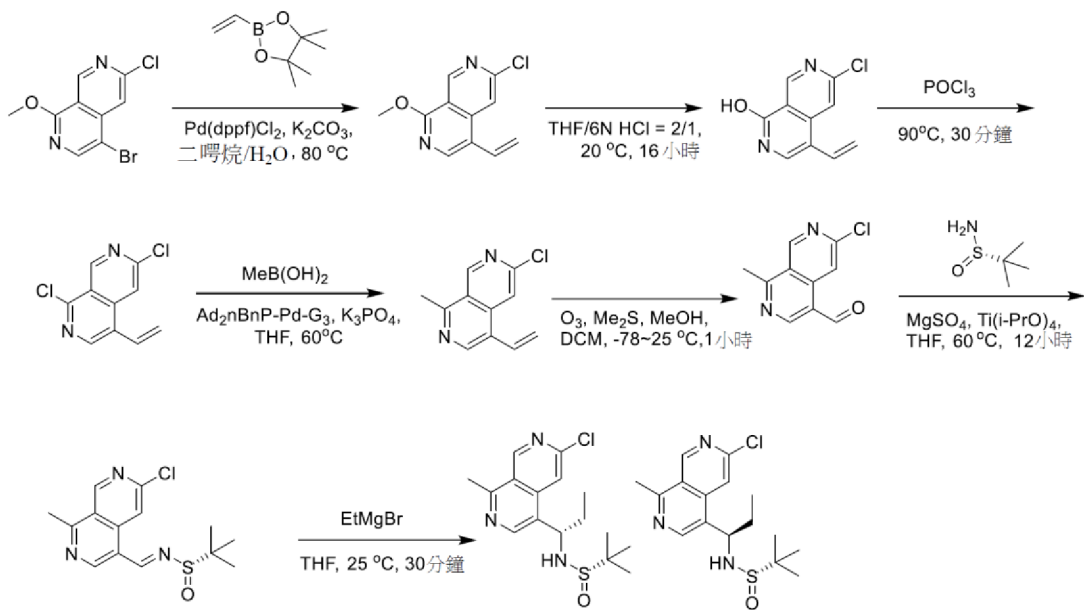
【0567】 將 POCl₃（3.34 g，21.8 mmol）添加至(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-2,7-喹啉-1-醇（1.28 g，4.36 mmol）及 TEA（1.16 g，11.5 mmol）於 MeCN（20 mL）中之混合物中。將混合物加熱至 100°C 持續 12 小時。隨後將反應混合物添加至飽和 NH₄Cl 水溶液（50 mL）中且用 EA（100 mL×3）萃取。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（25% EA-PE）純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物（1.2 g，88%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0568】 步驟 3：(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲基-2,7-喹啉

【0569】將 $\text{Ad}_2\text{nBuPPd G3}$ (cataCXium® A Pd G3) (81.6 mg, 112 μmol) 及磷酸鉀 (714 mg, 3.36 mmol) 添加至(S)-4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-喹啉 (350 mg, 1.12 mmol) 及甲基硼酸 (73.8 mg, 1.23 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中。在 60°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後用水 (40 mL) 稀釋且用 EA (40 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (PE/EA=10/1 至 1/1) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (220 mg, 67%產率)。MS (ES⁺) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$ 要求值：291，實驗值：292[M+H]⁺。



【0570】中間物 71 及 72：(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0571】步驟 1：6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-喹啉

【0572】使用與實例 13 中之步驟 1 中描述之類似的程序自 4-溴-6-氯-1-甲

氧基-2,7-噻啉及 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼啉製備標題化合物。MS (ES+) $C_{11}H_9ClN_2O$ 要求值：220，實驗值：221[M+H]⁺。

【0573】 步驟 2-4：6-氯-1-甲基-4-乙烯基-2,7-噻啉

【0574】 使用與中間物 70 中之步驟 1 至 3 描述之類似的程序自 6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-噻啉製備標題化合物。MS (ES+) $C_{11}H_9ClN_2O$ 要求值：204，實驗值：205[M+H]⁺。

【0575】 步驟 5：6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-甲醛

【0576】 將 6-氯-1-甲基-4-乙烯基-2,7-噻啉 (400 mg, 1.95 mmol) 於 MeOH (3 mL) 及 DCM (30 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C。將臭氧鼓吹至反應混合物中，且 10 分鐘後將氮氣氣體鼓吹通過反應混合物。將 Me₂S (364 mg, 5.86 mmol) 添加至反應混合物中，且在 25°C 下攪拌混合物 50 分鐘。隨後將反應混合物濃縮得到殘餘物，且將殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, PE:EA=1/0 至 0/1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (330 mg, 78%產率)。MS (ES+) $C_{10}H_7ClN_2O$ 要求值：206，實驗值：207[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 10.29 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 3.15 (s, 3 H)。

【0577】 步驟 6：(S)-N-((6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0578】 將 MgSO₄ (576 mg, 4.79 mmol) 及 Ti(i-PrO)₄ (2.72 g, 9.58 mmol, 2.83 mL) 添加至 6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-甲醛 (330 mg, 1.60 mmol) 及 (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (580mg, 4.79 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。在 60°C 下攪拌反應混合物 12 小時，隨後用水 (70 mL) 及 EA (150 ml) 稀釋，在 25°C 下攪拌 10 分鐘，隨後過濾。用 EA (70 ml×3) 萃取濾液，且經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯度溶離, 0-60% EA/PE) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (300 mg, 58%產率)。

MS (ES⁺) C₁₄H₁₆ClN₃OS 要求值：309，實驗值：310[M+H]⁺。

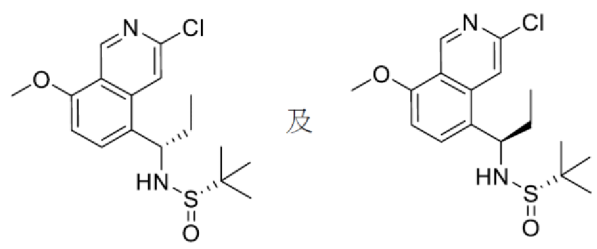
【0579】 步驟 7：(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0580】 在 25°C 下將 EtMgBr (3 M, 915 μ L) 添加至(*S*)-*N*-((6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (170 mg, 549 μ mol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，隨後藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶 (40 mL) 淬滅且用 EA (40 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m；移動相：[水 (0.05% 氫氧化氨 v/v) -ACN]；B%：18%-48%，11.5 分鐘) 純化，分別得到標題化合物。乙胺立體中心之立體化學係任意指定的。

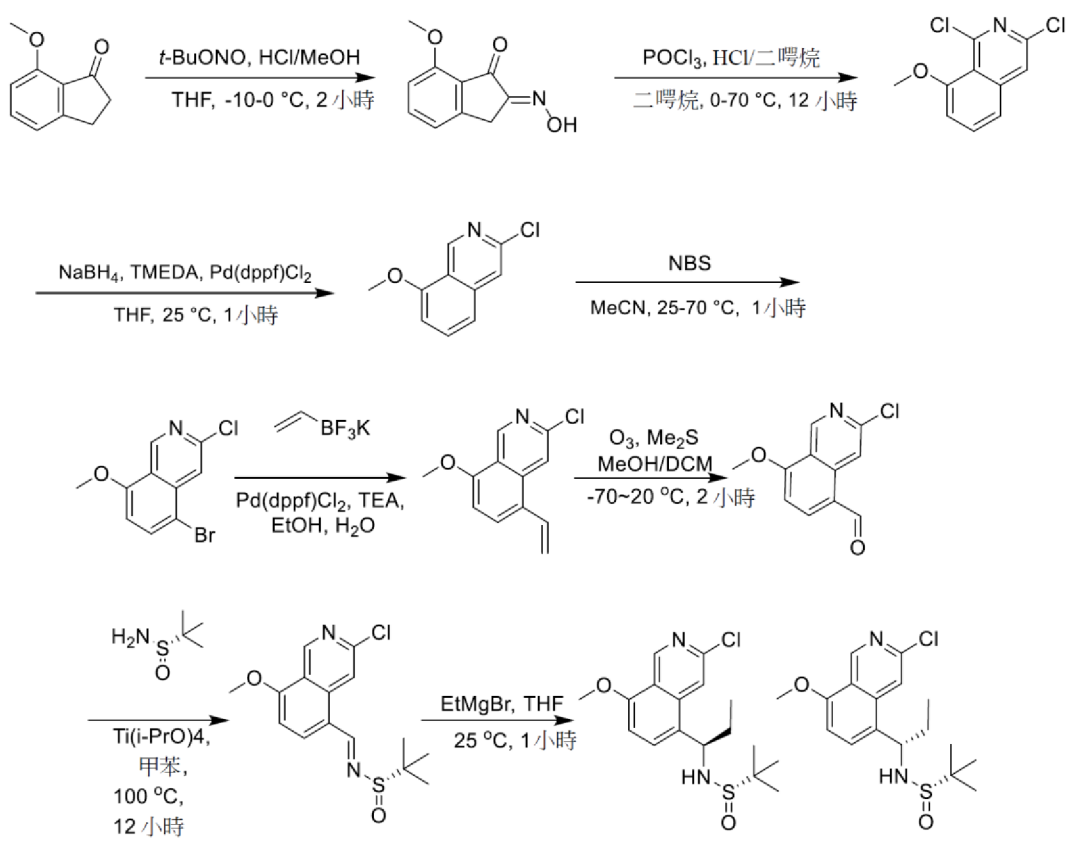
【0581】 峰 1 (中間物 71)：呈黃色油狀物之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (55 mg, 22% 產率)。MS (ES⁺) C₁₆H₂₂ClN₃OS 要求值：339，實驗值：340[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.43 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 4.91-4.73 (m, 1 H), 4.17-4.08 (m, 1 H), 3.60-3.50 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 2.03 (s, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 0.96-0.89 (m, 3 H)。

【0582】 峰 2 (中間物 72)：呈黃色油狀物之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (55 mg, 26% 產率)。MS (ES⁺) C₁₆H₂₂ClN₃OS 要求值：339，實驗值：340[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.43 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 4.88-4.81 (m, 1 H), 4.18-4.05 (m, 1 H),

3.79-3.68 (m, 2 H), 3.58-3.53 (d, $J = 3.18$ Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.14-2.01 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 0.90-0.86 (m, 3 H)。



【0583】 中間物 73 及 74: (S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及 (S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0584】 步驟 1: (E)-2-(羥基亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮

【0585】 在-10 至 0°C 下將 *t*-BuONO (67.9 g, 659 mmol, 78.4 mL, 1.10 當量) 添加至 7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (99.0 g, 599 mmol, 1.00 當量) 於 THF (500 mL) 中之溶液中，接著在-10 至 0°C 下 HCl (4 M/MeOH, 15.0 mL, 0.10 當量) 逐滴添加至混合物中。在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後濃縮，得到殘

餘物。殘餘物在 PE/EA=20:1 (200 mL) 中漿化且過濾，得到呈黃色固體之標題化合物(107 g, 87%產率)。MS (ES+) $C_{10}H_9NO_3$ 要求值: 191, 實驗值: 192[M+H]⁺。

【0586】 步驟 2：1,3-二氯-8-甲氧基異喹啉

【0587】 在 0 至 10°C 下向(*E*)-2-(*羥基亞胺基*)-7-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-酮 (107 g, 522 mmol, 1.00 當量) 於二噁烷 (500 mL) 中之溶液中添加 POCl₃ (126 g, 827 mmol, 76.9 mL, 1.59 當量) 及 HCl (4 M/二噁烷, 1.31 mL, 0.01 當量)。在 70°C 下攪拌反應混合物 12 小時，隨後冷卻至 25°C 且用 (2.00 L) 淬滅。用 DCM (500 mL×4) 萃取淬滅的混合物，且將有機層用鹽水 (500 mL×2) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=20/1 至 10/1) 純化，得到呈淡黃色固體之標題化合物 (48.8 g, 40.9%產率)。MS (ES+) $C_{10}H_7Cl_2NO$ 要求值: 227, 實驗值: 228[M+H]⁺。

【0588】 步驟 3：3-氯-8-甲氧基異喹啉

【0589】 在 25°C 下向 1,3-二氯-8-甲氧基異喹啉 (48.8 g, 213 mmol, 1.00 當量) 於 THF (250 mL) 中之溶液中添加 TMEDA (37.3 g, 320 mmol, 48.4 mL, 1.50 當量) 及 Pd(dppf)Cl₂ (1.57 g, 2.14 mmol, 0.01 當量)。隨後將 NaBH₄ (17.2 g, 456 mmol, 2.13 當量) 緩慢添加至反應混合物中且在 25°C 下攪拌反應混合物 1 小時。將反應混合物傾入 1N HCl (1.00 L) 中，用 EA (200 mL×3) 萃取。經合併有機層經由矽藻土過濾且將濾液用鹽水 (500 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=20/1 至 5/1) 純化，得到呈淡黃色固體之標題化合物 (26.7 g, 64.3%產率)。MS (ES+) $C_{10}H_8ClNO$ 要求值: 193, 實驗值: 194[M+H]⁺。

【0590】 步驟 4：5-溴-3-氯-8-甲氧基異喹啉

【0591】 在 25°C 下向 3-氯-8-甲氧基異喹啉 (26.7 g, 137 mmol, 1.00 當量) 於 MeCN (300 mL) 中之溶液中添加 NBS (29.3 g, 165 mmol, 1.20 當量)。在

70°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後冷卻至 25°C。將混合物過濾且用 MeCN (100 mL) 洗滌濾餅。收集濾餅且在真空下乾燥。濾液藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=1:0 至 1:1, R_f=0.45) 純化，得到呈灰白色固體之標題化合物 (26.17 g, 69.6% 產率)。MS (ES+) C₁₀H₇BrClNO 要求值：273，實驗值：274[M+H]⁺。

【0592】 步驟 5：3-氯-8-甲氧基-5-乙基異喹啉

【0593】 向 5-溴-3-氯-8-甲氧基異喹啉 (1.00 g, 3.67 mmol)，乙基三氟硼酸鉀 (688 mg, 5.14 mmol) 於 EtOH (20.0 mL) 及水 (2.00 mL) 中之混合物中添加 TEA (743 mg, 7.34 mmol, 1.02 mL) 及 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (300 mg, 367 μmol)，隨後在 80°C 下攪拌混合物 1 小時。隨後將反應混合物濃縮，得到殘餘物。將殘餘物用水 (30 mL) 稀釋且用 EA (20 ml×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=1/0 至 10/1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (620 mg, 2.82 mmol, 77% 產率)。MS (ES+) C₁₂H₁₀ClNO 要求值：219，實驗值：220[M+H]⁺。

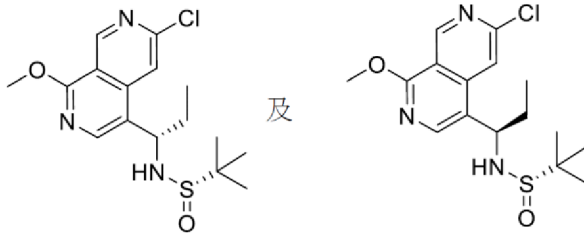
【0594】 步驟 6-8：(S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0595】 使用如關於中間物 71 中之步驟 5 至 7 及中間物 72 中描述之類似的程序自 3-氯-8-甲氧基-5-乙基異喹啉製備標題化合物。非對映異構體之混合物藉由製備型 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm；移動相：[水 (0.05% 氫氧化氨 v/v) -ACN]；B%：32%-62%，11.5 分鐘) 分離，分別得到標題化合物。乙胺立體中心之立體化學係任意指定的。

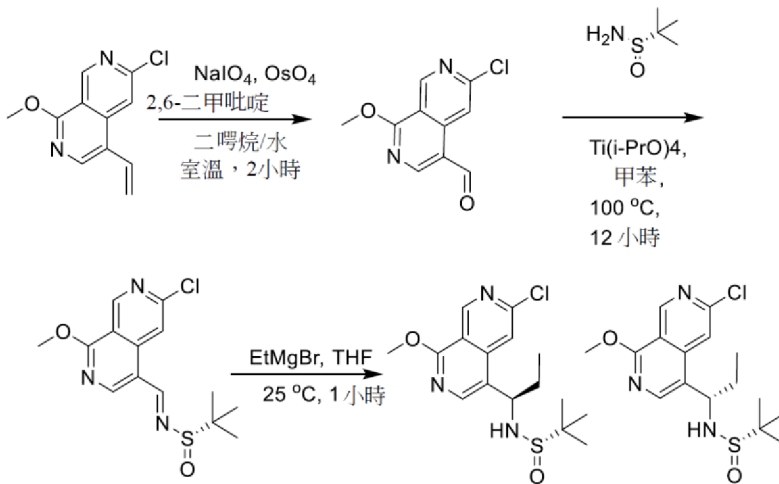
【0596】 峰 1 (中間物 73)：呈黃色油狀物之(S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (15.0 mg, 17% 產率)。MS (ES+) C₁₇H₂₃ClN₂O₂S

要求值：354，實驗值：355[M+H]⁺。

【0597】 峰 2 (中間物 74)：呈黃色油狀物之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (15.0 mg, 17%產率)。MS (ES⁺) C₁₇H₂₃ClN₂O₂S
要求值：354，實驗值：355[M+H]⁺。



【0598】 中間物 75 及 76：(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0599】 步驟 1：6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-甲醛

【0600】 將 OsO₄ (4%/水, 0.576 mL, 0.113 mmol) 添加至 6-氯-1-甲氧基-4-乙基-2,7-喹啉 (步驟 1, 中間物 71) (1 g, 4.54 mmol)、2,6-二甲吡啶 (0.528 mL, 4.53 mmol)、NaIO₄ (0.969 g, 4.53 mmol) 於二噁烷 (34 mL) 及水 (11 mL) 中之混合物中。在 25°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後分配於 DCM 與水之間。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析

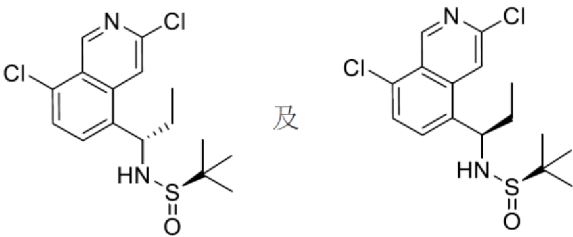
(SiO₂, PE:EA=1/0 至 0/1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (360 mg)。

【0601】 步驟 2-3：(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

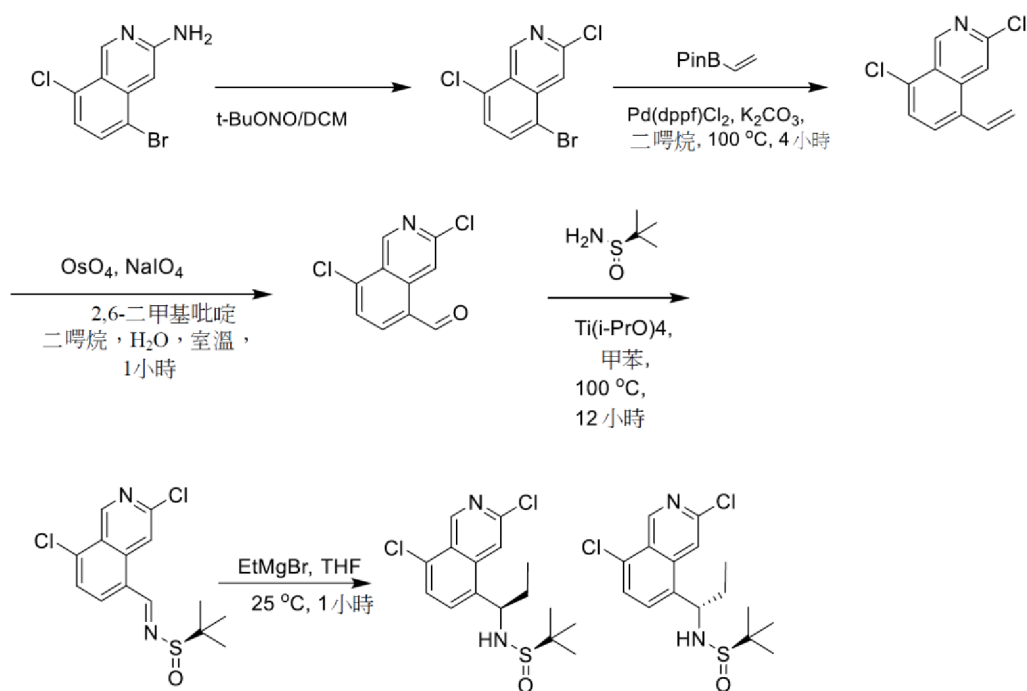
【0602】 使用與中間物 71 中之步驟 6 至 7 中描述之類似的程序自 6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-甲醛製備標題化合物。非對映異構體之混合物藉由 SFC (管柱：Chiralpak IC-H 21×250 mm；移動相：MeOH/CO₂) 分離，分別得到標題化合物。乙胺立體中心之立體化學係任意指定的。

【0603】 峰 1 (中間物 75)：呈黃色油狀物之(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (70 mg)。MS (ES⁺) C₁₆H₂₂ClN₃O₂S 要求值：355，實驗值：356[M+H]⁺。

【0604】 峰 2 (中間物 76)：呈黃色油狀物之(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (73 mg)。MS (ES⁺) C₁₆H₂₂ClN₃O₂S 要求值：355，實驗值：356[M+H]⁺。



【0605】 中間物 77 及 78：(R)-N-((S)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0606】 步驟 1：5-溴-3,8-二氯異喹啉

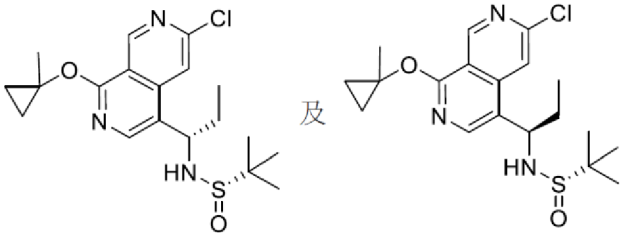
【0607】 在 0°C 下，向 5-溴-8-氯-異喹啉-3-胺（2 g，7.77 mmol，1 當量）及苯甲基(三乙基)氯化銨（3.54 g，15.53 mmol，2 當量）於 DCM（20 mL）中之溶液中添加 *t*-BuONO（3.20 g，31.07 mmol，3.69 mL，4 當量）。在 30°C 下攪拌混合物 12 小時，隨後傾入飽和 NaHCO₃ 水溶液（100 mL）中且用 EA（50 mL×3）萃取。經合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=50/1 至 5/1）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（1.1 g，3.97 mmol，51.14%產率）。

【0608】 步驟 2-5：(R)-N-((S)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

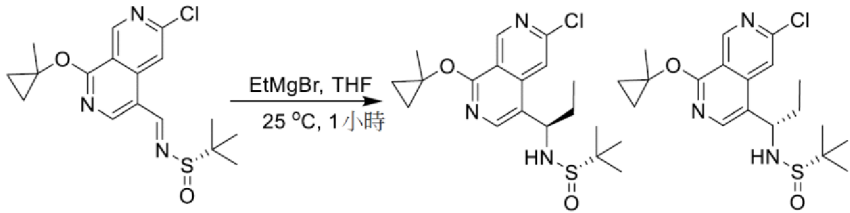
【0609】 使用與實例 13 中之步驟 1、中間物 75 中之步驟 1 及中間物 71 中之步驟 6 至 7 中描述之類似的程序自 5-溴-3,8-二氯異喹啉製備標題化合物。非對映異構體之混合物藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 1/2），接著藉由製備型 TLC（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/2）分離，分別得到標題化合物。乙胺立體中心之立體化學係任意指定的。

【0610】 峰 1（中間物 77）：呈黃色固體之(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*R*)-*N*-((*R*)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（35 mg，21%產率）。MS (ES+) C₁₆H₂₀Cl₂N₂OS 要求值：358，實驗值：359[M+H]⁺。

【0611】 峰 2（中間物 78）：呈黃色固體之(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*R*)-*N*-((*R*)-1-(3,8-二氯異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（35 mg，19%產率）。MS (ES+) C₁₆H₂₀Cl₂N₂OS 要求值：358，實驗值：359[M+H]⁺。



【0612】 中間物 79 及 80：(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-吡啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-吡啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

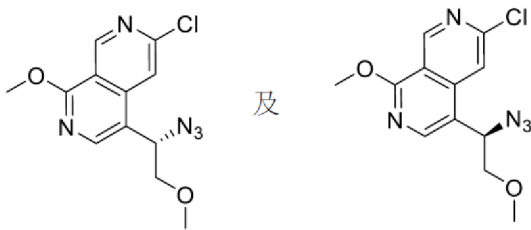


【0613】 使用與中間物 71 中之步驟 7 中描述之類似的程序自(*S,E*)-*N*-((6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-吡啶-4-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（其使用如上文關於中間物 75 中描述之類似的程序自 4-溴-1,6-二氯-2,7-吡啶（中間物 33 及 34）製備）製備標題化合物。非對映異構體之混合物藉由製備型 TLC（石油醚:乙酸乙酯=1:1）純化，分別得到標題化合物。乙胺立體中心之立體化學係任意指定的。

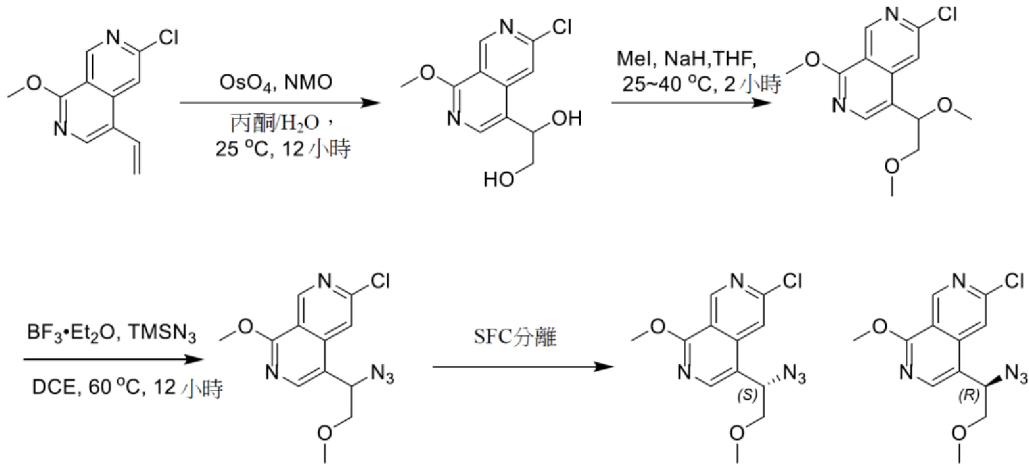
【0614】 峰 1（中間物 79）：呈黃色固體之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環

丙氧基)-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (20 mg, 36%產率)。
MS (ES⁺) C₁₉H₂₆ClN₃O₂S 要求值: 395, 實驗值: 396[M+H]⁺。

【0615】 峰 2 (中間物 80): 呈白色固體之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(6-氯-1-(1-甲基環丙氧基)-2,7-噻啉-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (20 mg, 41%產率)。
MS (ES⁺) C₁₉H₂₆ClN₃O₂S 要求值: 395, 實驗值: 396[M+H]⁺。



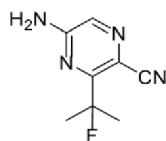
【0616】 中間物 81 及 82: (*S*)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉及(*R*)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉



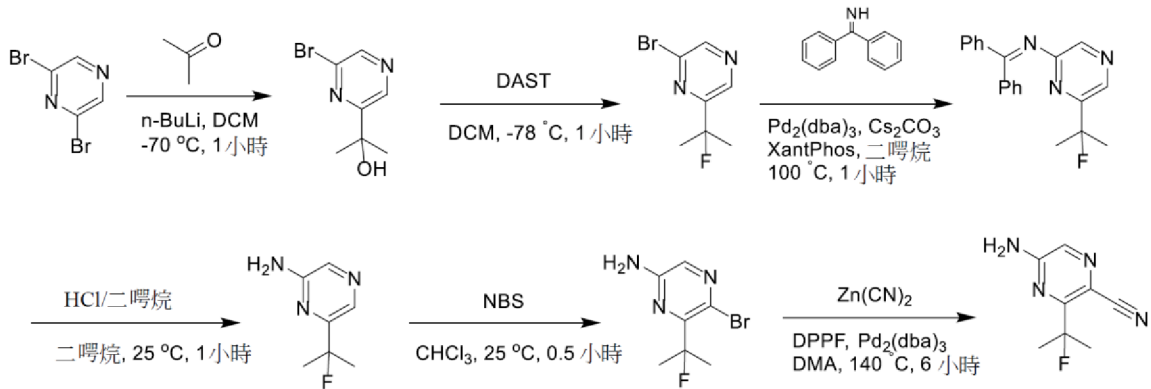
【0617】 步驟 1-3: (*S*)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉或(*R*)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉

【0618】 使用與中間物 67 中之步驟 2 至 4 中描述之類似的程序自 6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-噻啉 (步驟 1, 中間物 71) 製備標題化合物, 除在步驟 2 後分離出二甲氧基中間物且用於步驟 3。外消旋混合物 (6.5 g, 22.1 mmol) 藉由對掌性 SFC (管柱: Daicel Chiralpak AD (250 mm×50 mm, 10 μm); 移動相: [0.1%

NH₃H₂O-MeOH]) 分離，得到呈白色固體之(S)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉或(R)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉（中間物 81，第一溶離異構體，3.2 g，45%產率）及呈白色固體之(S)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉或(R)-4-(1-疊氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉（中間物 82，第二溶離異構體，3 g，46%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.45 (s, 3H)。

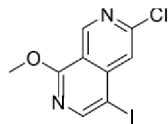


【0619】 中間物 83：5-胺基-3-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-甲腈

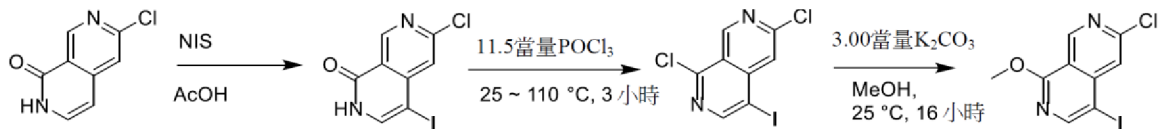


【0620】 步驟 1-6：5-胺基-3-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-甲腈

【0621】 使用與中間物 26 中之步驟 1（取代丙酮而非丙醛）及中間物 23 中之步驟 1 至 5 中描述之相同的六步驟程序自 2,6-二溴吡啶製備標題化合物。MS (ES⁺) C₈H₉FN₄ 要求值：180，實驗值：181[M+H]⁺。



【0622】 中間物 84：6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-噻啉

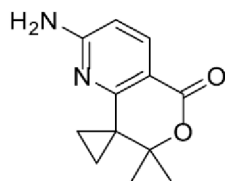


【0623】 步驟 1：6-氯-4-碘-2,7-噻啉-1(2*H*)-酮

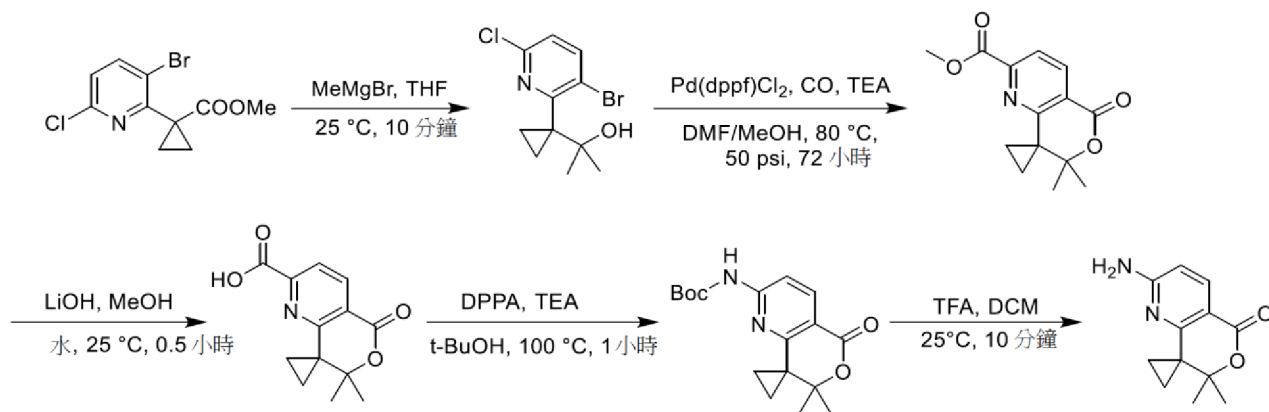
【0624】 將 NIS (1.31 g, 5.81 mmol) 添加至 6-氯-2,7-噻啉-1(2*H*)-酮 (1.00 g, 5.54 mmol) 於 AcOH (20 mL) 中之溶液中。在 23°C 下攪拌反應混合物 60 小時，隨後在真空中移除乙酸。將殘餘物用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理，攪拌 1 小時，隨後過濾。將濾餅用水洗滌且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體之標題化合物 (1.52 g, 90%)。MS (ES⁺) C₈H₄ClIN₂O 要求值：306，實驗值：307[M+H]⁺。

【0625】 步驟 2-3：6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-噻啉

【0626】 使用與中間物 31 中之步驟 2 至 3 中描述之相同的雙步驟程序自 6-氯-4-碘-2,7-噻啉-1(2*H*)-酮製備標題化合物。MS (ES⁺) C₉H₆ClIN₂O 要求值：320，實驗值：321[M+H]⁺。



【0627】 中間物 85：2'-胺基-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮



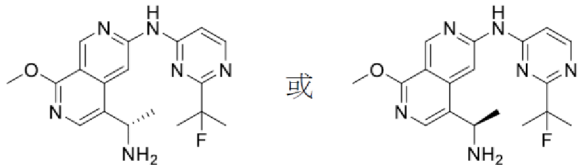
【0628】 步驟 1：2-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)丙-2-醇

【0629】 在 25°C 下向 1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙烷-1-甲酸甲酯 (1.3 g, 4.47 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 14.9 mL)。在 25°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘，隨後傾入水 (20 mL) 中且用 EA (50 mL×3)

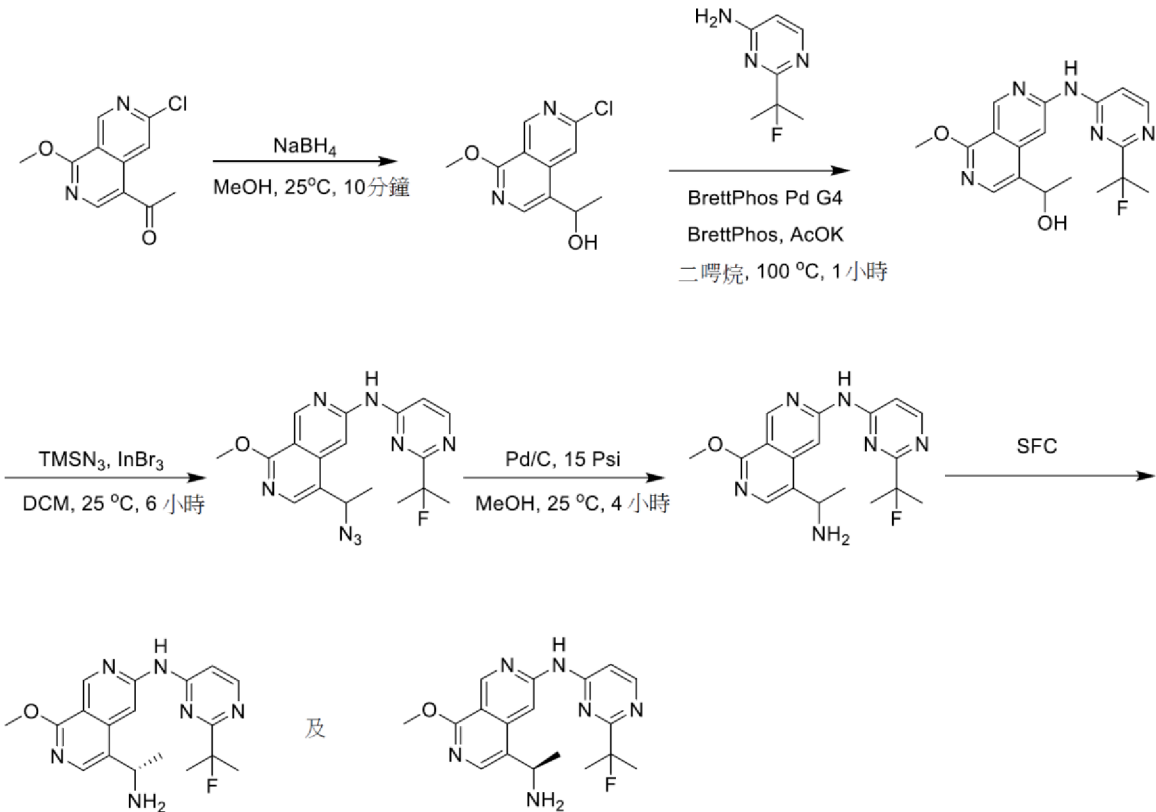
萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=1/0 至 50/1）純化，得到呈無色油狀物之標題化合物（500 mg，38%產率）。

【0630】 步驟 2-5：2'-胺基-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮

【0631】 使用如上文關於中間物 45 中之步驟 4 至 6 及中間物 50 中之步驟 7 中描述之類似的程序自 2-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)環丙基)丙-2-醇製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.42-1.32 (m, 8H), 1.06-1.03 (m, 2H)。



【0632】 實例 1：5-(1-胺基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘓啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-嘓啶-3-胺（1）



【0633】 步驟 1：1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)乙-1-醇

【0634】 將硼氫化鈉 (120 mg, 3.17 mmol) 添加至 1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)乙-1-酮 (500 mg, 2.11 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中在 25°C 下攪拌混合物 10 分鐘。藉由添加水 (5 mL) 淬滅反應物且用 EA (5 mL×3) 萃取。將經合併有機層在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈灰白色固體之標題化合物 (400 mg, 79%產率)。

【0635】 步驟 2：1-(6-((2-(2-氟丙-2-基)噻啉-4-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)乙-1-醇

【0636】 將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (90.0 mg, 168 μ mol) 及 BrettPhos Pd G4 (154.28 mg, 167.60 μ mol) 添加至 1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)乙-1-醇 (400 mg, 1.68 mmol)、2-(2-氟丙-2-基)噻啉-4-胺 (中間物 1, 312 mg, 2.01 mmol) 及乙酸鉀 (822 mg, 8.38 mmol) 於二噁烷 (20 mL) 中之混合物中。使溶液脫氣且用 N₂ 淨化 3 次，且在 100°C 下在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水 (30 mL) 淬滅反應混合物且用 EA (30 mL×3) 萃取。將經合併有機層用水 (60 mL×3) 洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析及逆相製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (280 mg, 45%產率)。MS (ES⁺) C₁₈H₂₀FN₅O₂ 要求值 357，實驗值 358 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.94 - 8.76 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 3H), 1.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0637】 步驟 3：5-(1-疊氮基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)噻啉-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺

【0638】 在氮氣氛圍下將三甲基矽烷基疊氮化物 (116 mg, 1.01 mmol) 及

溴化銬 (238 mg, 672 μmol) 添加至 1-(6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-噻啶-4-基)乙-1-醇 (120 mg, 336 μmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中。將混合物在 25°C 下攪拌 6 小時。TLC 顯示起始物質耗盡且偵測到新點。將反應混合物傾入水 (20 mL) 且用 EA (20mL $\times$ 3) 萃取。將經合併有機層在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC[石油醚:EA=1:1]純化，得到呈白色固體之標題化合物 (80 mg, 61%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_8\text{O}$ 要求值 382，實驗值 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

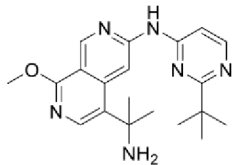
【0639】 步驟 4：5-(1-胺基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啶-3-胺

【0640】 在 N_2 下將 Pd/C (10.0 mg, 78.5 μmol , 純度 10%) 添加至 5-(1-疊氮基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啶-3-胺 (50 mg, 131 μmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中。懸浮液在真空中脫氣且用 H_2 淨化若干次。在 H_2 (15 psi) 下在 25°C 下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。殘餘物用 EA (10mL) 稀釋且用水 (10mL $\times$ 3) 萃取。將經合併有機層用 EA (5mL $\times$ 3) 洗滌且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物與先前批料 (20 mg) 合併。經合併殘餘物藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ；移動相：[水 (10mM NH_4HCO_3) -MECN]；B%：30%-51%，7 分鐘) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (45 mg, 60%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 要求值 356，實驗值 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9.59-9.46 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)。

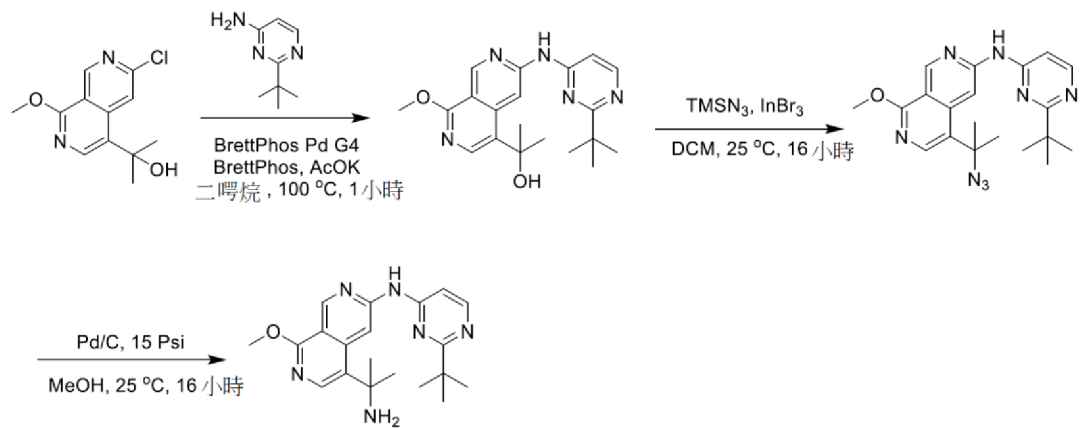
【0641】 步驟 5：(*R* 或 *S*)-5-(1-胺基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啶-3-胺

【0642】 5-(1-胺基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啶-3-胺 (60 mg, 168 μmol) 藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm $\times$ 30

mm, 10 μ m) ; 移動相 : [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH] ; B% : 30MeOH (NH_4OH) %-30MeOH (NH_4OH) % , 5.0 分鐘 ; 65 分鐘) 分離 , 得到呈棕色固體之 2 種異構體 (第一溶離異構體 (12.9 mg , 26%產率) 及第二溶離異構體 (13.7 mg , 29%產率)) (立體化學任意指定) 。異構體 1 之光譜分析 : MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 要求值 356 , 實驗值 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) 。異構體 2 之光譜分析 : MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 要求值 356 , 實驗值 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.84-1.61 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.19 (s, 1H) 。



【0643】實例 2 : 5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(第三丁基)嘓啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-嘓啶-3-胺 (3)



【0644】步驟 1 : 2-(6-((2-(第三丁基)嘓啶-4-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-嘓啶-4-基)丙-2-醇

【0645】 將 2-(二環己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基

(BrettPhos) (40.0 mg, 75.2 μ mol) 及 BrettPhos Pd G4 (69.0 mg, 75.2 μ mol) 添加至 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-醇 (中間物 31, 190 mg, 752 μ mol)、2-(第三丁基)噻啉-4-胺 (125 mg, 827 μ mol) 及乙酸鉀 (221 mg, 2.26 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 中之混合物中。使溶液脫氣且用 N₂ 淨化 3 次, 且隨後在 100°C 下在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 1 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。反應混合物濃縮且殘餘物藉由逆相製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) -MeCN]; B%: 50%-71%, 7 分鐘) 純化, 得到呈白色固體之標題化合物 (106.9 mg, 39%產率)。MS (ES+) C₂₀H₂₅N₅O₂ 要求值 367, 實驗值 368 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

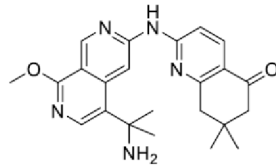
【0646】 步驟 2: 5-(2-疊氮基丙-2-基)-N-(2-(第三丁基)噻啉-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺

【0647】 在 N₂ 下將溴化銻 (183 mg, 517 μ mol) 及三甲基矽烷基疊氮化物 (33.0 mg, 284 μ mol, 37 μ L) 添加至 2-(6-((2-(第三丁基)噻啉-4-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-醇 (95.0 mg, 259 μ mol) 於二氯甲烷 (8 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。用水 (15 mL) 稀釋反應混合物且用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體之標題化合物 (100 mg, 99%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES+) C₂₀H₂₄N₈O 要求值 392, 實驗值 393 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

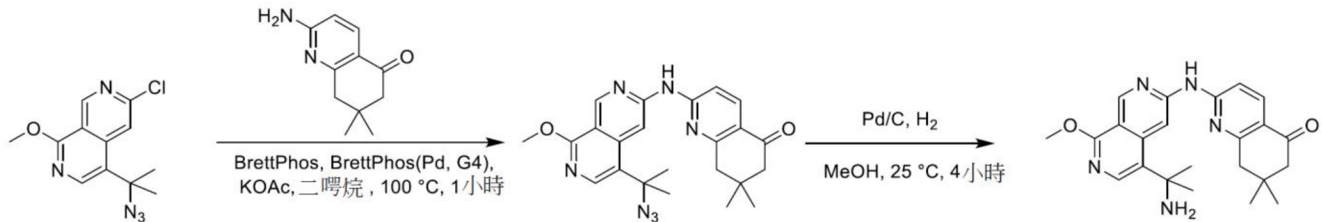
【0648】 步驟 3: 5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(第三丁基)噻啉-4-基)-8-甲氧基-

2,7-噻啉-3-胺

【0649】 在 N₂ 下將 Pd/C (40.0 mg, 10%純度) 添加至 5-(2-疊氨基丙-2-基)-N-(2-(第三丁基)噻啉-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺 (80.0 mg, 204 μ mol) 於甲醇 (8 mL) 中之溶液中。懸浮液在真空中脫氣且用 H₂ 淨化若干次。在 H₂ (15 psi) 下在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。將反應混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄OAc) -MECN]; B%: 20%-71%, 7 分鐘), 接著製備型 TLC 純化, 得到呈白色固體之標題化合物 (31.5 mg, 42%產率)。MS (ES⁺) C₂₀H₂₆N₆O 要求值 366, 實驗值 367 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。



【0650】 實例 3a: 5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(第三丁基)噻啉-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺 (34)



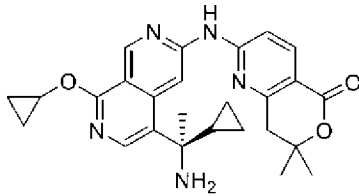
【0651】 步驟 1: 2-((5-(2-疊氨基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮

【0652】 將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (30.9 mg, 57.6 μ mol) 及 BrettPhos Pd G4 (26.5 mg, 28.8 μ mol) 添加至 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 (中間物 9, 80.0 mg, 288 μ mol)、4-(2-疊氨基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉 (中間物 31a, 56.0 mg, 294 μ mol)

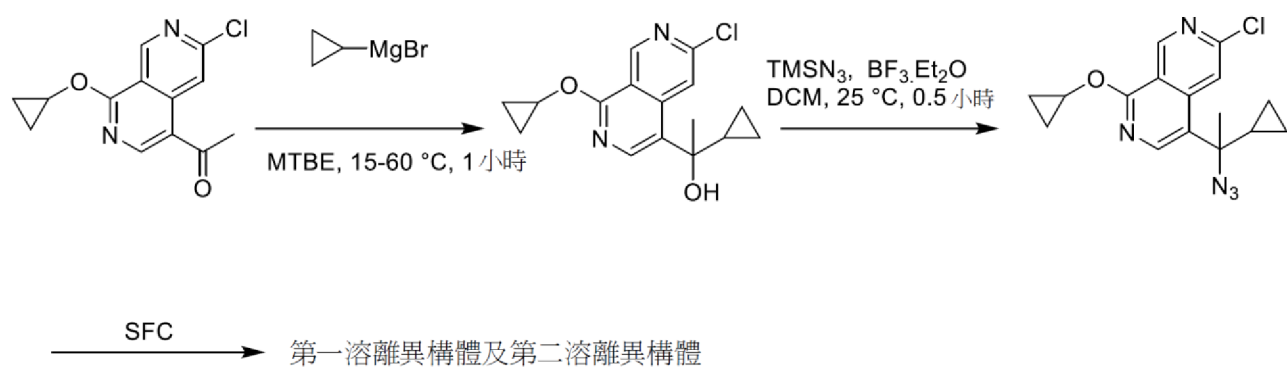
及乙酸鉀（84.8 mg，864 μmol ）於二噁烷（2 mL）中之混合物中。使溶液脫氣且用氮氣氛圍淨化 3 次，且隨後在 100°C 下在氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體之標題化合物（120 mg，78%產率）。MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ 要求值 431，實驗值 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0653】 步驟 2：2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮

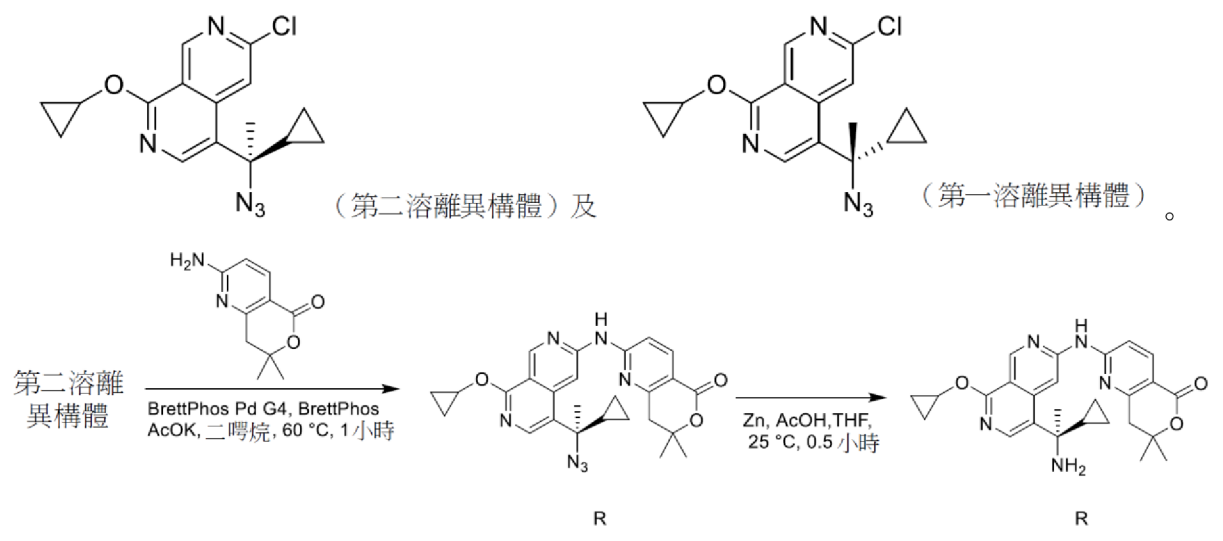
【0654】 在 H_2 下將 Pd/C（232 μmol ，10%純度）添加至 2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮（100 mg，232 μmol ）於甲醇（2 mL）中之溶液中。懸浮液在真空中脫氣且用 H_2 淨化若干次。在 H_2 （15 psi）下在 25°C 下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC（管柱：Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm ；移動相：[水（10mM NH_4HCO_3 ）-MeCN]；B%：30%-60%，10 分鐘）純化，得到呈白色固體之標題化合物（4.80 mg，4.9%產率）。MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 要求值 405，實驗值 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.84 (s, 6 H), 1.14 (s, 6 H)。



【0655】 實例 3b：R-2-((5-(1-氨基-1-環丙基乙基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（74）



【0656】 其中之每一者由下文所示之結構中之一者表示：



【0657】 步驟 1：1-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)-1-環丙基乙-1-醇

【0658】 在 15°C 下在氮氣氛圍下將環丙基溴化鎂 (3 M, 3.17 mL) 添加至 1-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)乙-1-酮 (500 mg, 1.90 mmol) 於甲基第三丁基醚 (8 mL) 中之溶液中。在 60°C 下攪拌混合物 1 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。反應混合物藉由添加飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 淬滅，接著添加水 (20mL) 且用 EA (30 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體之標題化合物 (460 mg, 72%產率)。MS (ES+) C₁₆H₁₇ClN₂O₂ 要求值 304，實驗值 305 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.32-9.28 (m, 1 H), 8.59 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.54-8.50 (m, 1 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 2.43-2.21 (m, 1 H), 1.58 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 1.57-1.48 (m, 2 H), 0.73-0.50 (m, 6H)。

【0659】 步驟 2：4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶

【0660】 在氮氣氛圍下將 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (382 mg, 2.69 mmol) 添加至 1-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶-4-基)-1-環丙基乙-1-醇 (410 mg, 1.35 mmol) 及 TMSN_3 (155 mg, 1.35 mmol) 於二氯甲烷 (8 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時。LCMS 顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。用水 (30 mL) 稀釋反應混合物且用 EA (30 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈無色油狀物之標題化合物 (225 mg, 48%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ 要求值 329，實驗值 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0661】 步驟 3：(R)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶及(S)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶

【0662】 使 4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶 (225 mg) 藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]；B%：25%-25%，4 分鐘；180 分鐘) 分離。得到呈白色固體之標題化合物 (35 mg, 16%產率；第一溶離異構體 ((S)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶)) 及 (50 mg, 22%產率；第二溶離異構體 ((R)-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶))。異構體之立體化學基於化合物 75 之 X 射線晶體結構而指定。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ 要求值 329，實驗值 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

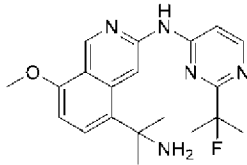
【0663】 步驟 4：R-2-((5-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-8-環丙氧基-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0664】 將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (11.4 mg, 21.2 μmol) 及 BrettPhos Pd G4 (9.77 mg, 10.6 μmol) 添加至 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 2, 22.4 mg,

117 μmol)、R-4-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噁啉(步驟3之第二溶離異構體, 35 mg, 106 μmol)及乙酸鉀(31.3 mg, 318 μmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物中。使混合物脫氣且用氮氣氛圍淨化3次, 且隨後在60°C下在氮氣氛圍下攪拌1小時。LCMS顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。過濾反應混合物且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC純化, 得到呈黃色固體之標題化合物(50 mg, 93%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 要求值485, 實驗值486 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

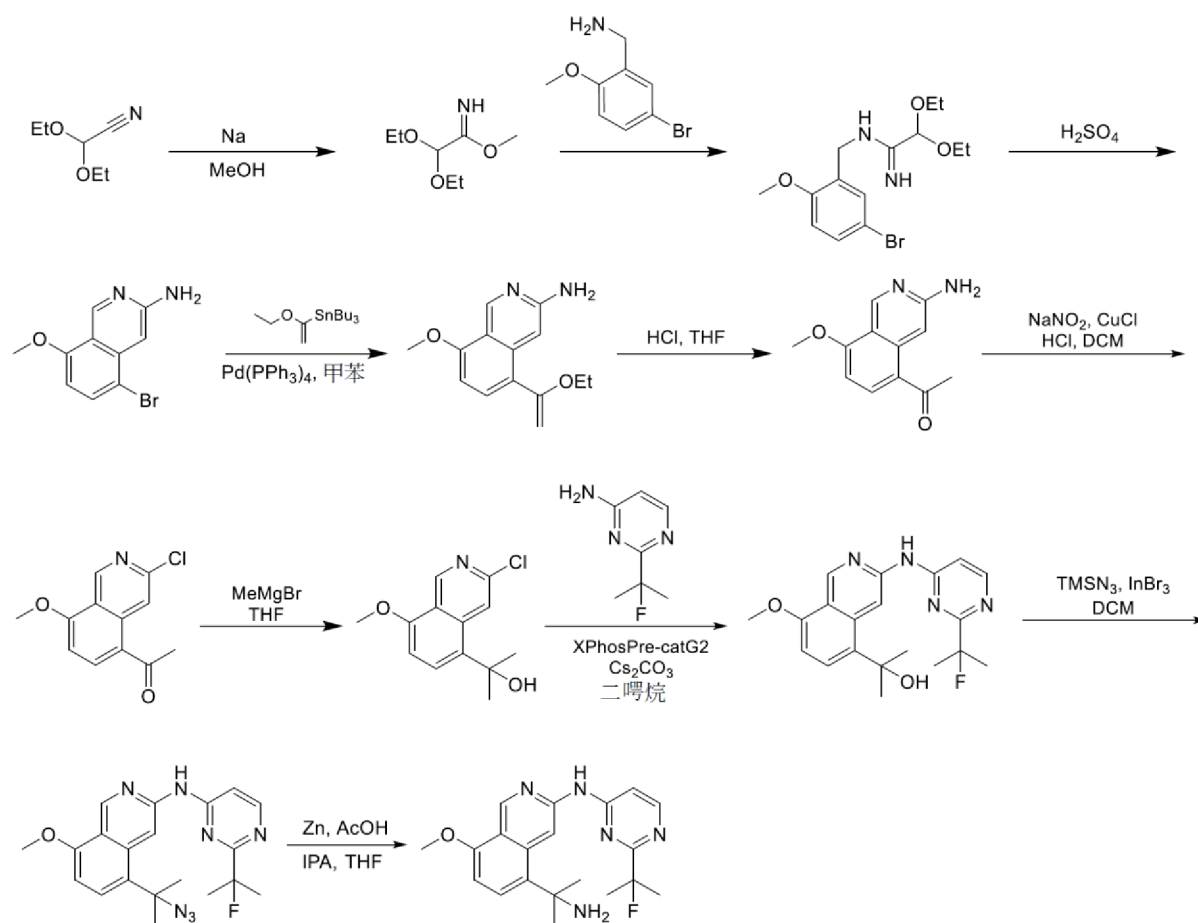
【0665】 步驟5: R-2-((5-(1-胺基-1-環丙基乙基)-8-環丙氧基-2,7-噁啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0666】 將Zn(23.6 mg, 360 μmol)及乙酸(43.3 mg, 721 μmol)添加至來自步驟4之R-2-((5-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-8-環丙氧基-2,7-噁啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(35 mg, 72.1 μmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中且在25°C下攪拌混合物0.5小時。LCMS顯示偵測到所需物質且起始物質耗盡。過濾反應混合物, 在真空中濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化, 得到呈黃色固體之標題化合物(13.4 mg, 39%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 要求值459, 實驗值460 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15-8.11 (m, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 3.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 6 H), 0.94-0.86 (m, 4 H), 0.84-0.67 (m, 3 H), 0.65-0.54 (m, 1 H)。



【0667】 實例4: 5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基

異喹啉-3-胺 (5)



【0668】步驟 1：2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯

【0669】將 2,2-二乙氧基 MeCN (8.4 g, 65 mmol, 9 mL) 添加至 Na (149.5 mg, 6.5 mmol, 154.1 uL) 於 MeOH (70 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。過濾殘餘物，用石油醚:MeOH (2:1; 3 次) 洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈白色油狀物之標題化合物 (10 g, 粗物質)。

【0670】步驟 2：N-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯

【0671】在 N₂ 氛圍下將 2,2-二乙氧基乙亞胺酸甲酯 (8.9 g, 55.5 mmol) 添加至(5-溴-2-甲氧基-苯基)甲胺 (10 g, 46.3 mmol) 於 MeOH (100 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 12 小時。LCMS 顯示偵測到所需 MS。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物用 H₂O (50 mL) 稀釋且用 DCM

200 mL (50 mL×4) 萃取。經合併有機層用 NaCl 飽和水溶液 (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物 (12 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0672】 步驟 3：5-溴-8-甲氧基異喹啉-3-胺

【0673】 在 0℃ 下將 N-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺 (11 g, 31.9 mmol) 添加至 H₂SO₄ (111.61 g, 1.1 mol, 60.6 mL, 98%純度) 中，且隨後在 25℃ 下在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 3 小時。藉由在 0℃ 下添加含 NaOH (120 g) 之 H₂O (5 L) 淬滅反應混合物，且用 2-MeTHF (1 L×2) 萃取。經合併有機層用 NaCl 飽和水溶液 (1 L) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (3 g, 11.8 mmol, 37%產率)。

【0674】 步驟 4：5-(1-乙氧基乙烯基)-8-甲氧基異喹啉-3-胺

【0675】 在 N₂ 氛圍下將 Pd(PPh₃)₄ (1.02 g, 884.8 μmol) 及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (6.79 g, 18.8 mmol, 6.3 mL) 添加至 5-溴-8-甲氧基異喹啉-3-胺 (2.8 g, 11.1 mmol) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中。在 N₂ 氛圍下在 100℃ 下攪拌混合物 4 小時。在 0℃ 下反應混合物藉由添加 CsF 水溶液 (60 mL) 淬滅且用 EA (40 mL×3) 萃取。經合併有機層用 NaCl 飽和水溶液 (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物 (2.7 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0676】 步驟 5：1-(3-胺基-8-甲氧基異喹啉-5-基)乙-1-酮

【0677】 將 5-(1-乙氧基乙烯基)-8-甲氧基異喹啉-3-胺 (2.7 g, 11.1 mmol) 於 THF (20 mL) 及 HCl (1M, 11 mL) 中之混合物在 25℃ 下在 N₂ 氛圍下攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物，得到呈黃色固體之標題化合物 (1.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0678】 步驟 6：1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)乙-1-酮

【0679】 在 N₂ 氛圍下將吡啶鹽酸鹽 (1.03 g, 8.9 mmol)、CuCl (25.2 mg, 254.3 μ mol, 6.08 μ L) 及 NaNO₂ (614.2 mg, 8.9 mmol) 添加至 1-(3-胺基-8-甲氧基異喹啉-5-基)乙-1-酮 (550 mg, 2.5 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中。隨後在 10°C 下將 HCl (37.6 mg, 381.5 μ mol, 36.9 μ L, 37%純度) 添加至反應混合物中，且在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。在 25°C 下在 N₂ 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體之標題化合物 (530 mg, 44%產率)。

【0680】 步驟 7：2-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙-2-醇

【0681】 在 N₂ 氛圍下將 MeMgBr (3M/THF, 1.41 mL) 添加至 1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)乙-1-酮 (200 mg, 848.7 μ mol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中，且在 25°C 下在 N₂ 氛圍下攪拌反應混合物 1 小時。在 0°C 下藉由添加 H₂O (10 mL) 淬滅反應混合物。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (580 mg, 90.5%產率)。

【0682】 步驟 8：2-(3-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙-2-醇

【0683】 在 N₂ 氛圍下將[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈹；二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦 (62.5 mg, 79.5 μ mol) 添加至 2-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙-2-醇 (200 mg, 794.6 μ mol)、Cs₂CO₃ (517.7 mg, 1.59 mmol) 及 2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺 (中間物 1, 135.6 mg, 874 μ mol) 於二噁烷 (2 mL) 中之溶液中。在 N₂ 氛圍下在 120°C 下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (250 mg, 84 %產率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* =

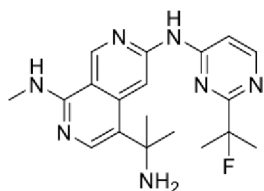
8.4 Hz), 4.05 (s, 3H), 1.84 (t, 12H, $J = 9.2$ Hz)。MS (ES+) $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ 要求值 370，實驗值 371 $[M+H]^+$ 。

【0684】 步驟 9：5-(2-疊氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基異喹啉-3-胺

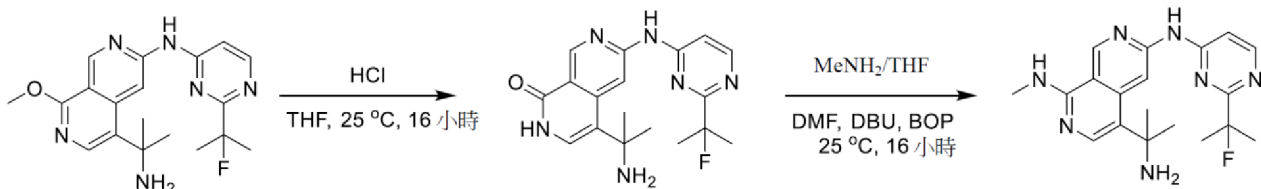
【0685】 在 N_2 氛圍下將三溴化銬 (248.8 mg, 701.9 μmol) 及三甲基矽烷基疊氮化物 (60.6 mg, 526.4 μmol , 69.2 μL) 添加至 2-(3-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙-2-醇 (130 mg, 350.9 μmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物用 H_2O (5 mL) 稀釋且用 EA (5 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層用氯化鈉飽和水溶液 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物 (138 mg, 粗產物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0686】 步驟 10：5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基異喹啉-3-胺

【0687】 將 Zn (228.2 mg, 3.5 mmol) 及 AcOH (0.2 mL) 添加至 5-(2-疊氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基異喹啉-3-胺 (138 mg, 349 μmol) 於 THF (2 mL) 及 IPA (0.4 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Kromasil 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ；移動相：[水 (0.04% NH_3H_2O +10 mM NH_4HCO_3)-MECN]；B%：15%-45%，10 分鐘) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (64 mg, 49%產率)。 1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.05 (s, 3H), 1.80 (t, 13H, $J = 10.8$ Hz)。MS (ES+) $C_{20}H_{24}FN_5O$ 要求值 369，實驗值 370 $[M+H]^+$ 。



【0688】實例 5: 4-(2-胺基丙-2-基)-N6-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-N1-甲基-2,7-噻啉-1,6-二胺 (6)



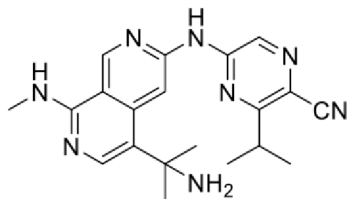
【0689】步驟 1: 4-(2-胺基丙-2-基)-6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-2,7-噻啉-1(2H)-酮

【0690】將 HCl (1.5 M, 0.18 mL) 添加至 5-(2-胺基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺(類似於實例 3a 製備, 20.0 mg, 54 μ mol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌溶液 16 小時。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液 (5 mL) 鹼化反應混合物, 隨後添加水 (15 mL), 且用 EA (15 mL $\times$ 3) 萃取混合物。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈黃色固體之標題化合物 (19.0 mg, 99%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES⁺) C₁₈H₂₁FN₆O 要求值 356, 實驗值 357 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

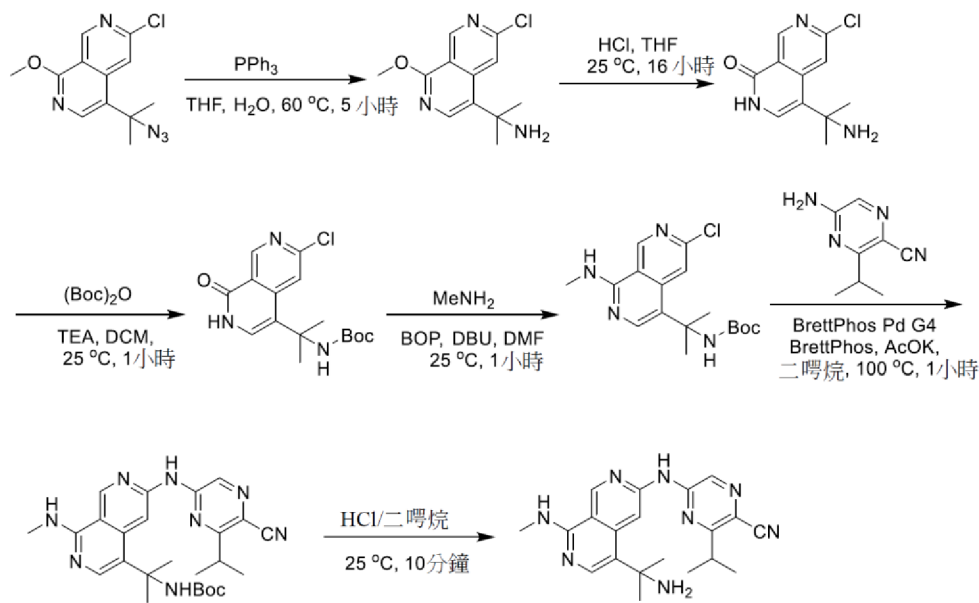
【0691】步驟 2: 4-(2-胺基丙-2-基)-N6-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-N1-甲基-2,7-噻啉-1,6-二胺

【0692】將 DBU (6.0 mg, 42.1 μ mol, 6.3 μ L) 及 BOP (19 mg, 42.1 μ mol) 添加至甲胺 (2 M/THF, 1 mL) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中, 接著添加 4-(2-胺

基丙-2-基)-6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-2,7-噻啉-1(2H)-酮 (10.0 mg, 28.1 μmol)。在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物用水 (15 mL) 稀釋且用 EA (15 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (3.4 mg, 32% 產率)。MS (ES⁺) C₁₉H₂₄FN₇ 要求值 369，實驗值 370 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。



【0693】 實例 6：5-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-(甲基胺基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-3-異丙基吡啶-2-甲腈 (8)



【0694】 步驟 1：2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-胺

【0695】 將三苯基膦 (2.05 g, 7.83 mmol) 添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉 (中間物 31a, 870 mg, 3.13 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 及水 (5 mL) 中之溶液中，且隨後在 60°C 下攪拌混合物 5 小時。反應混合物用

水 (15 mL) 稀釋且用 EA (15 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體之標題化合物 (1.7 g，粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.81 (s, 6H)。

【0696】 步驟 2：4-(2-氨基丙-2-基)-6-氯-2,7-噁啉-1(2H)-酮

【0697】 將 HCl (3 M, 11 mL) 添加至 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噁啉-4-基)丙-2-胺 (1.70 g, 6.75 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物用水 (15 mL) 稀釋且用 EA (15 mL×3) 萃取。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液 (5 mL) 鹼化水相且用 EA (15 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (430 mg, 27% 產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 1.72 (s, 6H)。

【0698】 步驟 3：(2-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-噁啉-4-基)丙-2-基)氨基甲酸第三丁酯

【0699】 將三乙胺 (128 mg, 1.26 mmol, 176 uL) 添加至 4-(2-氨基丙-2-基)-6-氯-2,7-噁啉-1(2H)-酮 (100 mg, 421 umol) 及 (Boc)₂O (459 mg, 2.1 mmol, 483 uL) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌混合物 1 小時。用水 (15 mL) 稀釋反應混合物且用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (矽膠，石油醚:EA=5:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (20.0 mg, 14% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.65 (s, 9H)。

【0700】 步驟 4：(2-(6-氯-1-(甲基胺基)-2,7-噁啉-4-基)丙-2-基)氨基甲酸第三丁酯

【0701】 將 DBU (14 mg, 88.8 μmol , 13.4 μL) 及 BOP (39 mg, 88.8 μmol) 接著甲胺 (2 M/THF, 22 mL) 添加至(2-(6-氯-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (20.0 mg, 59.2 μmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌混合物 1 小時。反應混合物用水 (15 mL) 稀釋且用 EA (15 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層用鹽水 (15 mL $\times$ 3) 洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈白色固體之標題化合物 (20.0 mg, 96%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 要求值 350, 實驗值 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

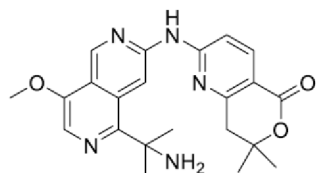
【0702】 步驟 5: (2-(6-((5-氰基-6-異丙基吡啶-2-基)胺基)-1-(甲基胺基)-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0703】 將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (6 mg, 11.4 μmol) 及 BrettPhos Pd G4 (10 mg, 11.4 μmol) 添加至 (2-(6-氯-1-(甲基胺基)-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (40 mg, 114 μmol)、5-胺基-3-異丙基吡啶-2-甲腈 (20 mg, 123 μmol) 及乙酸鉀 (34 mg, 342 μmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之混合物中。使溶液脫氣且用 N_2 淨化 3 次, 且隨後在 100°C 下在 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。反應混合物用水 (15 mL) 稀釋且用 EA (15 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (矽膠, 石油醚:EA=1:1) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (30 mg, 55%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2$ 要求值 476, 實驗值 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

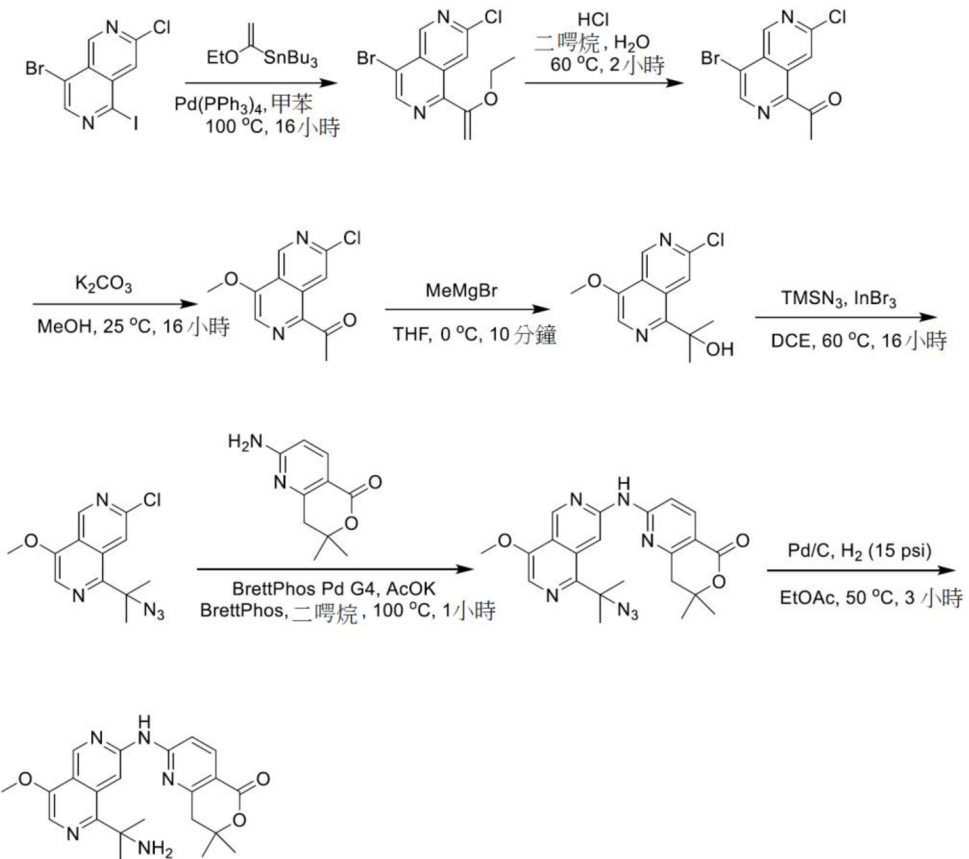
【0704】 步驟 6: 5-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-(甲基胺基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-3-異丙基吡啶-2-甲腈

【0705】 將含鹽酸之二噁烷 (4M, 1 mL) 添加至(2-(6-((5-氰基-6-異丙基吡啶-2-基)胺基)-1-(甲基胺基)-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (25 mg, 52.5 μmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌溶液 10 分鐘。濃縮反應混合物且殘餘物藉由逆相製備型 HPLC (管柱: Luna C18 150*25 5 μ ; 移動相:

[水 (0.075% TFA) -MeCN]；B%：5%-35%，9 分鐘）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（14.9 mg，74%產率）。MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₈ 要求值 376，實驗值 377 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。



【0706】 實例 7：2-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-吡啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（46）



【0707】 步驟 1：4-溴-7-氯-1-(1-乙氧基乙烯基)-2,6-吡啶

【0708】 將 Pd(PPh₃)₄ (313 mg，271 μmol) 添加至 4-溴-7-氯-1-碘-2,6-吡啶（中間物 32，1.0 g，2.71 mmol）及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.0 g，2.77 mmol，935 μL) 於甲苯（20 mL）中之混合物中。使溶液脫氣且用氮氣淨化 3 次，且隨

後在 100°C 下在氮氣氛圍下攪拌混合物 16 小時。藉由添加飽和氟化鉀溶液 (50 mL) 淬滅反應混合物，且隨後用水 (20 mL) 稀釋且用 EA (50 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析 (石油醚:EA=1:0 至 10:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (640 mg, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0709】步驟 2：1-(4-溴-7-氯-2,6-噻啉-1-基)乙-1-酮

【0710】 將含 HCl 之二噁烷 (4 M, 6 mL) 及水 (1 mL) 添加至 4-溴-7-氯-1-(1-乙氧基乙基)-2,6-噻啉 (640 mg, 2.04 mmol) 且在 60°C 下攪拌溶液 2 小時。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL)，接著添加水 (20 mL) 來鹼化反應混合物。用 EA (20 mL×3) 萃取水層。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析 (石油醚:EA=1:0 至 10:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (550 mg, 94%產率)。

【0711】步驟 3：1-(7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉-1-基)乙-1-酮

【0712】 將碳酸鉀 (799mg, 5.78 mmol) 添加至 1-(4-溴-7-氯-2,6-噻啉-1-基)乙-1-酮 (550 mg, 1.93 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之溶液中且在 25°C 下攪拌溶液 16 小時。濃縮反應混合物，用水 (30 mL) 稀釋且用 EA (30 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (410 mg, 90%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

【0713】步驟 4：2-(7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉-1-基)丙-2-醇

【0714】 在 0°C 在氮氣氛圍下將溴化甲基鎂 (3 M/THF, 2 mL) 添加至 1-

(7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉-1-基)乙-1-酮 (410 mg, 1.73 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌溶液 10 分鐘。藉由添加水 (25 mL) 淬滅反應混合物且用 EA (25 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析 (石油醚:EA=1:0 至 3:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (110 mg, 22%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。

【0715】 步驟 5：1-(2-疊氮基丙-2-基)-7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉

【0716】 在氮氣氛圍下將溴化鉬 (224 mg, 633 μmol) 及疊氮化三甲基矽烷 (91.0 mg, 791 μmol) 添加至 2-(7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉-1-基)丙-2-醇 (80.0 mg, 317 μmol) 於 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中之溶液中。在 60°C 下攪拌混合物 16 小時。用水 (15 mL) 稀釋反應混合物且用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (石油醚:EA=3:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (30.0 mg, 32%產率)。MS (ES⁺) C₁₂H₁₂ClN₅O 要求值 277，實驗值 278 [M+H]⁺

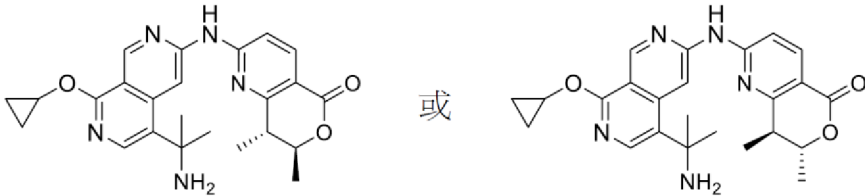
【0717】 步驟 6：2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0718】 將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (12 mg, 21.6 μmol) 及 BrettPhos Pd G4 (10 mg, 10.8 μmol) 添加至 1-(2-疊氮基丙-2-基)-7-氯-4-甲氧基-2,6-噻啉 (30 mg, 108 μmol)、2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 2, 22.0 mg, 113 μmol) 及乙酸鉀 (32.0 mg, 324 μmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之混合物中。使溶液脫氣且用氮氣淨化 3 次，且隨後在 100°C 下在氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且殘餘物藉由製備型 TLC (石油醚:EA=1:1) 純化，得到呈黃色固體之標題

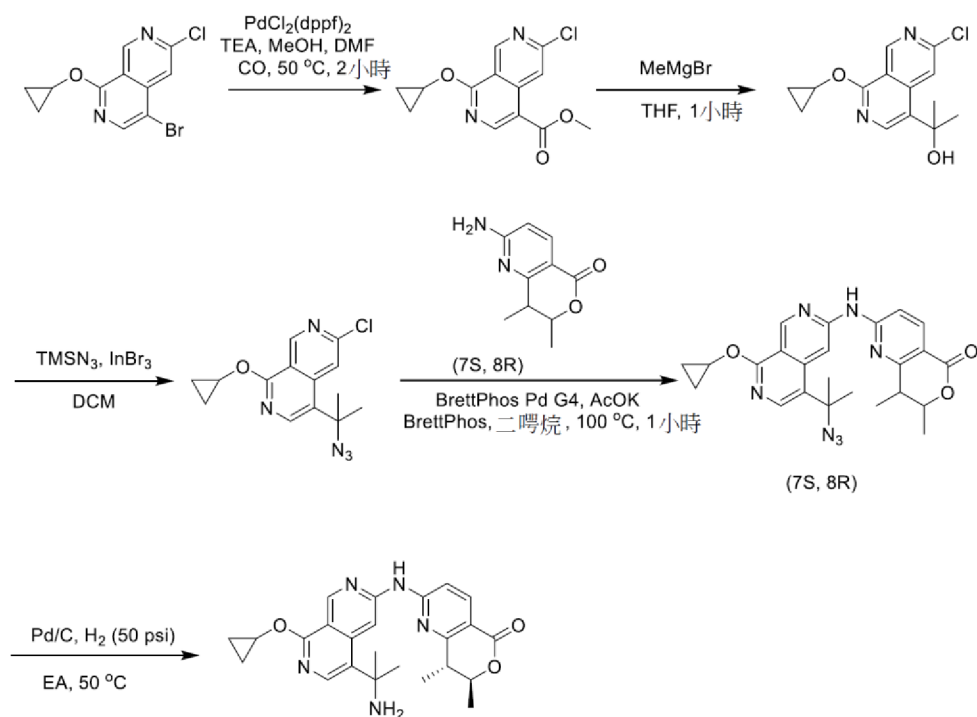
化合物 (20.0 mg, 43%產率)。MS (ES+) $C_{22}H_{23}N_7O_3$ 要求值 433, 實驗值 434 $[M+H]^+$ 。

【0719】 步驟 7: 2-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-噻啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0720】 在氮氣氛圍下將 Pd/C (20 mg, 10%純度) 添加至 2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-噻啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (20 mg, 46.1 μmol) 於 EA (6 mL) 中之溶液中。使懸浮液在真空中脫氣且用氫淨化若干次。在氫氣 (15 psi) 下在 50°C 下攪拌混合物 3 小時。將反應混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (甲醇:EA=1:10) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (5.8 mg, 28%產率)。MS (ES+) $C_{22}H_{25}N_5O_3$ 要求值 407, 實驗值 408 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.54 (s, 6H)。



【0721】 實例 8: (7S,8R)-2-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (66)



【0722】 步驟 1：6-氯-1-環丙氧基-2,7-喹啉-4-甲酸甲酯

【0723】 將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物(1.09 g, 1.335 mmol)添加至 4-溴-6-氯-1-環丙氧基-2,7-喹啉(4 g, 13.35 mmol)及三乙胺(2.233 mL, 16.02 mmol)於 MeOH (30 mL)及 DMF (15 mL)中之混合物中。將反應容器在 CO (50 psi)下封蓋且使其在 50°C 下攪拌。2 小時後，使反應混合物蒸發至乾燥且殘餘物使用急驟管柱層析(0-15% EA/己烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.31 g, 62%產率)。MS (ES+) $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ 要求值 278，實驗值 279 $[M+H]^+$

【0724】 步驟 2：2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-喹啉-4-基)丙-2-醇

【0725】 將溴化甲基鎂(3.47 mL, 10.41 mmol)添加至 6-氯-1-環丙氧基-2,7-喹啉-4-甲酸甲酯(580 mg, 2.08 mmol)於 THF (20 ml)中之溶液中。在 1 小時之後，反應混合物用 NH_4Cl 飽和水溶液稀釋且用 EA 萃取。將有機層乾燥、過濾且蒸發。使用急驟管柱層析(0-40% EA/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(393 mg, 67.7%產率)。MS (ES+) $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$ 要求值 278，實驗值 279 $[M+H]^+$

【0726】 步驟 3：4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉

【0727】 在 0°C 下將溴化銮 (III) (6.36 g, 17.94 mmol) 及疊氮基三甲基矽烷 (4.72 mL, 35.9 mmol) 添加至 2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉-4-基)丙-2-醇 (2.5 g, 8.97 mmol) 於 CH₂Cl₂ (80 ml) 中之溶液中且使反應混合物攪拌隔夜。再添加 1 當量溴化銮 (III) 及疊氮基三甲基矽烷中之每一者且將反應混合物加熱至 40°C 持續 48 小時。反應物經由矽藻土過濾且蒸發。殘餘物使用急驟管柱層析 (0-20% EA/己烷) 純化, 得到標題化合物 (1.9 g, 69.7% 產率)。MS (ES⁺) C₁₄H₁₄ClN₅O 要求值 303, 實驗值 304 [M+H]⁺

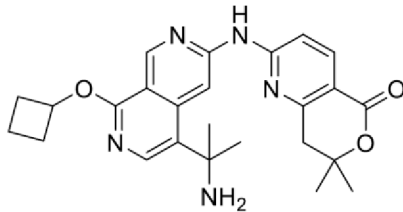
【0728】 步驟 4：(7S, 8R)-2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-啉啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0729】 將氯{[brettphos][2-(2-胺基乙基苯基)鈣 (II)]}/[brettphos] (0.57 g, 0.63 mmol) 添加至 (7S,8R)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 17, 1.323 g, 6.88 mmol)、4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-啉啉 (1.9 g, 6.26 mmol) 及乙酸鉀 (3.07 g, 31.3 mmol) 於二噁烷 (60 mL) 中之混合物中。反應容器在 N₂ 下封蓋且在 100°C 下加熱。在 30 分鐘之後, 過濾反應物且蒸發。隨後使用急驟管柱層析 (0-80% EA/己烷) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (1.74 g, 60% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.51 (dq, *J* = 6.3, 4.1, 3.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 5H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 4H)。MS (ES⁺) C₂₄H₂₅N₇O₃ 要求值 459, 實驗值 460 [M+H]⁺。

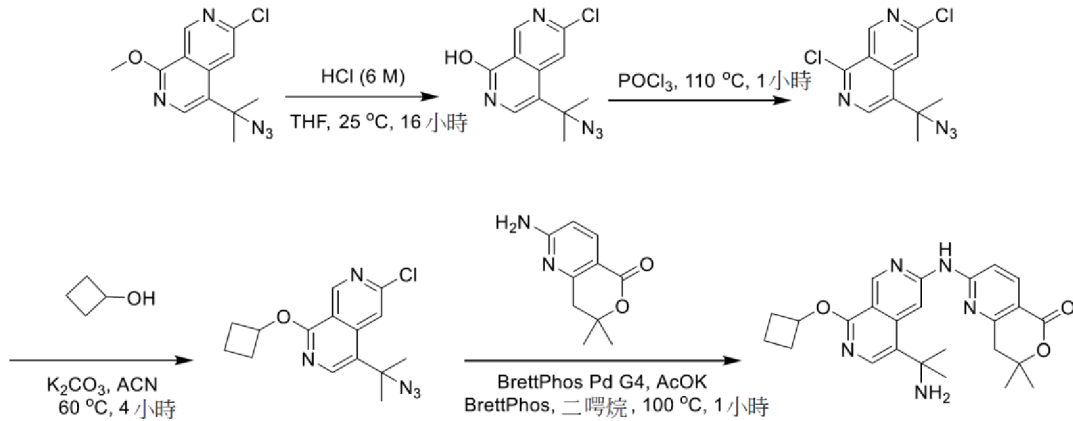
【0730】 步驟 5：(7S, 8R)-2-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-啉啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0731】 在氮氣氛圍下將 Pd/C (3g, 10%) 添加至 (7S,8R)-2-((5-(2-疊氮基

丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (10.76 g, 23.42 mmol) 於 100 ml EA 中之溶液中。使懸浮液在真空下脫氣且用氫氣淨化若干次。在氫氣下在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後將反應混合物轉移至耐壓燒瓶中且在 50 psi 及 50°C 下再用 1.8g Pd/C 加熱，直至耗盡起始物質。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且蒸發。殘餘物經由急驟管柱層析 (0 至 10% MeOH/DCM) 純化，得到標題化合物 (3.7 g, 36.4%產率)。MS (ES+) C₂₄H₂₇N₅O₃ 要求值 433，實驗值 434 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 1.39 (dd, *J* = 24.8, 6.8 Hz, 6H), 0.85 - 0.78 (m, 4H)。



【0732】 實例 9：2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-環丁氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (72)



【0733】 步驟 1：4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-2,7-噻啉-1-醇

【0734】 將鹽酸 (6 M, 240 uL) 添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基

-2,7-噻啉（中間物 31a，200 mg，720 μmol ）於四氫呋喃（1 mL）中之溶液中且在 25°C 下攪拌溶液 16 小時。反應混合物用水（20 mL）稀釋且用 EA（20 mL $\times$ 3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，得到呈白色固體之標題化合物（130 mg，68%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 6H)。

【0735】 步驟 2：4-(2-疊氮基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-噻啉

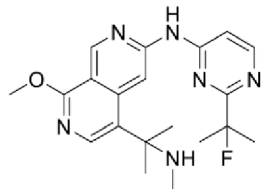
【0736】 將氧氯化磷（2.86 g，18.7 mmol，1.7 mL）添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-2,7-噻啉-1-醇（130 mg，493 μmol ）中且在 110°C 下攪拌溶液 1 小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 EA（10 mL）中。混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液（20 mL）稀釋且用 EA（10 mL $\times$ 3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物（110 mg，79%產率），其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 1.84 (s, 6H)。

【0737】 步驟 3：4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丁氧基-2,7-噻啉

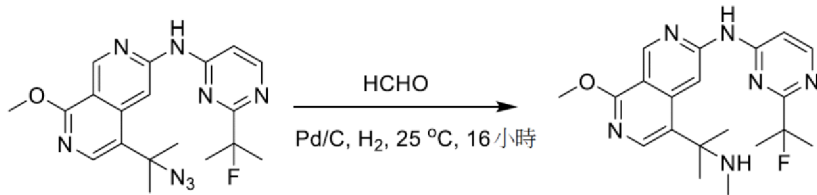
【0738】 將碳酸鉀（132 mg，957 μmol ）添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-噻啉（90.0 mg，319 μmol ）及環丁醇（69.0 mg，957 μmol ）於 MeCN（5 mL）中之溶液中且在 60°C 下攪拌 4 小時。濃縮反應混合物，用水（20 mL）稀釋且用 EA（20 mL $\times$ 3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物（50.0 mg，49%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.77-1.71 (m, 1H)。

【0739】 步驟 4：4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丁氧基-2,7-噻啉

【0740】將 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (BrettPhos) (10 mg, 18.9 μmol) 及 BrettPhos Pd G4 (9 mg, 9.44 μmol) 添加至 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 2, 20 mg, 104 μmol)、4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氟-1-環丁氧基-2,7-噻啉 (30 mg, 94.4 μmol) 及 乙酸鉀 (28 mg, 283 μmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之混合物中。使溶液脫氣且用 氮氣淨化 3 次，且隨後在 100°C 下在氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物 (26.3 mg, 60%產率)。MS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 要求值 447，實驗值 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 6H)。



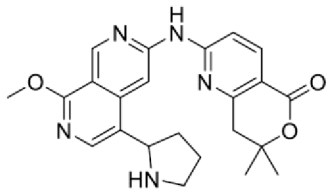
【0741】實例 10：N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-5-(2-(甲基胺基)丙-2-基)-2,7-噻啉-3-胺 (17)



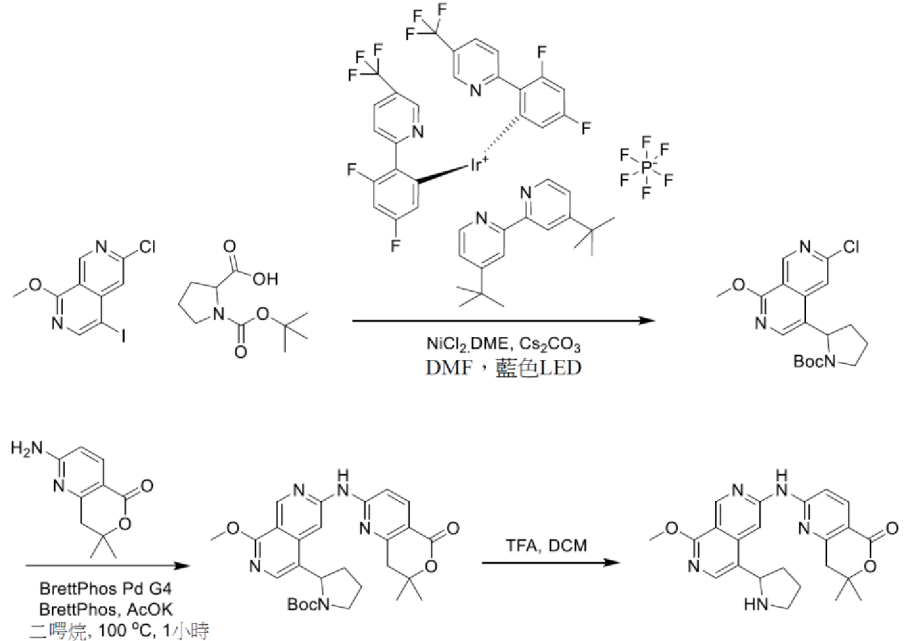
【0742】步驟 1：N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-5-(2-(甲基胺基)丙-2-基)-2,7-噻啉-3-胺

【0743】在氮氣下將 Pd/C (10 mg, 10%純度) 及甲醛 (16.4 mg, 202 μmol) 添加至 5-(2-疊氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-胺 (100 mg, 252 μmol) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液中。使懸浮液在真空下脫氣

且用氫氣淨化若干次。在氫氣（15 psi）下在 25℃ 下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體之標題化合物（16.0 mg，16%產率）。MS (ES+) C₂₀H₂₅FN₆O 要求值 384，實驗值 385 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.37 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 56.0 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H) 1.78 (s, 3 H), 1.69 (s, 6 H)



【0744】 實例 11 :2-((8-甲氧基-5-(吡咯啶-2-基)-2,7-喹啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（50）



【0745】 步驟 1：2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-喹啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0746】 將 6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-喹啉（0.4g, 1.248 mmol）、氯化鎳（II）二甲氧基乙烷加合物（0.016 g，0.075 mmol）、1-[(第三丁氧基)羰基]吡咯啶-2-甲酸（0.537 g，2.496 mmol）、(4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]六氟磷酸銱（III）（0.014 g，0.012 mmol）及碳酸鉀

(1.220 g, 3.74 mmol) 在 40 ml 瓶中合併。添加 DMF (24.96 mL) 且使反應混合物被藍色 LED 燈環繞且在環境溫度下攪拌 16 小時。反應混合物用 EA 稀釋且用水、飽和鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析 (20%至 100% EA:己烷) 純化。鑑別到所需溶離份，合併且在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (ES+) $C_{18}H_{22}ClN_3O_3$ 要求值 363，實驗值 364 $[M+H]^+$ 。

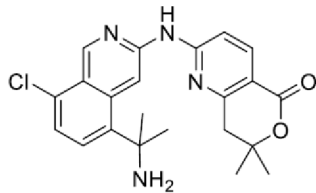
【0747】 步驟 2：2-(6-((7,7-二甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-2-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-噻啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0748】 將 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (104 mg, 0.286 mmol)、2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中間物 2, 50 mg, 0.26 mmol)、乙酸鉀 (77 mg, 0.780 mmol) 及 BrettPhos Pd G4 摻合物及 2-(二環己基膦)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (38 mg, 0.026 mmol) 之 1:1 混合物在瓶中合併且在 N_2 下封蓋。添加二噁烷 (1.3 ml) 且將混合物加熱至 100°C。在 4 小時之後，再添加 38 mg 1:1 催化劑混合物且再繼續加熱 12 小時。隨後使混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析 (20%至 100% EA:己烷) 純化。鑑別到所需溶離份，合併且在真空中濃縮，得到標題化合物。MS (ES+) $C_{28}H_{33}N_5O_5$ 要求值 519，實驗值 520 $[M+H]^+$ 。

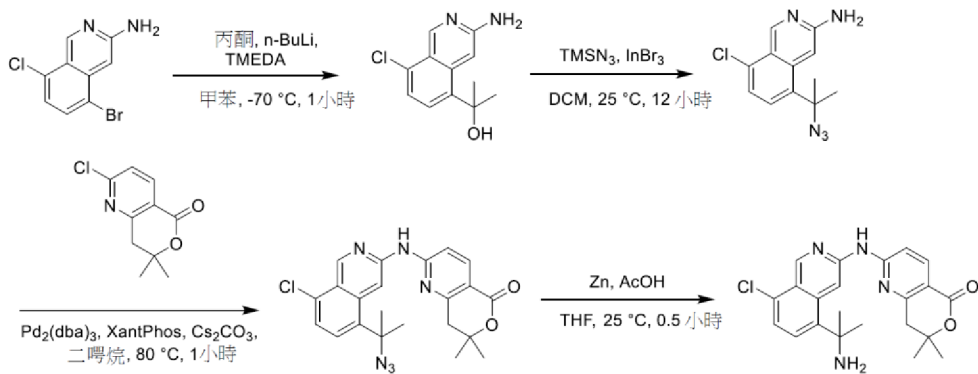
【0749】 步驟 3：2-((8-甲氧基-5-(吡咯啶-2-基)-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0750】 將 2-(6-((7,7-二甲基-5-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-2-基)胺基)-1-甲氧基-2,7-噻啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (20 mg, 0.038 mmol) 在 5:1 二氯甲烷:TFA 中攪拌 2 小時。反應混合物用 EA 稀釋且小心地用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化殘餘物。鑑別到所需溶離份，合併且在真空中濃縮，得到標

題化合物。MS (ES+) $C_{23}H_{25}N_5O_3$ 要求值 419，實驗值 420 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dt, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 6H)。



【0751】實例 12：2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (104)



【0752】步驟 1：2-(3-氨基-8-氯異喹啉-5-基)丙-2-醇

【0753】在-70℃下，將 *n*-丁基鋰 (2.5 mol/L 於正己烷中，6.21 mL) 添加至 5-溴-8-氯異喹啉-3-胺 (《藥物化學雜誌 (Journal of Medicinal Chemistry)》，60(9), 3755-3775; 2017) (800 mg，3.11 mmol) 及 TMEDA (1.81 g，15.5 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中。在-70℃下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後將丙酮 (1.80 g，31.1 mmol) 添加至反應混合物中。在-70℃下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後在-70℃下藉由添加的飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) 淬滅。升溫至環境溫度後，將反應混合物用 EA 80 mL (40 mL×2) 萃取，用鹽水 40 mL (20 mL×2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析 (梯

度溶離，10%至 50%乙酸乙酯-石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg，25%產率)。MS (ES+) $C_{12}H_{13}ClN_2O$ 要求值 236，實驗值 237 $[M+H]^+$ 。

【0754】 步驟 2：5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-胺

【0755】 將 $TMSN_3$ (107 mg，929 μmol) 添加至 2-(3-胺基-8-氯異喹啉-5-基)丙-2-醇 (200 mg，845 μmol) 及溴化銣 (599 mg，1.69 mmol) 於 DCM (8 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 16 小時，隨後用水 (20 mL) 稀釋且用 DCM (20 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物 (210 mg，粗物質)。MS (ES+) $C_{12}H_{12}ClN_5$ 要求值 261，實驗值 262 $[M+H]^+$ 。

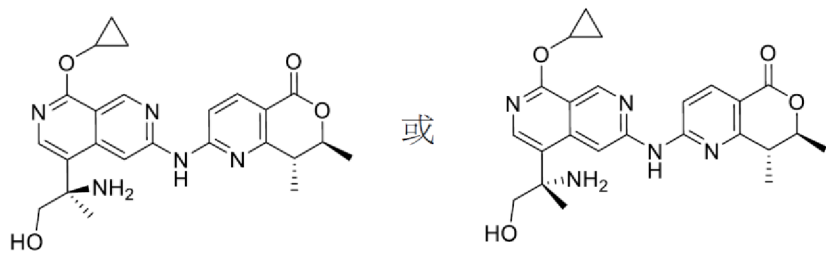
【0756】 步驟 3：2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0757】 將 $Pd_2(dba)_3$ (70.0 mg，76.4 μmol)、XantPhos (88.4 mg，153 μmol) 及碳酸銨 (747 mg，2.29 mmol) 添加至 5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-胺 (200 mg，764 μmol) 及 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (步驟 1-3，中間物 2) (162 mg，764 μmol) 於二噁烷 (5 mL) 中之溶液中。在 80°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後冷卻至環境溫度，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO_2 ，PE/EA=10/1 至 1/1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (210 mg，60%產率)。MS (ES+) $C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ 要求值 436，實驗值 437 $[M+H]^+$ 。

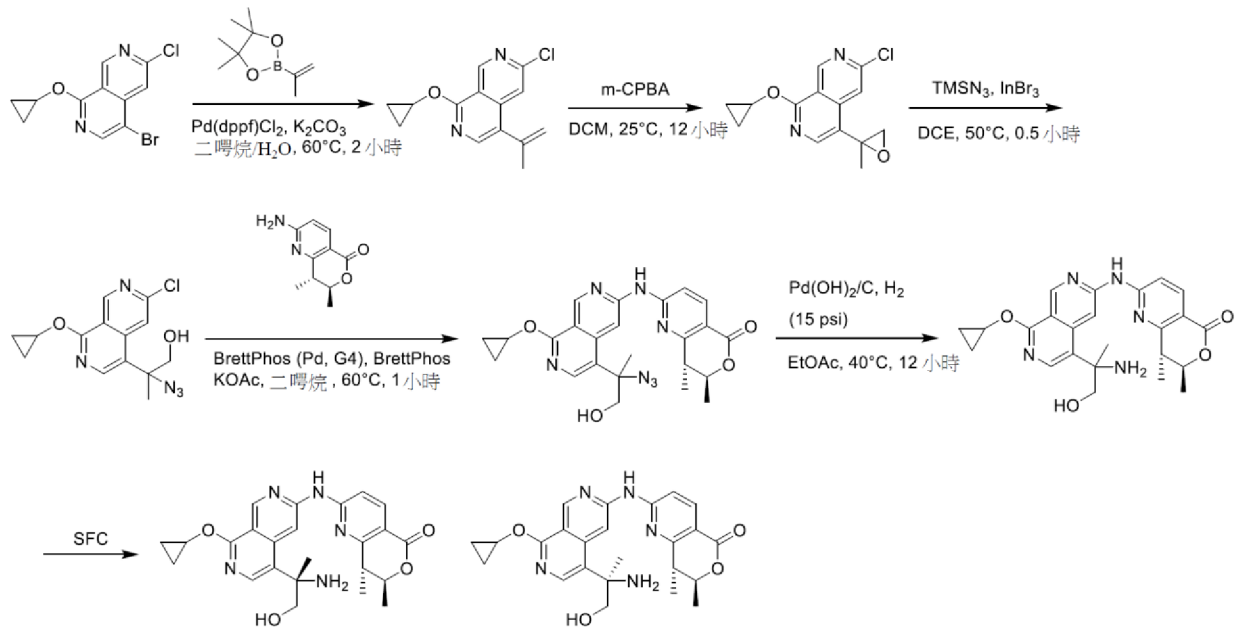
【0758】 步驟 4：2-((5-(2-胺基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0759】 將鋅 Zinc (67.4 mg，1.03 mmol) 及乙酸 (124 mg，2.06 mmol) 添加至 2-((5-(2-疊氮基丙-2-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (90 mg，206 μmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。在 15°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型

HPLC (管柱: Waters Xbridge 150*25 mm*5 um; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 38%-68%, 10 分鐘) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (25 mg, 30%產率)。MS (ES+) C₂₂H₂₃ClN₄O₂ 要求值 410, 實驗值 411 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)。



【0760】 實例 13: (7*S*, 8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-喹啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及 (7*S*, 8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-喹啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (139 及 140)



【0761】 步驟 1: 6-氯-1-環丙氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-喹啉

【0762】 將 4-溴-6-氯-1-環丙氧基-2,7-喹啉 (中間物 33 及 34, 步驟 1) (5.00

g, 16.7 mmol)、2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(3.09 g, 18.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.22 g, 1.67 mmol) 及碳酸鉀(4.61 g, 33.4 mmol) 於二噁烷(30 mL) 及水(6 mL) 中之混合物脫氣且用氮氣淨化 3 次。在 60°C 下攪拌反應混合物 2 小時, 隨後濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, PE/EA=10/1) 純化, 得到呈白色固體之標題化合物(2.50 g, 9.59 mmol, 57%產率)。

【0763】 步驟 2：6-氯-1-環丙氧基-4-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-2,7-噻啉

【0764】 將 *m*-CPBA (4.48 g, 22.1 mmol, 85%純度) 添加至 6-氯-1-環丙氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-噻啉(2.30 g, 8.82 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 12 小時, 隨後藉由添加的飽和亞硫酸鈉水溶液(50 mL) 淬滅且用 DCM (50 mL) 萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, PE/EA=5/1) 純化, 得到呈白色固體之標題化合物(750 mg, 2.71 mmol, 31%產率)。

【0765】 步驟 3：2-疊氮基-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-1-醇

【0766】 將 TMSN₃ (625 mg, 5.42 mmol, 713 uL) 及 InBr₃ (1.92 g, 5.42 mmol) 添加至 6-氯-1-環丙氧基-4-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-2,7-噻啉(300 mg, 1.08 mmol) 於 1,2-二氯乙烷(10 mL) 中之溶液中。在 50°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時, 隨後傾入水(100 mL) 中且用 EA (30 mL×3) 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂, PE:EA=5:1 至 1:1) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物(60.0 mg)。

【0767】 步驟 4：(7*S*,8*R*)-2-((5-(2-疊氮基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0768】 將 BrettPhos (Pd, G4) (10 mg, 10.9 μmol)、BrettPhos (8.39 mg, 15.6 μmol) 及乙酸鉀(46.0 mg, 469 μmol) 添加至 2-疊氮基-2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-1-醇(50.0 mg) 及(7*S*,8*R*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-

哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（中間物 17）（36.1 mg，188 μmol ）於二噁烷（2 mL）中之溶液中。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 小時，隨後濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC（乙酸乙酯）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（40.0 mg，粗物質）。

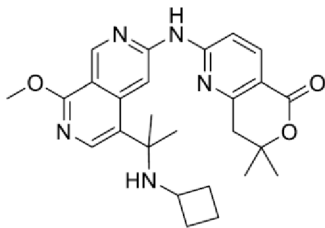
【0769】 步驟 5：(7*S*,8*R*)-2-((5-(2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0770】 將 Pd(OH)₂/C（10.0 mg，20%純度）添加至(7*S*,8*R*)-2-((5-(2-疊氮基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（40.0 mg，粗物質）於 EA（2 mL）中之溶液中。在氫氣（15 psi）下在 40°C 下攪拌反應混合物 12 小時，隨後過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC（EA:MeOH=10:1）純化，得到呈黃色固體之標題化合物（25.0 mg，50.7 μmol ，60%產率）。

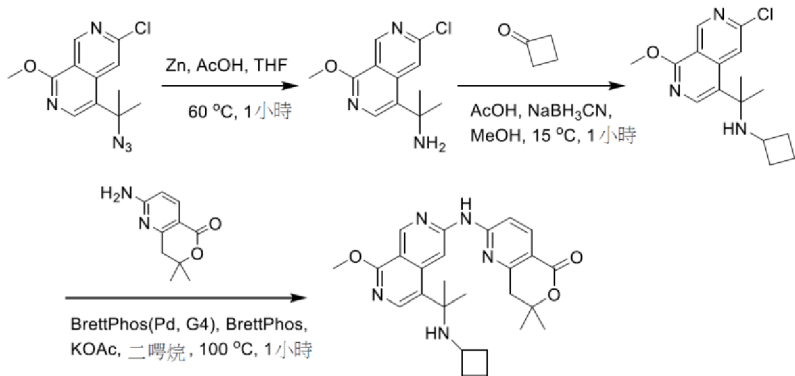
【0771】 步驟 6：(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0772】 將(7*S*,8*R*)-2-((5-(2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（20.0 mg，44.5 μmol ）藉由 SFC（管柱：Daicel Chiralpak IC（250 mm*30 mm，10 μm ）；移動相：[0.1% NH₄OH/EtOH]）分離，得到呈黃色固體之(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮或(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮（第一溶離異構體，3.00 mg，11% 產率）及呈黃色固體之(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-

啉啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮或(7S,8R)-2-((5-((S)-2-胺基-1-羥基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-啉啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (第二溶離異構體, 3.00 mg, 10%產率)。第一溶離異構體: MS (ES+) C₂₄H₂₇N₅O₄ 要求值 449, 實驗值 450 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。第二溶離異構體: MS (ES+) C₂₄H₂₇N₅O₄ 要求值 449, 實驗值 450 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。



【0773】 實例 14 : 2-((5-(2-(環丁基胺基)丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-啉啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (158)



【0774】 步驟 1 : 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-啉啉-4-基)丙-2-胺

【0775】 將鋅 (589 mg, 9.00 mmol) 及乙酸 (1.08 g, 18.0 mmol, 1.03 mL)

添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉 (中間物 31a) (500 mg, 1.80 mmol) 於 THF (5.00 mL) 中之溶液中。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 小時，對後冷卻至環境溫度且用飽和氫氧化銨水溶液處理以調節至 pH~7。將反應混合物過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=1:0 至 3:2) 純化，得到呈白色固體之標題化合物 (272 mg, 1.08 mmol, 60%產率)。

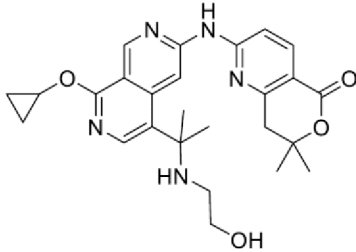
【0776】 步驟 2：N-(2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)環丁胺

【0777】 在 15°C 下將 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-胺 (50.0 mg, 199 μmol)、環丁酮 (55.7 mg, 795 μmol, 59.4 μL) 及乙酸 (11.9 mg, 199 μmol, 11.4 μL) 於 MeOH (2.00 mL) 中之溶液攪拌 0.5 小時，隨後添加氰基硼氫化鈉 (37.5 mg, 596 μmol)。在 15°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (PE:EA=5:1) 純化，得到呈白色油狀物之標題化合物 (60.0 mg, 196 μmol, 99%產率)。MS (ES+) C₁₆H₂₀ClN₃O 要求值 305，實驗值 306 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.16 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.08-0.06 (m, 1H)。

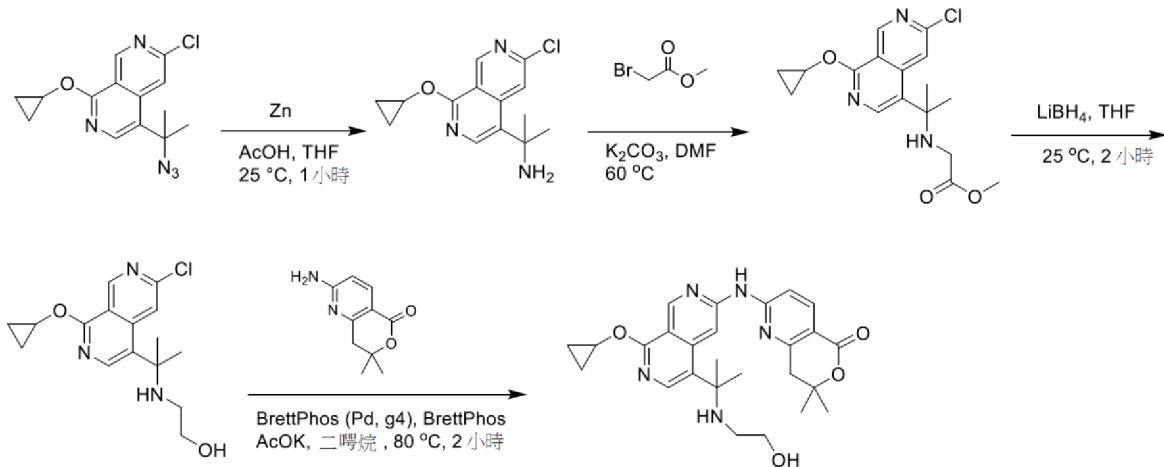
【0778】 步驟 3：2-((5-(2-(環丁基胺基)丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0779】 在 100°C 下將 N-(2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)環丁胺 (40.0 mg, 131 μmol)、中間物 2 (25.1 mg, 131 μmol)、BrettPhos (Pd, G4) (12.0 mg, 13.1 μmol)、BrettPhos (7.02 mg, 13.1 μmol) 及乙酸鉀 (64.2 mg, 654 μmol) 於二噁烷 (1.00 mL) 中之混合物攪拌 1 小時。隨後將反應混合物濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm；移動相：[水 (0.1% TFA) -ACN]；B%：25%-35%，7 分鐘) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (27.9 mg, 45%產率)。MS (ES+) C₂₆H₃₁N₅O₃

要求值 461，實驗值 462 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)。



【0780】 實例 15：2-((8-環丙氧基-5-(2-((2-羥基乙基)胺基)丙-2-基)-2,7-噻啶-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (177)



【0781】 步驟 1：2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啶-4-基)丙-2-胺

【0782】 將鋅 (323 mg, 4.94 mmol) 添加至 4-(2-疊氮基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啶 (實例 8, 步驟 1-3) (300 mg, 988 μ mol) 及乙酸 (5297 mg, 4.94 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘，隨後過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱 MeOH=3:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (200 mg, 73%產率)。MS (ES+) $C_{14}H_{16}ClN_3O$ 要求值 277，實驗值 278 $[M+H]^+$ 。

【0783】 步驟 2：(2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啶-4-基)丙-2-基)甘氨酸甲酯

【0784】將碳酸鉀（179 mg，1.30 mmol）添加至 2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-胺（180 mg，648 μmol ）及 2-溴乙酸甲酯（297 mg，1.94 mmol）於 N,N-二甲基甲醯胺（4 mL）中之混合物中。在 60°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後用水（20 mL）稀釋且用 EA（20 mL $\times$ 3）萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析（PE:EA=1:0 至 3:1）純化，得到呈白色固體之標題化合物（170 mg，75%產率）。

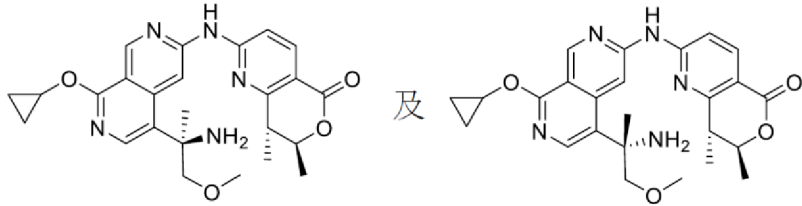
【0785】**步驟 3：**2-((2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基)乙-1-醇

【0786】將硼氫化鋰（24.9 mg，1.14 mmol）添加至(2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)甘胺酸甲酯（80.0 mg，229 μmol ）於 THF（4 mL）中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時，隨後用添加的水（10 mL）淬滅且用 EA（10 mL $\times$ 3）萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC（PE:EA=1:2）純化，得到呈白色固體之標題化合物（30.0 mg，41%產率）。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 要求值 321，實驗值 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

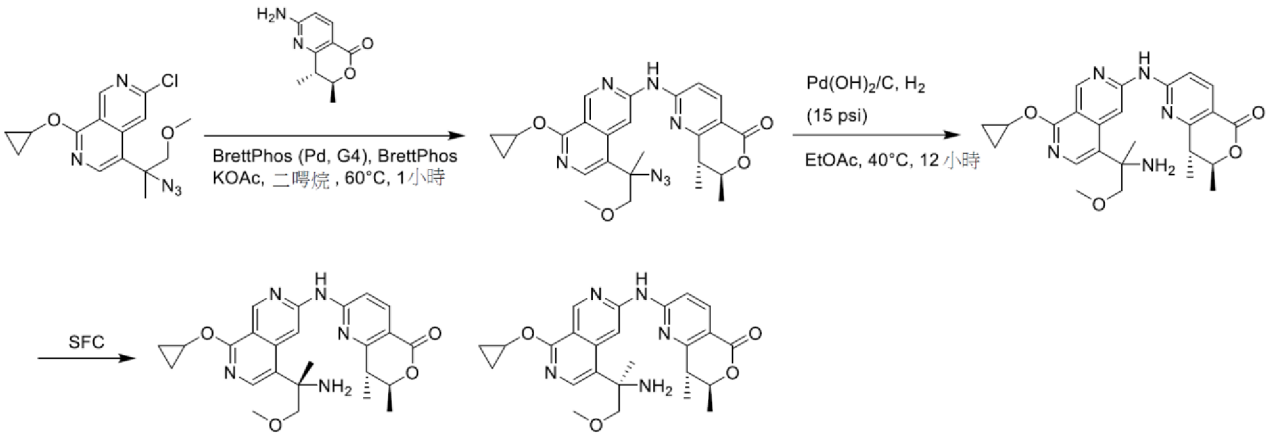
【0787】**步驟 4：**2-((8-環丙氧基-5-(2-((2-羥基乙基)胺基)丙-2-基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

【0788】將 BrettPhos（5.00 mg，9.32 μmol ）、BrettPhos（Pd，G4）（8.58 mg，9.32 μmol ）及乙酸鉀（22.9 mg，233 μmol ）添加至 2-((2-(6-氯-1-環丙氧基-2,7-噻啉-4-基)丙-2-基)胺基)乙-1-醇（30.0 mg，93.2 μmol ）及 2-胺基-7,7-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮（中間物 2）（26.9 mg，140 μmol ）於二噁烷（3 mL）中之混合物中。在 80°C 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC（EA:MeOH=10:1）純化，隨後進一步藉由製備型 HPLC（管柱：Phenomenex Gemini NX-C18（75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ）；移動相：[水

(0.05%氫氧化氨 v/v) -ACN] ; B% : 33%至 63% , 10 分鐘) 純化, 得到呈黃色固體之標題化合物 (6.70 mg , 15%產率) 。 MS (ES+) $C_{26}H_{31}N_5O_4$ 要求值 477 , 實驗值 478 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27- 7.14 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 0.89 (s, 4H) 。



【0789】 實例 16 : (7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (184)

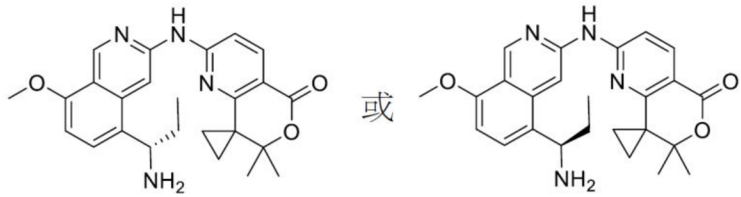


【0790】 步驟 1-2 : (7*S*,8*R*)-2-((5-(2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0791】 使用與實例 13 中之步驟 4 及 5 中描述之類似的程序自 4-(2-疊氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-環丙氧基-2,7-吡啶 (分離前 (步驟 3 後) 的中間物 68 及 69 之混合物及(7*S*,8*R*)-2-胺基-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (中間物 17) 製備標題化合物。

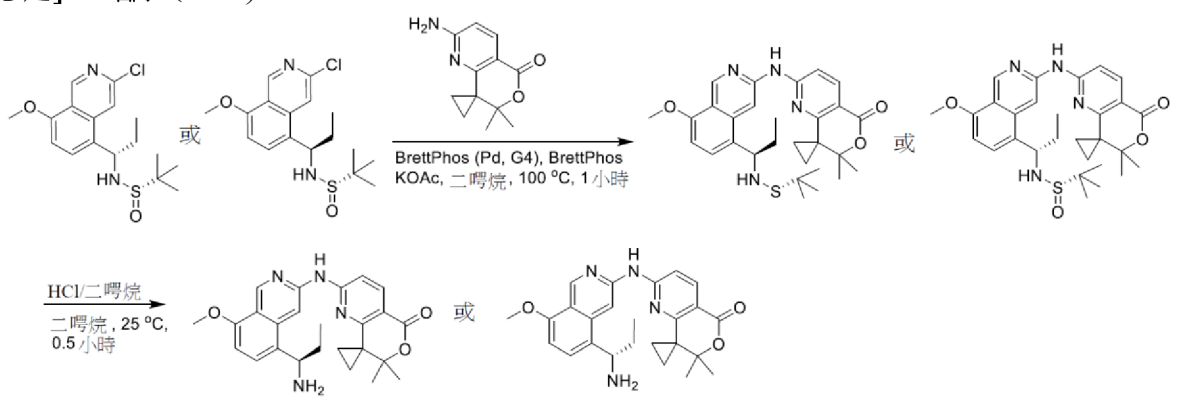
【0792】 步驟 3：(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0793】 將(7*S*,8*R*)-2-((5-(2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮(25.0 mg)藉由 SFC(管柱：Daicel Chiralpak AS(250 mm*30 mm, 10 μm); 移動相：[0.1% NH₃H₂O MeOH])分離，得到呈黃色固體之(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮或(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮(第一溶離異構體，8.00 mg，32%產率)及呈黃色固體之(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮或(7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-2-胺基-1-甲氧基丙-2-基)-8-環丙氧基-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮(第二溶離異構體，9.00 mg，37%產率)。MS (ES⁺) C₂₅H₂₉N₅O₄ 要求值 463，實驗值 464 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H)。



【0794】 實例 17：(*S*)-2'-((5-(1-胺基丙基)-8-甲氧基異喹啉-3-基)胺基)-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮或(*R*)-2'-((5-(1-胺基丙

基)-8-甲氧基異喹啉-3-基)胺基)-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮 (207)

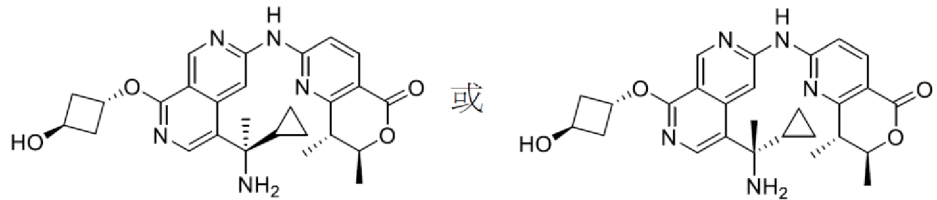


【0795】 步驟 1: (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

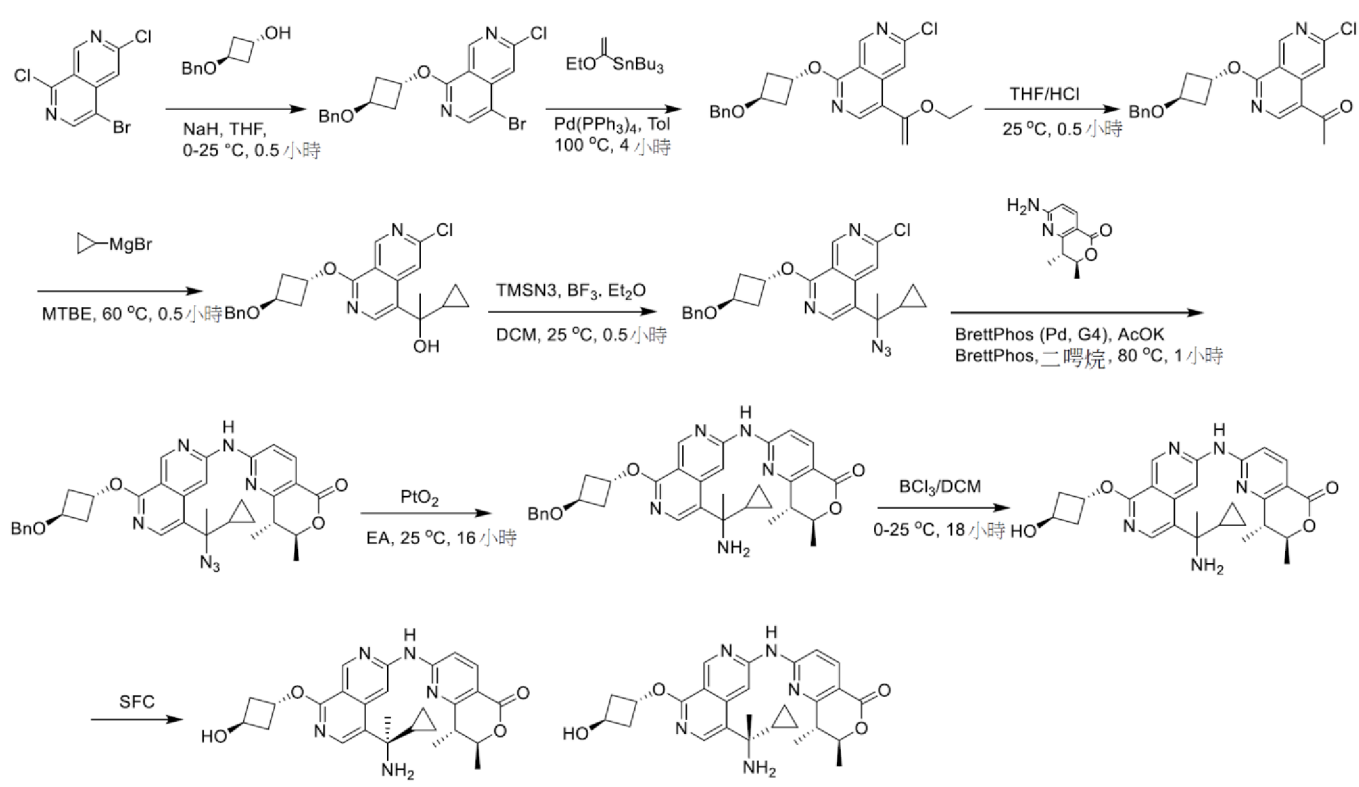
【0796】 將(*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-氯-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (中間物 73, 20 mg, 56.4 μ mol)、2'-胺基-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮 (中間物 85) (14.8 mg, 67.6 μ mol)、BrettPhos (6.05 mg, 11.3 μ mol)、BrettPhos (Pd, G4) (5.19 mg, 5.64 μ mol) 及乙酸鉀 (16.6 mg, 169 μ mol) 於二噁烷 (2.5 mL) 中之混合物脫氣且用氮氣淨化 3 次。在 100 °C 下攪拌反應物 1 小時，隨後過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (PE:EA=0:1) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (20 mg, 65% 產率)。MS (ES+) $C_{29}H_{36}N_4O_4S$ 要求值 536，實驗值 537 [M+H]⁺。

【0797】 步驟 2: (*S*)-2'-((5-(1-胺基丙基)-8-甲氧基異喹啉-3-基)胺基)-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮或(*R*)-2'-((5-(1-胺基丙基)-8-甲氧基異喹啉-3-基)胺基)-7',7'-二甲基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-5'-酮

【0798】 將 HCl (4 M/二噁烷, 9.32 μ L) 添加至(*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺或(*S*)-*N*-((*S*)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-側氧基-5'*H*,7'*H*-螺[環丙烷-1,8'-哌喃并[4,3-*b*]吡啶]-2'-基)胺基)-8-甲氧基異喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (上一步驟之產物, 20 mg, 37.3 μ mol) 於二噁烷 (1 mL) 中之溶液中。在 25°C 下攪拌反應混合物 0.5 小時, 隨後濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) -ACN]; B%: 21%-41%, 6.5 分鐘) 純化, 得到呈白色固體之標題化合物 (6.3 mg, 39%產率)。MS (ES+) C₂₉H₃₆N₄O₄S 要求值 432, 實驗值 433 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.75-9.52 (m, 1 H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 5.03-4.94 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.30-2.09 (m, 2 H), 1.65-1.56 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.04-0.97 (m, 3 H)。



【0799】 實例18:(7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮及 (7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (193)



【0800】 步驟 1-6：(7*S*,8*R*)-2-((5-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-8-((反)-3-(苯甲氧基)環丁氧基)-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0801】 使用中間物 33 中之步驟 1 至 3 及實例 3B 中之步驟 1、2 及 4（除使用中間物 17）中描述之類似的程序自 4-溴-1,6-二氯-2,7-吡啶及反-3-(苯甲氧基)環丁-1-醇製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 5.67-5.56 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 10H), 0.81-0.40 (m, 4H)。

【0802】 步驟 7：(7*S*,8*R*)-2-((5-(1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((反)-3-(苯甲氧基)環丁氧基)-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0803】 向(7*S*,8*R*)-2-((5-(1-疊氮基-1-環丙基乙基)-8-((反)-3-(苯甲氧基)環丁氧基)-2,7-吡啶-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

(180 mg, 297 μ mol) 於 EA (5 mL) 中之溶液中添加二氧化鉑 (54.0 mg, 238 μ mol)。使懸浮液在真空下脫氣且用氫氣淨化若干次。在氫氣 (15 psi) 下在 25°C 下攪拌混合物 16 小時，隨後過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析 (梯度溶離，0~100% EA/PE) 純化，得到呈黃色固體之標題化合物 (75.0 mg, 44%產率)。

【0804】 步驟 8: (7*S*,8*R*)-2-((5-(1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮

【0805】 在 0°C 下，向 (7*S*,8*R*)-2-((5-(1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-(苯甲氧基)環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (60.0 mg, 104 μ mol, 1 當量) 於 DCM (2 mL) 中之溶液中添加三氯化硼 (901 mg, 7.69 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物 18 小時，隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 淬滅且用 DCM (10 mL $\times$ 3) 萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型 TLC (EA:MeOH=10:1) 純化，得到呈非對映異構體之混合物形式的標題化合物 (20.0 mg, 40%產率)。混合物藉由 SFC (管柱: Daicel Chiralpak OD (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); 移動相: [0.1% NH₃H₂O MeOH]) 分離，得到呈黃色固體之 (7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮或 (7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (第一溶離異構體, 10.0 mg, 50%產率) 及呈黃色固體之 (7*S*,8*R*)-2-((5-((*R*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮或 (7*S*,8*R*)-2-((5-((*S*)-1-胺基-1-環丙基乙基)-8-((*反*)-3-羥基環丁氧基)-2,7-噻啉-3-基)胺基)-7,8-二甲基-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*b*]吡啶-5-酮 (第二溶離異構體, 10.0 mg, 50%)。MS (ES⁺) C₂₇H₃₁N₅O₄ 要求值 489，實

驗值 490 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.65-2.45 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 6H), 0.79-0.48 (m, 4H)。

【0806】 實例 19：MAP4K1 生物化學酶活性之抑制

【0807】 使用珀金埃爾默 (Perkin Elmer) 電泳遷移率移位技術平台——EZReader 2 監測 MAP4K1 (HPK1) 及相關偏離目標酶活性。在激酶及 ATP 存在下且在所給藥化合物存在下培育經螢光標記受質肽，使得化合物之各劑量使反射比例之肽磷酸化。在激酶反應之線性穩定狀態階段內，使磷酸化 (產物) 及非磷酸化 (受質) 肽之混合池在所施加電位差下穿過珀金埃爾默 EZ 讀取器 2 之微流體系統。產物肽上之磷酸酯基的存在提供受質肽之質量與電荷之間的差異，使得樣本中之受質與產物池分離 (Perrin 等人 2010)。隨著產物及受質肽混合物穿過儀器內之雷射，偵測此等池 ($\lambda_{ex}=488\text{ nm}$, $\lambda_{em}=568\text{ nm}$) 且解析為單獨峰。此等峰之間的比率反映化合物在彼等條件下在彼濃度下 (在彼孔中) 之活性。

【0808】 酶活性抑制分析方案：

【0809】 將抑制劑以 10 mM 之儲備濃度溶解於 100% DMSO 中。在 100% DMSO 中手動地或在 Hamilton STAR 液體處置器上對各抑制劑進行 100 倍、10 倍、4 倍連續稀釋，通常以 1 mM 之相關濃度開始。使用 TTPLabtech Mosquito nano-litre 施配器一式兩份地將各濃度之 0.130 μL 的體積轉移至 384 孔盤 (Greiner 781 201) 之相關孔中。使用 Multidrop Combi 向 130 nL 所給藥化合物中如下添加激酶反應物之剩餘組分 (關於最終反應細節，參見下表)：

在 $^{APP}K_M$ 下針對 ATP 或 1 mM ATP 之酶活性分析：在 384 孔盤之各孔中，將 0.1-15 nM 未處理酶與 1.5 μM 螢光肽及 20-1000 μM ATP 在 25°C 下存在或

不存在化合物的所給藥濃度系列（1% DMSO 最終濃度）下在總共 13 μ L 緩衝液（100 mM HEPES pH 7.5，0.015% Brij 35，10 mM $MgCl_2$ ，1mM DTT）中培育 60 至 180 分鐘。藉由添加 70 μ l 終止緩衝液（100 mM HEPES pH 7.5，0.015% Brij 35，35 mM EDTA 及 0.2% 塗佈試劑 3（Caliper Lifesciences））來中止激酶反應。在上文描述之測徑規 EZReader 2 上讀取盤。

表2 激酶反應條件

酶（源）	酶濃度	ATP 濃度	受質肽及濃度	激酶反應時間
HPK1 (Invitrogen)	0.5 nM	26 μ M	S6K2tide，1.5 μ M	120 分鐘
HPK1 (Invitrogen)	0.25 nM	1000 μ M	S6K2tide，1.5 μ M	120 分鐘
LCK (Invitrogen)	12 nM	26 μ M	FL4tide，1.5 μ M	60 分鐘
HGK (Invitrogen)	0.1 nM	50 μ M	FL25tide，1.5 μ M	60 分鐘
GLK (SignalChem)	15 nM	20 μ M	PKAtide，2 μ M	180 分鐘

S6K2tide；Carna Biosciences（5-FAM-專用序列-CONH₂）

FL4tide；珀金埃爾默（5-FAM-EGIYGVLFKKK（SEQ ID NO: 1）-CONH₂）

FL25tide；珀金埃爾默（5-FAM-VDGKEIYNTIRRK（SEQ ID NO: 2）-CONH₂）

PKAtide；Anaspec Peptide Co.（5-FAM-GRTGRRNSI（SEQ ID NO: 3）-CONH₂）

Perrin D, Frémaux C, Shutes A。毛細微流電泳遷移率變化分析：酶分析在藥物發現中的應用。《藥物發現的專家意見（Expert Opin Drug Discov.）》2010, 5(1):51-63。

【0810】根據實例製備之化合物於此等實驗中所獲之結果總結於下表 3 中。對於生物化學 MAP4K1 活性，使用以下名稱：<0.30 nM=A；0.31-1.0 nM=B；

1.1-10.0 nM=C；及>10.0 nM=D。對於 IL-2 量測：<35.0 nM=A；35.1-45.0 nM=B；
45.1-55.0 nM=C；及>55.0 nM=D。

表 3

化合物 編號	MAP4K1 IC ₅₀ (nM)	MAP4K1 IC ₅₀ (nM)	IL-2 EC ₅₀ (nM)	IL-2 EC ₅₀ (nM)
1	21.35	D	ND	ND
2	1.60	C	18.9	A
3	0.36	B	108.3	D
4	0.42	B	ND	ND
5	0.37	B	37.1	B
6	3.31	C	ND	ND
7	0.91	B	21.7	A
8	11.14	D	ND	ND
9	0.55	B	21.1	A
10	2.73	C	ND	ND
11	0.33	B	10.9	A
12	0.31	B	11.0	A
13	0.29	A	ND	ND
14	0.64	B	51.0	C
15	0.68	B	30.9	A
16	2.50	C	ND	ND
17	4.02	C	ND	ND
18	0.40	B	ND	ND
19	0.30	A	27.3	A
20	0.73	B	51.1	C
21	0.85	B	48.7	C
22	0.50	B	36.6	B
23	0.11	A	4.9	A
24	0.47	B	11.3	A
25	0.29	A	3.3	A
26	0.55	B	14.0	A
27	0.30	A	ND	ND

28	0.67	B	31.4	A
29	3.98	C	ND	ND
30	3.57	C	ND	ND
31	5.88	C	ND	ND
32	11.46	D	ND	ND
33	0.13	A	9.3	A
34	0.24	A	45.6	B
35	0.41	B	23.5	A
36	0.17	A	15.3	A
37	0.14	A	1.9	A
38	0.20	A	5.8	A
39	0.85	B	16.2	A
40	0.15	A	4.0	A
41	0.57	B	22.7	A
42	0.86	B	13.6	A
43	0.23	A	8.3	A
44	1.20	C	22.0	A
45	1.03	B	70.3	D
46	0.94	B	34.3	A
47	13.58	D	ND	ND
48	1.72	C	135.5	D
49	1.01	B	ND	ND
50	52.56	D	ND	ND
51	0.26	A	ND	ND
52	0.33	B	ND	ND
53	0.36	B	17.2	A
54	0.25	A	9.3	A
55	0.18	A	11.6	A
56	0.10	A	6.6	A
57	0.16	A	5.1	A
58	0.39	B	20.4	A
59	3.35	C	56.7	D
60	0.18	A	10.3	A

61	0.15	A	3.5	A
62	0.55	B	ND	ND
63	6.46	C	ND	ND
64	0.44	B	42.9	B
65	0.56	B	ND	ND
66	0.18	A	8.1	A
67	0.12	A	6.2	A
68	0.27	A	29.5	A
69	0.88	B	52.8	C
70	0.35	B	20.6	A
71	0.11	A	7.9	A
72	0.41	B	35.5	B
73	0.22	A	23.7	A
74	0.12	A	22.2	A
75	0.09	A	7.3	A
76	0.12	A	6.5	A
77	0.65	B	32.5	A
78	0.19	A	11.6	A
79	0.26	A	9.3	A
80	0.08	A	4.1	A
81	ND	ND	ND	ND
82	0.16	A	20.8	A
83	0.19	A	28.7	A
84	1.32	C	ND	ND
85	0.22	A	36.1	B
86	2.03	C	ND	ND
87	0.44	B	31.6	A
88	0.16	A	11.5	A
89	5.12	C	ND	ND
90	3.42	C	ND	ND
91	0.10	A	15.1	A
92	0.25	A	15.4	A
93	3.65	C	ND	ND

94	0.14	A	23.5	A
95	4.54	C	ND	ND
96	0.14	A	9.4	A
97	0.36	B	ND	ND
98	19.1	D	ND	ND
99	0.13	A	ND	ND
100	2.60	C	ND	ND
101	0.11	A	20.8	A
102	1.87	C	28.7	A
103	0.11	A	3.1	A
104	0.13	A	ND	ND
105	2.09	C	50.6	C
106	0.61	B	41.3	B
107	0.62	B	ND	ND
108	0.98	B	ND	ND
109	0.21	A	9.8	A
110	0.55	B	33.9	A
111	16.77	D	2657	D
112	0.23	A	19.6	A
113	0.58	B	32.7	A
114	0.88	B	25.6	A
115	7.39	D	231.5	D
116	2.14	C	64.9	D
117	0.24	A	16.0	A
118	1.28	C	81.7	D
119	0.12	A	ND	ND
120	0.50	B	ND	ND
121	0.90	B	ND	ND
122	0.16	A	ND	ND
123	0.20	A	7.6	A
124	0.24	A	7.4	A
125	1.84	C	ND	ND
126	ND	ND	ND	ND

127	0.17	A	21.0	A
128	1.09	C	ND	ND
129	0.11	A	ND	ND
130	0.46	B	ND	ND
131	0.46	B	35.2	B
132	0.18	A	12.9	A
133	5.86	C	53.8	C
134	1.33	C	ND	ND
135	0.54	B	31.6	A
136	0.39	B	40.5	B
137	0.46	B	ND	ND
138	0.27	A	13.8	A
139	2.25	C	ND	ND
140	13.94	D	ND	ND
141	0.42	B	21.6	A
142	0.20	A	ND	ND
143	0.31	B	ND	ND
144	3.89	C	ND	ND
145	1.77	C	ND	ND
146	0.25	A	60.4	D
147	0.27	A	45.2	B
148	0.11	A	ND	ND
149	0.20	A	ND	ND
150	5.24	C	ND	ND
151	0.22	A	27.3	A
152	0.42	B	54.4	D
153	2.61	C	ND	ND
154	0.08	A	11.0	A
155	0.97	B	88.4	D
156	0.10	A	13.6	A
157	0.14	A	21.3	A
158	6.46	C	ND	ND
159	0.39	B	27.4	A

160	1.25	C	ND	ND
161	1.37	C	ND	ND
162	0.24	A	ND	ND
163	0.25	A	ND	ND
164	7.35	C	ND	ND
165	1.26	C	ND	ND
166	0.25	A	40.0	B
167	0.05	A	9.4	A
168	0.15	A	41.3	B
169	2.94	C	ND	ND
170	0.07	A	6.8	A
171	0.07	A	27.6	A
172	4.47	C	74.8	D
173	1.72	C	ND	ND
174	2.90	C	28.2	A
175	35.12	D	ND	ND
176	0.80	B	20.9	A
177	6.52	C	ND	ND
178	0.29	A	58.7	D
179	2.12	C	ND	ND
180	15.44	D	ND	ND
181	0.18	A	15.1	A
182	2.92	C	38.8	B
183	26.35	D	3.1	A
184	0.27	A	33.4	A
185	0.35	B	ND	ND
186	0.40	B	ND	ND
187	0.06	A	ND	ND
188	0.09	A	6.8	A
189	0.16	A	45.8	C
190	0.19	A	ND	ND
191	0.53	B	ND	ND
192	0.19	A	6.6	A

193	0.10	A	ND	ND
194	0.33	B	ND	ND
195	0.27	A	ND	ND
196	0.10	A	19.0	A
197	0.34	B	ND	ND
198	0.27	A	ND	ND
199	0.36	B	ND	ND
200	0.48	B	ND	ND
201	0.14	A	ND	ND
202	0.62	B	ND	ND
203	0.50	B	ND	ND
204	0.22	A	29.8	A
205	0.35	B	112.9	D
206	0.19	A	ND	ND
207	0.22	A	ND	ND
208	0.70	B	96.0	D
209	0.39	B	ND	ND
210	0.23	A	176.8	D

【0811】 實例 20：細胞介素之 T 細胞增強

【0812】 自全血分離及擴增 T 細胞

【0813】 根據製造商的方案，藉由免疫磁性陰性選擇自健康供體之全血分離出 T 細胞（StemCell Technologies，人類 T 細胞分離套組）。藉由流動式細胞測量術評估經分離細胞之純度且得到 95-98% CD3⁺ T 細胞。為了擴增 T 細胞，將 1×10⁶ 個細胞/孔接種於含有 30U 重組人類 IL2（R&D）之無血清細胞擴增培養基（ThermoFisher）中且在 24 孔盤中用 25 ul CD3/CD28 珠粒（Invitrogen）刺激 3 至 4 天。T 細胞隨後在 175 cm 燒瓶中擴增，且藉由每 2 至 3 天添加 2/3 新鮮培養基，將細胞密度維持在 1 至 2.5×10⁶ 個細胞/毫升天下。在 10 至 14 天之後，將細胞冷凍於 BamBanker 冷凍培養基（Thermo）中且儲存於液氮中。藉由流動式細胞測量術對經擴增 T 細胞進行表型分析，常規地顯示在冷凍時 60%細胞為

CD8⁺ T 細胞。

【0814】 細胞介素量測

【0815】 為了 IL2 量測，使經擴增 CD3⁺ T 細胞以 100000 個細胞/孔分配（在 X-VIVO 10 無血清培養基中培養），且在各種濃度的媒劑或本揭示案之化合物存在下用盤結合的抗 CD3 及可溶性抗 CD28 刺激 24 小時。如製造商的方案（Cisbio）中所概述，將 16 μ L 改良性培養基轉移至白色 384 孔低容量盤。在與抗 IL2 抗體一起培育 24 小時之後，量測均質時間解析螢光（HTRF）。

【0816】 實例 21：同基因型小鼠模型中之抗腫瘤活性的抑制

【0817】 產生 MCA205 同基因型異種移植抗腫瘤功效研究

【0818】 使六至八週齡雌性 C57BL/6 小鼠（Jackson Labs，Bar Harbor，ME）在左側腹皮下植入 1×10^6 個 MCA205 細胞/小鼠。在腫瘤平均體積達到 50 mm^3 之後，將小鼠隨機分至各處理組中，每組 10 隻小鼠，腫瘤尺寸範圍為 $30\text{-}70 \text{ mm}^3$ 。將本揭示案之化合物 10-30 mg/kg、抗小鼠 PD-L1 mAb（B7 H1，純系# 10F.9G2 Bio-X-細胞，Lebanon，NH）及媒劑單獨或以不同組合形式投與負載腫瘤的小鼠。隨時間推移量測腫瘤體積之減小[mm^3]。

【0819】 等價物

【0820】 在申請專利範圍中，除非相反地指示或另外從上下文顯而易見，否則諸如「一（a/an）」及「該」之冠詞可意謂一或超過一。除非相反地指示或以其他方式自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群成員存在於給定產物或方法中、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關，則在該群的一或多個成員之間包括「或」的申請專利範圍或描述視為滿足。本揭示案包括群組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關之實施例。本揭示案包括超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關之實施例。

【0821】此外，本揭示案涵蓋所有變化、組合及排列，其中將來自所列的申請專利範圍中之一或多者之一或多個限制、要素、條款及描述性術語引入另一申請專利範圍中。舉例而言，依附於另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在依附於同一基本申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中可見的一或多個限制。在要素以清單形式，例如呈馬庫什（Markush）組形式呈現下，亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何要素。應理解，一般而言，當本揭示案或本揭示案之態樣稱為包含特定要素及/或特徵時，本揭示案之某些實施例或本揭示案之態樣由此類要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。當給出範圍時，包括端點。此外，除非另外指示或另外從上下文及一般技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本揭示案之不同實施例中採用描述之範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

【0822】熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗即可確定本文描述之及主張之本揭示案之特定實施例的許多等效物。此類等效物意欲由以下申請專利範圍涵蓋。

【符號說明】

【0823】 無

【序列表】

<110> 美商纘圖藥品公司(BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION)

<120> MAP4K1抑制劑

<130> 131608-80163

<140> TW 110101515

<141> 2021-01-14

<150> 62/961,463

<151> 2020-01-15

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 1

Glu Gly Ile Tyr Gly Val Leu Phe Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 2

Val Asp Gly Lys Glu Ile Tyr Asn Thr Ile Arg Arg Lys
1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

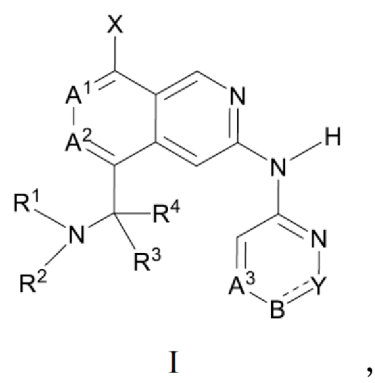
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 3

Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ser Ile
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種 AAA，一種式 I 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A¹及 A²選自 N 及 CH；

A³選自 CH 及 N；

X 選自 C₁₋₃ 烷基、OR⁶、NHR⁷及鹵素；

B 選自 CR¹¹及 N，Y 選自 N 及 CR¹²，且 Y 與 B 之間的鍵為雙鍵；或

B 為 C(O)，Y 為 NR¹⁴，且 Y 與 B 之間的鍵為單鍵；或 Y 與 B 一起形成 5 員至 7 員雜環或 C₅₋₆ 環烷基，且 Y 與 B 之間的鍵為雙鍵，其中該雜環或環烷基視情況經 1 至 6 個 R⁸取代；

各 R⁸獨立地選自 C₁₋₃ 烷基及 OH，或

連接至相同碳之兩個 R⁸形成側氧基，或

連接至相同碳原子之兩個 R⁸與其所連接之該碳原子一起形成 C₃₋₅ 環烷基，

或

連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基，其中該烷基及環烷基視情況經 1 至 6 個鹵素取代；

R¹及 R²各自獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₅ 環烷基及 3 員至 5 員雜環，其中該烷基及環烷基視情況經 OH、C₁₋₆ 烷氧基或 1 至 6 個鹵素取代；或

R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成 4 員至 6 員雜環或 C_{3-6} 環烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、經 OR^{16} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環；或

R^3 及 R^4 與其所連接之原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環；或

R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環；

R^6 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基及雜環視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^7 選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基及雜環視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^9 選自 C_{1-3} 烷基、經鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基、鹵素、 SO_2Me 、 C_{1-3} 烷氧基及 OH；

R^{11} 選自氫、 $COOH$ 、 CN 、鹵素及 C_{1-3} 烷氧基；

R^{12} 選自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、3 員至 6 員雜環、 NHR^{13} 、 $NR^{13}R^{13}$ 及 OR^{13} ，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 OH、 NH_2 、1 至 4 個鹵素或 R^{15} 取代；

各 R^{13} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基或環烷基視情況經鹵素取代；

R^{14} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 1 至 6 個鹵素取代；

R^{15} 為 OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；及

R^{16} 為 H 或 C_{1-3} 烷基。

【請求項 2】如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 選自 OR^6 、 NHR^7 及鹵素；及

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、經 OH 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基及 4 員至 6 員雜環；或

R^3 及 R^4 與其所連接之原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 員至 6 員雜環；或

R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地選自氫、視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基、環丁基及氧雜環丁烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；或 R^1 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 3 員至 6 員雜環；

各 R^8 獨立地為 C_{1-3} 烷基；或

連接至相同碳之兩個 R^8 形成側氧基；或

連接至相同碳原子之兩個 R^8 與其所連接之該碳原子一起形成 C_{3-5} 環烷基；

或

連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R^8 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基；

R^6 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基及環烷基視情況經 1 至 3 個 R^9 取代；

R^7 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^{11} 選自 COOH 及 CN；

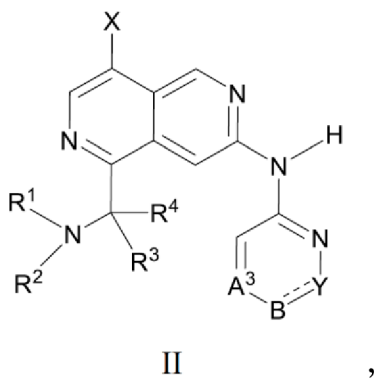
R^{12} 選自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、3 員至 6 員雜環及 OR^{13} ，其中該烷基、環烷基或雜環視情況經 OH、 NH_2 、1 至 4 個鹵素或 R^{15} 取代；

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 為 C_{1-6} 烷基；及

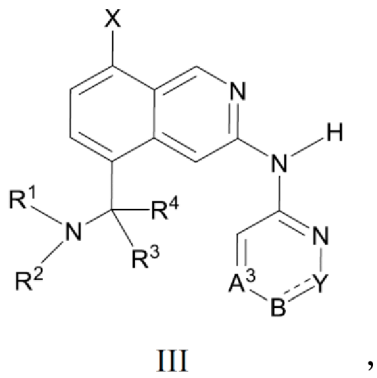
R^{15} 為 C_{1-3} 烷基。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該化合物由式 II 表示：



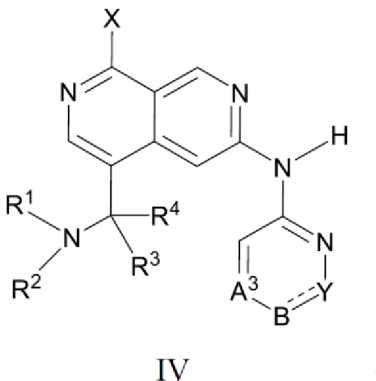
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 5】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該化合物由式 III 表示：



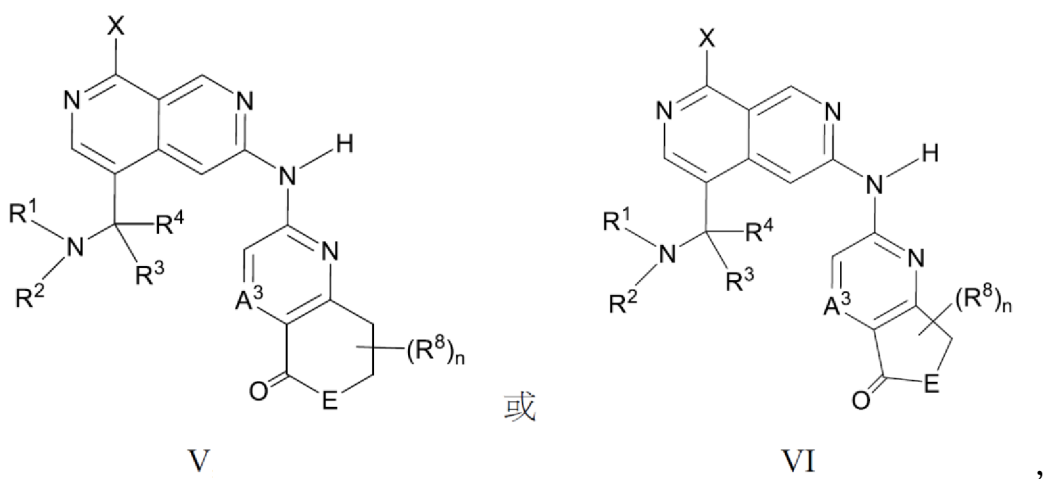
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 6】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中該化合物由式 IV 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

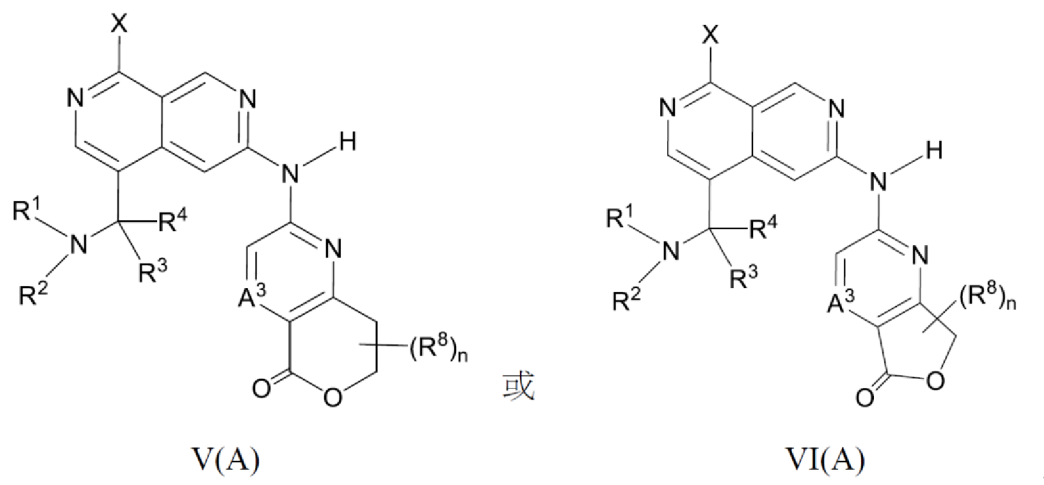
【請求項 7】 如請求項 6 之化合物，其中該化合物由式 V 或式 VI 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，

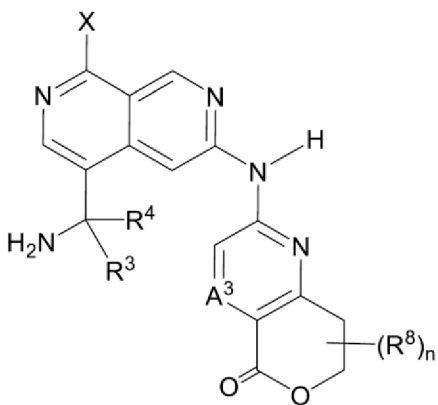
其中 E 為 CH₂、NH 或 O；R⁸ 為 C₁₋₃ 烷基，且 n 為 0 至 4；連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 基團與其所連接之該碳原子一起形成 C₃₋₅ 環烷基；或連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 基團與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成 C₄₋₆ 環烷基。

【請求項 8】 如請求項 7 之化合物，其中該化合物由式 V(A)或 VI(A)表示：



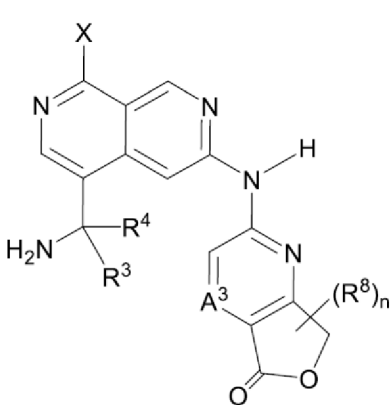
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 9】 如請求項 8 之化合物，其中該化合物由式 V(B)或 VI(B)表示：



V(B)

或

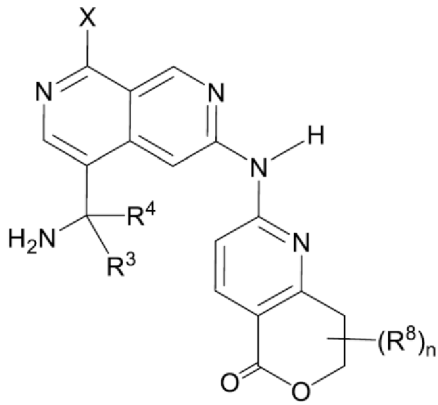


VI(B)

,

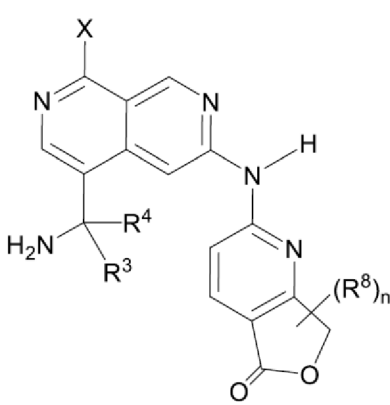
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 10】 如請求項 9 之化合物，其中該化合物由式 V(C)或 VI(C)表示：



V(C)

或



VI(C)

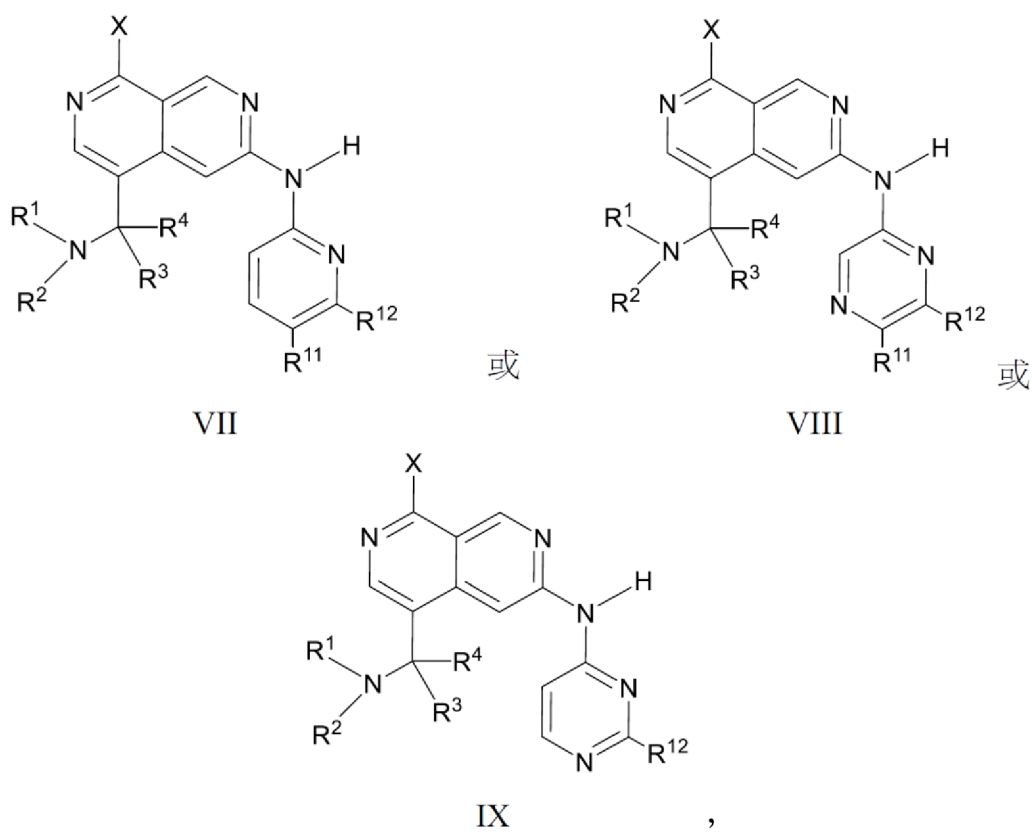
,

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁸ 為甲基且 n 為 0、1、2、3 或 4。

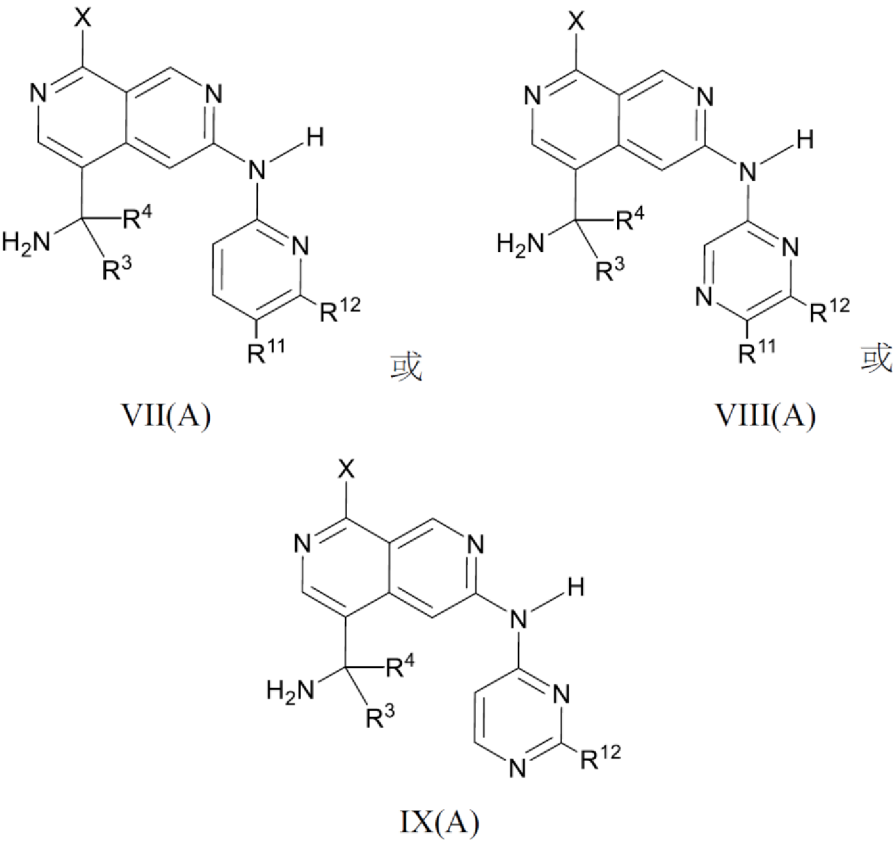
【請求項 12】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中連接至相同碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該碳原子一起形成環丙基；或連接至兩個相鄰碳原子之兩個 R⁸ 與其所連接之該等兩個相鄰碳原子一起形成環戊基。

【請求項 13】 如請求項 6 之化合物，其中該化合物由式 VII、VIII 或 IX 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 14】 如請求項 13 之化合物，其中該化合物由式 VII(A)、VIII(A)或 IX(A)表示：

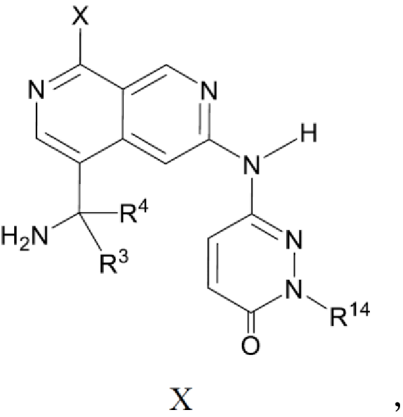


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 15】 如請求項 1 至 6、13 及 14 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹¹ 為 CN。

【請求項 16】 如請求項 1 至 6 及 13 至 15 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹² 選自異丙基、氟丙基、三氟異丙基、異丁基、第三丁基、異丙氧基、甲基吡咯啉、甲基氮雜環丁烷及羥基環己基。

【請求項 17】 如請求項 6 之化合物，其中該化合物由式 X 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 18】如請求項 1 至 6 或 17 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{14} 為異丁基。

【請求項 19】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 OR^6 ，且 R^6 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟乙基、三氟異丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟異丙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、環丁基及環丙基，其中環丙基視情況經甲基或一個或兩個氟取代，其中環丁基視情況經 OH 取代，且其中氧雜環丁烷基視情況經甲基取代。

【請求項 20】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 OR^6 ，且 R^6 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟乙基、三氟異丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟異丙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、環丁基及環丙基，其中環丙基視情況經甲基或一個或兩個氟取代。

【請求項 21】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 NHR^7 ，且 R^7 選自甲基、乙基、環丙基及環丁基。

【請求項 22】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為甲基。

【請求項 23】如請求項 1 至 22 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、經 OCH_3 取代之甲基、乙基、羥基甲基、環丙基及環丁基。

【請求項 24】如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 及 R^4 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、羥基甲基、環丙基及環丁基。

【請求項 25】一種表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 26】一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 27】 一種抑制有需要之個體之 MAP4K1 的方法，該方法包含使 MAP4K1 與有效量之如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項 26 之醫藥組合物接觸。

【請求項 28】 一種用於增強有需要之個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項 26 之醫藥組合物。

【請求項 29】 一種用於治療 MAP4K1 依賴性病徵或疾病之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項 26 之醫藥組合物。

【請求項 30】 如請求項 29 之方法，其中該 MAP4K1 依賴性病徵或疾病為癌症。

【請求項 31】 如請求項 30 之方法，其中該癌症包含至少一種選自由以下組成之群組的癌症：大腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、膀胱癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑素瘤。

【請求項 32】 如請求項 30 或 31 之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與另一抗癌劑。

【請求項 33】 如請求項 19 之方法，其中該 MAP4K1 依賴性病徵或疾病為病毒感染。