



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I876212 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：111137289

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/01 美國

63/251,469

2022/05/09 美國

63/339,597

2022/08/31 美國

63/402,835

(71)申請人：美商辛瑟拉股份有限公司 (美國) XINTHERA, INC. (US)

美國

(72)發明人：霍夫曼 羅伯特 L HOFFMAN, ROBERT L. (US)；董 慶 DONG, QING (US)；

卡爾多 斯蒂芬 W KALDOR, STEPHEN W. (US)；特洛斯 琳妮 TRZOSS,

LYNNIE (US)；法 波里諾 金久 VA, PORINO JINJO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2021/013735A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 202 頁

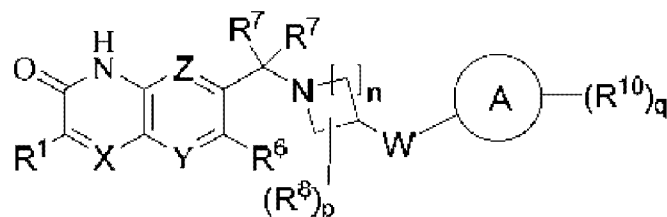
(54)名稱

吡啶啉及吡咯啉 PARP1 抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供吡啶啉及吡咯啉 PARP1 抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。標的化合物及組合物可用於治療癌症。

Described herein are azetidine and pyrrolidine PARP1 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer. 特徵化學式：



式(I)



I876212

【發明摘要】

【中文發明名稱】

吡丁啉及吡咯啉PARP1抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

AZETIDINE AND PYRROLIDINE PARP1 INHIBITORS AND
USES THEREOF

【中文】

本發明提供吡丁啉及吡咯啉PARP1抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。標的化合物及組合物可用於治療癌症。

【英文】

Described herein are azetidine and pyrrolidine PARP1 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer.

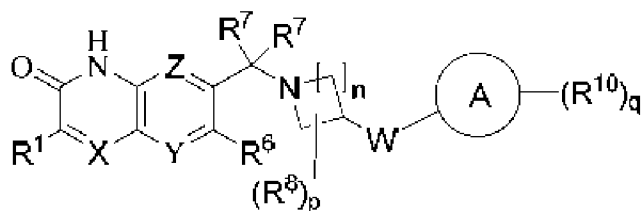
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡丁啉及吡咯啉PARP1抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

AZETIDINE AND PYRROLIDINE PARP1 INHIBITORS AND
USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)或聚(ADP-核糖)合成酶(PARS)於促進DNA修復、控制RNA轉錄、介導細胞死亡及調節免疫反應中起著必要作用。此等作用使PARP抑制劑靶向廣譜病症。PARP抑制劑已證實於許多疾病模型中，特定言之於缺血再灌注損傷、發炎性疾病、退行性疾病、保護免於細胞毒性化合物之不利效應及細胞毒性癌症療法之增強作用之模型中的功效。PARP亦適應於逆轉錄病毒感染中及因此抑制劑可用於抗逆轉錄病毒療法中。PARP抑制劑於預防心肌梗塞、中風、其他神經創傷、器官移植之模型之缺血再灌注損傷，以及眼、腎、腸胃及骨骼肌之再灌注中有效。抑制劑於發炎性疾病，諸如關節炎、痛風、發炎性腸病、CNS發炎(諸如MS及過敏性腦炎)、敗血症、敗血性休克、出血性休克、肺纖維化及葡萄膜炎中有效。PARP抑制劑亦顯示於退行性疾病，包括糖尿病(以及併發症)及帕金森氏病(Parkinson's disease)之若干模型中之效益。PARP抑制劑可改善於對乙醯胺基酚(acetaminophen)過量後之肝毒性，來自多柔比星(doxorubicin)及以鉑為主之抗贅生劑之心臟及腎毒性，以及繼發於硫芥之皮膚損傷。於各種癌症模型中，已顯示PARP抑制劑藉

由增加癌細胞之細胞死亡、限制腫瘤生長、減少轉移及延長荷瘤動物之生存來增強放射及化療作用。

【0002】 PARP1及PARP2為針對其於DNA損傷修復中之作用之最深入研究之PARP。PARP1藉由DNA損傷斷裂活化且作用為催化聚(ADP-核糖) (PAR)鏈之加成以靶向蛋白質。此轉譯後修飾(稱作PAR化)介導DNA病變之另外DNA修復因子之募集。

【0003】 於完成此募集作用後，PARP自動PAR化觸發結合之PARP自DNA之釋放以允許接近其他DNA修復蛋白以完成修復。因此，PARP與損傷位點之結合，其催化活性，及其自DNA之最終釋放為癌細胞對由化療劑及放射療法引起之DNA損傷反應之所有重要步驟。

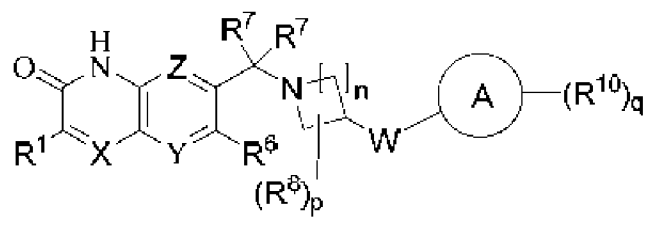
【0004】 已探索PARP家族酶之抑制作為藉由使互補DNA修復路徑失活來選擇性殺死癌細胞之策略。許多臨床前及臨床研究已證實具有BRCA1或BRCA2 (涉及藉由同源重組(HR)之雙股DNA斷裂(DSB)修復之關鍵腫瘤抑制蛋白)之有害改變之腫瘤細胞對DNA修復酶之PARP家族之小分子抑制劑選擇性敏感。此等腫瘤具有缺陷同源重組修復(HRR)路徑及依賴於PARP酶功能生存。雖然PARP抑制劑療法主要靶向SRCA突變癌症，但是已於非SRCA突變腫瘤中臨床測試PARP抑制劑，彼等展示同源重組缺陷(HRD)。

【0005】 據信，具有對PARP1之提高之選擇性之PARP抑制劑可與其他臨床PARP1/2抑制劑相比具有提高之功效及降低之毒性。亦據信，PARP1之選擇性強抑制將導致PARP1於DNA上之陷留，透過S期中複製叉之塌縮導致DNA雙股斷裂(DSB)。亦據信，PARP1 – DNA陷留為選擇性殺死具有HRD之腫瘤細胞之有效機理。因此對有效且安全PARP抑制劑存

在未滿足的醫學需求。尤其具有對PARP1之選擇性之PARP抑制劑。

【發明內容】

【0006】 本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(I)，

其中：

R¹為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基；

X為N或CR²；

R²為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

或R¹及R²一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各視情況經一或多個R取代；

Z為N或CR⁴；

R⁴為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

Y為N或CR⁵；

R⁵為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、

C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R⁶為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

各R⁷獨立地為氫、氘、氟、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個R⁷一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

n為1或2；

各R⁸獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同碳上之兩個R⁸一起形成側氧基；

或相同碳或相鄰碳上之兩個R⁸一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

p為0至4；

W係不存在、-C(R⁹)₂-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)(=NR^w)-或-NR^w-；

各R⁹獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個R⁹一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

R^w為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氘代烷基；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

q為0至4；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

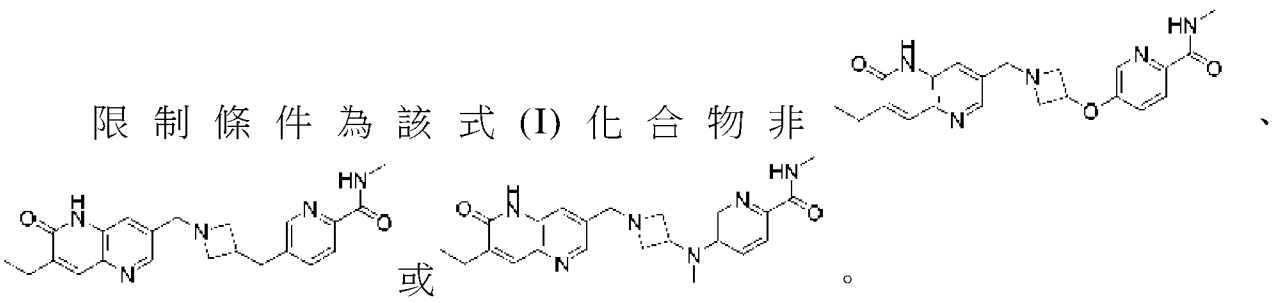
各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環

烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

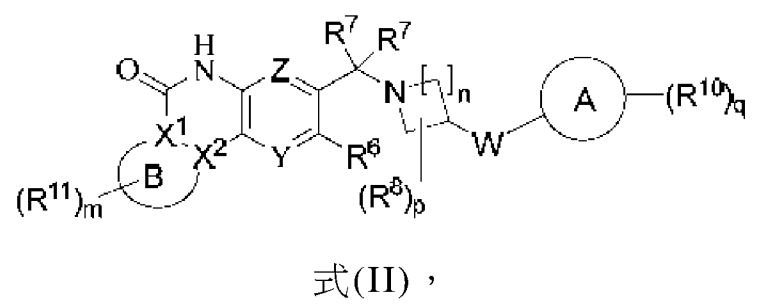
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基；



【0007】本文中亦揭示式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



其中：

環B與 X^1 及 X^2 一起為5員雜環烷基或5員雜芳基；

X^1 為C、CH或N；

X^2 為C、CH或N；

各 R^{11} 獨立地為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基；

m為0至3；

Z為N或CR⁴；

R^4 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

Y為N或CR⁵；

R^5 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^6 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

各 R^7 獨立地為氫、氖、氟、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個 R^7 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

n為1或2；

各 R^8 獨立地為氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-

$C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或相同碳上之兩個 R^8 一起形成側氧基；

或相同碳或相鄰碳上之兩個 R^8 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

p 為0至4；

W 係不存在、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^W)-$ 或 $-NR^W-$ ；

各 R^9 獨立地為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

R^W 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 氘代烷基；

環 A 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

q 為0至4；

各 R^a 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

各 R 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(=O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NHC_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6

烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0008】 本文中亦揭示醫藥組合物，其包含本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】 本文中亦揭示一種治療有需要個體之癌症之方法，該方法包括投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。於一些實施例中，該癌症為乳癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、胃腸癌或肺癌。

【0010】 本文中亦揭示一種治療有需要個體之包含BRCA1及/或BRCA2突變之癌症的方法，該方法包括投與如技術方案1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。於一些實施例中，該癌症為膀胱癌、腦癌及CNS癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、食道癌、霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、腎癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、皮膚癌、胃癌、甲狀腺癌或子宮癌。

【實施方式】

交互參照

【0011】 本申請案主張2021年10月1日申請之美國臨時申請案序列號63/251,469、2022年5月9日申請之美國臨時申請案序列號63/339,597及2022年8月31日申請之美國臨時申請案序列號63/402,835之權益，該等案之全文係以引用的方式併入本文中。

以引用的方式併入

【0012】 本說明書中提及之所有出版物、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中，併入程度如同明確且個別指定將各個別出版物、專利或專利申請案以引用的方式併入般。

定義

【0013】 於下列描述中，為提供各個實施例之徹底理解闡述某些特定細節。然而，熟習此項技術者應瞭解，可不利用此等細節實踐本發明。於其他實例中，不顯示或詳細描述熟知結構以避免實施例之不必要模糊描述。除非上下文另有要求，否則整篇本說明書及隨後申請專利範圍，詞語「包括(comprise)」，諸如「包括(comprises/comprising)」待以開放包含含義解釋，即，作為「包括但不限於」。另外，本文中所提供之標題此僅出於便利且不解釋所主張之發明之範圍或含義。

【0014】 整篇本說明書提及「一些實施例」或「一實施例」意指結合該實施例描述之特定特徵、結構或特性包含於至少一個實施例中。因此，短語「於一個實施例中」或「於一實施例中」於整篇本說明書之各個地方之出現不一定全部係指相同實施例。此外，特定特徵、結構或特性可以任何適宜方式於一或多個實施例中組合。同樣，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非內容另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個提及物。亦應注意，除非內容另有明確指定，否則術語「或」一般以其包含「及/或」之含義採用。

【0015】 如本文中所用，除非另有指定，否則以下術語具有下列含義：

【0016】 「側氧基」係指=O。

【0017】 「羧基」係指-COOH。

【0018】 「氰基」係指-CN。

【0019】 「烷基」係指具有1至約10個碳原子，更佳地1至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單基。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基，及更長烷基，諸如庚基、辛基及類似者。無論其於本文中何時出現，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」之數值範圍意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，雖然本定義亦覆蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之出現。於一些實施例中，該烷基為C₁₋₁₀烷基。於一些實施例中，該烷基為C₁₋₆烷基。於一些實施例中，該烷基為C₁₋₅烷基。於一些實施例中，該烷基為C₁₋₄烷基。於一些實施例中，該烷基為C₁₋₃烷基。除非本說明書中另有明確指定，否則烷基可視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該烷基視情況經鹵素取代。

【0020】 「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有2至約10個碳

原子，更佳地2至約6個碳原子之直鏈或分支鏈烴單基。該基團可關於該(等)雙鍵呈順式或反式構型，及應理解為包含兩種異構體。實例包括(但不限於)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基[$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基及類似者。無論其於本文中何時出現，諸如「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基」或「 C_{2-6} 烯基」之數值範圍意指該烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，雖然本定義亦覆蓋其中未指定數值範圍之術語「烯基」之出現。除非本說明書中另有明確指定，否則烯基可視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該烯基視情況經側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代。於一些實施例中，該烯基視情況經鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 取代。於一些實施例中，該烯基視情況經鹵素取代。

【0021】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有2至約10個碳原子，更佳地2至約6個碳原子之直鏈或分支鏈烴單基。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及類似者。無論其於本文中何時出現，諸如「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基」或「 C_{2-6} 炔基」之數值範圍意指該炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，雖然本定義亦覆蓋其中未指定數值範圍之術語「炔基」之出現。除非本說明書中另有明確指定，否則炔基可視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該炔基視情況經側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代。於一

些實施例中，該炔基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該炔基視情況經鹵素取代。

【0022】 「伸烷基」係指直鏈或分支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另有明確指定，否則伸烷基可視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該伸烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該伸烷基視情況經鹵素取代。

【0023】 「烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為如所定義之烷基。除非本說明書中另有明確指定，否則烷氧基可視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該烷氧基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該烷氧基視情況經鹵素取代。

【0024】 「芳基」係指衍生自包含6至30個碳原子及至少一個芳環之烴環體系之基團。芳基可為單環、雙環、三環或四環環體系，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該芳基透過芳環原子鍵結)或橋接環體系。於一些實施例中，該芳基為6-至10-員芳基。於一些實施例中，該芳基為6-員芳基(苯基)。芳基包括(但不限於)衍生自伸蔥基、伸萘基、伸菲基、蔥、薹、苯、蒽、螢蔥、萸、不對稱二環戊二烯并苯(as-indacene)、對稱二環戊二烯并苯(s-indacene)、二氫茚、茚、萘、非那

烯、菲、七曜烯、芘及三伸苯之烴環體系之芳基。除非本說明書中另有明確指定，否則芳基可視情況經(例如)鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、-COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該芳基視情況經鹵素取代。

【0025】「環烷基」係指部分或完全飽和單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該環烷基透過非芳環原子鍵結)或橋接環體系。於一些實施例中，該環烷基係完全飽和。代表性環烷基包括(但不限於)具有3至15個碳原子(C₃-C₁₅環烷基或C₃-C₁₅環烯基)、3至10個碳原子(C₃-C₁₀環烷基或C₃-C₁₀環烯基)、3至8個碳原子(C₃-C₈環烷基或C₃-C₈環烯基)、3至6個碳原子(C₃-C₆環烷基或C₃-C₆環烯基)、3至5個碳原子(C₃-C₅環烷基或C₃-C₅環烯基)或3至4個碳原子(C₃-C₄環烷基或C₃-C₄環烯基)之環烷基。於一些實施例中，該環烷基為3-至10-員環烷基或3-至10-員環烯基。於一些實施例中，該環烷基為3-至6-員環烷基或3-至6-員環烯基。於一些實施例中，該環烷基為5-至6-員環烷基或5-至6-員環烯基。單環環烷基包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基包括(例如)金剛烷基、降冰片基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。除非本說明書中另有明確指定，否則環烷基

視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、-COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該環烷基視情況經鹵素取代。

【0026】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。於一些實施例中，鹵素為氟或氯。於一些實施例中，鹵素為氟。

【0027】「鹵烷基」係指經如上所定義之一或多個鹵基取代之如上所定義之烷基，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及類似者。

【0028】「羥烷基」係指經一或多個羥基取代之如上所定義之烷基。於一些實施例中，該烷基經一個羥基取代。於一些實施例中，該烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥烷基包括(例如)羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。於一些實施例中，該羥烷基為羥甲基。

【0029】「胺基烷基」係指經一或多個胺取代之如上所定義之烷基。於一些實施例中，該烷基經一個胺取代。於一些實施例中，該烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺基烷基包括(例如)胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。於一些實施例中，該胺基烷基為胺基甲基。

【0030】「氰基烷基」係指經一或多個氰基取代之如上所定義之烷基。於一些實施例中，該烷基經一個氰基取代。於一些實施例中，該烷基

經一個或兩個氰基取代。氰基烷基包括(例如)氰基甲基。

【0031】「氘代烷基」係指經一或多個氘取代之如上所定義之烷基。於一些實施例中，該烷基經一個氘取代。於一些實施例中，該烷基經一個、兩個或三個氘取代。於一些實施例中，該烷基經一個、兩個、三個、四個、五個或六個氘取代。氘代烷基包括(例如) CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCD_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ 或 CH_2CHD_2 。於一些實施例中，該氘代烷基為 CD_3 。

【0032】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除了碳之原子，例如，氧、氮(例如， $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫、磷或其組合之烷基。雜烷基在該雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。於一個態樣中，雜烷基為 C_1 - C_6 雜烷基，其中該雜烷基包含1至6個碳原子及一或多個除了碳之原子，例如，氧、氮(例如， $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫、磷或其組合，其中該雜烷基在該雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。此雜烷基之實例為(例如) $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。除非本說明書中另有明確指定，否則雜烷基視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代。於一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 取代。於一些實施例中，該雜烷基視情況經鹵素取代。

【0033】「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及1至8個選自由

氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子之3-至24-員部分或完全飽和環基。於一些實施例中，該雜環烷基係完全飽和。於一些實施例中，該雜環烷基包含1至3個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。於一些實施例中，該雜環烷基包含1至3個選自由氮及氧組成之群之雜原子。於一些實施例中，該雜環烷基包含1至3個氮。於一些實施例中，該雜環烷基包含1或2個氮。於一些實施例中，該雜環烷基包含1個氮。於一些實施例中，該雜環烷基包含1個氮及1個氧。除非本說明書中另有明確指定，否則該雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環體系，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該雜環烷基透過非芳環原子鍵結)或橋接環體系；及該雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經季銨化。代表性雜環烷基包括(但不限於)具有2至15個碳原子(C₂-C₁₅雜環烷基或C₂-C₁₅雜環烯基)、2至10個碳原子(C₂-C₁₀雜環烷基或C₂-C₁₀雜環烯基)、2至8個碳原子(C₂-C₈雜環烷基或C₂-C₈雜環烯基)、2至7個碳原子(C₂-C₇雜環烷基或C₂-C₇雜環烯基)、2至6個碳原子(C₂-C₆雜環烷基或C₂-C₆雜環烯基)、2至5個碳原子(C₂-C₅雜環烷基或C₂-C₅雜環烯基)或2至4個碳原子(C₂-C₄雜環烷基或C₂-C₄雜環烯基)之雜環烷基。此等雜環烷基之實例包括(但不限於)氮雜環丙烯基、吡啶基、氧雜環丁烷基、二噁茂烷基、噻吩并[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲

基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。該術語雜環烷基亦包含碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單醣、二醣及寡糖。除非另有指定，否則雜環烷基於環中具有2至10個碳。應瞭解，當提及雜環烷基中之碳原子之數目時，雜環烷基中之碳原子之數目與組成雜環烷基(即，雜環烷基環之骨架原子)之原子(包含雜原子)之總數目不同。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至8-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至7-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至6-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為4-至6-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為5-至6-員雜環烷基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至8-員雜環烯基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至7-員雜環烯基。於一些實施例中，該雜環烷基為3-至6-員雜環烯基。於一些實施例中，該雜環烷基為4-至6-員雜環烯基。於一些實施例中，該雜環烷基為5-至6-員雜環烯基。除非本說明書中另有明確指定，否則雜環烷基可視情況如下所述經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0034】「雜芳基」係指包含1至13個碳原子、1至6個選自由氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子及至少一個芳環之5-至14-員環體系。於一些實施例中，該雜芳基包含1至3個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。

於一些實施例中，該雜芳基包含1至3個選自由氮及氧組成之群之雜原子。

於一些實施例中，該雜芳基包含1至3個氮。於一些實施例中，該雜芳基包含1或2個氮。於一些實施例中，該雜芳基包含1個氮。該雜芳基可為單環、雙環、三環或四環體系，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該雜芳基透過芳環原子鍵結)或橋接環體系；及該雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經季銨化。於一些實施例中，該雜芳基為5-至10-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為5-至6-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為6-員雜芳基。於一些實施例中，該雜芳基為5-員雜芳基。實例包括(但不限於)氮雜環庚烷基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧雜環庚烷基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、卟吩基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-側氧基氮雜環庚烷基、噁唑基、氧雜環丙烷基、1-氧負離子基吡啶基、1-氧負離子基嘧啶基、1-氧負離子基吡嗪基、1-氧負離子基噻嗪基、1-苯基¹H-吡咯基、吩嗪基、酚噻嗪基、酚噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、奎寧環基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及苯硫基(即，噻吩基)。除非本說明書中另有明確指定，否則

雜芳基可視情況經(例如)鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似者取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。於一些實施例中，該雜芳基視情況經鹵素取代。

【0035】術語「視情況可選」或「視情況」意指隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，及該描述包含該事件或情況發生之情況及其不發生之情況。例如，「視情況經取代之烷基」意指「烷基」或「經取代之烷基」，如上所定義。另外，視情況經取代之基團可未經取代(例如，-CH₂CH₃)、經完全取代(例如，-CF₂CF₃)、經單取代(例如，-CH₂CH₂F)或在一定程度上在經完全取代與經單取代之間之任何地方經取代(例如，-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。關於含有一或多個取代基之任何基團，熟習此項技術者應瞭解，此等基團不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行之任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包含視情況經取代之環烷基，其繼而經定義為包含視情況經取代之烷基，潛在無止境)。因此，所述任何取代基一般應理解為具有約1,000道爾頓(dalton)及更通常，至多約500道爾頓之最大分子重量。

【0036】「有效量」或「治療上有效量」係指以單劑量或一系列劑量之部分向哺乳動物個體投與之化合物之量，其有效產生所需治療效果。

【0037】個體(例如，哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為試圖改變個體或細胞之自然過程使用之任何類型之干預。於一些實施例中，治療包括繼開始病理事件或與病原體接觸後投與醫藥組合物及包括病狀之

穩定(例如，病狀不惡化)或病狀之減輕。

【0038】「協同(Synergy/synergize)」係指大於各組分單獨在相同劑量下之效應之加成之組合的效應。

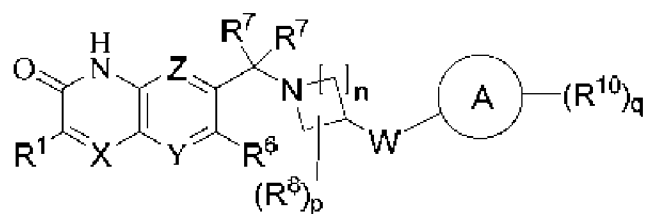
【0039】如本文中所用，「與PARP相關聯之疾病或病症」或或者「PARP介導之疾病或病症」意指其中已知或懷疑PARP或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病狀。

【0040】如本文中所用，「與PARP1相關聯之疾病或病症」或或者「PARP1介導之疾病或病症」意指其中已知或懷疑PARP1或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病狀。

化合物

【0041】本文中描述可用於治療癌症之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

【0042】本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(I)，

其中：

R¹為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基；

X為N或CR²；

R²為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、

C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

或R¹及R²一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各視情況經一或多個R取代；

Z為N或CR⁴；

R⁴為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

Y為N或CR⁵；

R⁵為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R⁶為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

各R⁷獨立地為氫、氘、氟、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個R⁷一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

n為1或2；

各R⁸獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同碳上之兩個R⁸一起形成側氧基；

或相同碳或相鄰碳上之兩個 R^8 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

p 為0至4；

W 係不存在、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^W)-$ 或 $-NR^W-$ ；

各 R^9 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

R^W 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 氖代烷基；

環 A 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為氖、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

q 為0至4；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烷基(環烷基)、 C_1-C_6 烷基(雜環烷基)、

C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

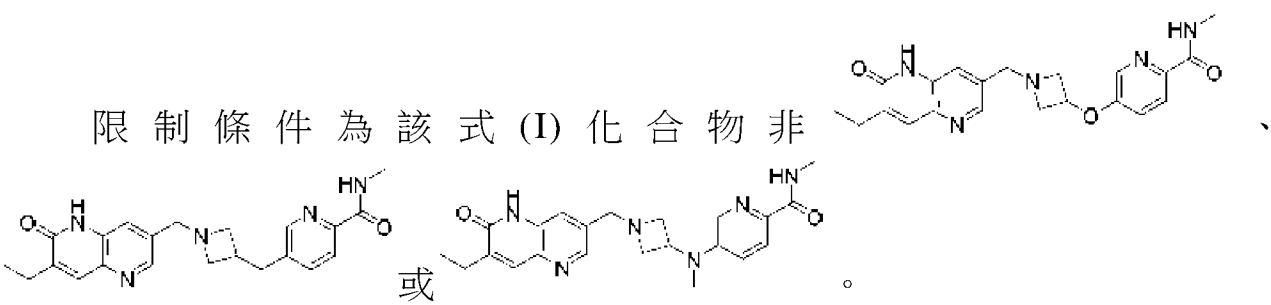
各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

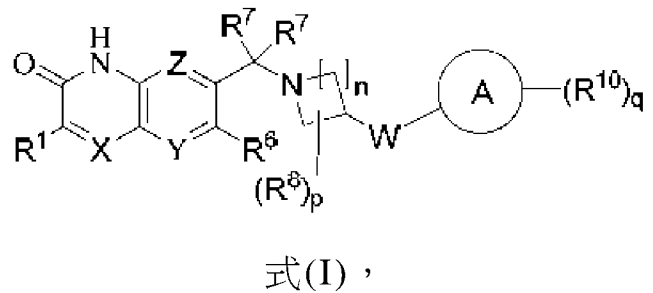
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基；



【0043】 本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



其中：

R¹為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基；

X為N或CR²；

R²為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

或R¹及R²一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各視情況經一或多個R取代；

Z為N或CR⁴；

R⁴為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

Y為N或CR⁵；

R⁵為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R⁶為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

各R⁷獨立地為氫、氖、氟、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個R⁷一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

n為1或2；

各R⁸獨立地為氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同碳上之兩個R⁸一起形成側氧基；

或相同碳或相鄰碳上之兩個R⁸一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

p為0至4；

W為-C(R⁹)₂-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)(=NR^w)-或-NR^w-；

各R⁹獨立地為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

R^W 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

環 A 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

q 為0至4；

各 R^a 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

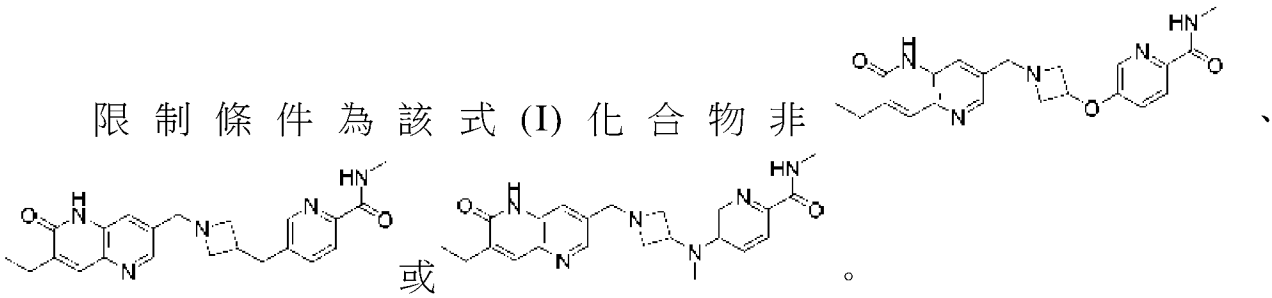
各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、

C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

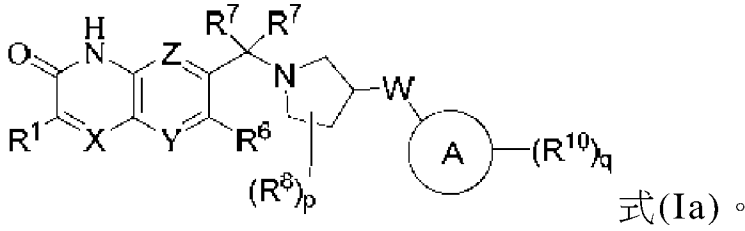
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氬、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氬代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

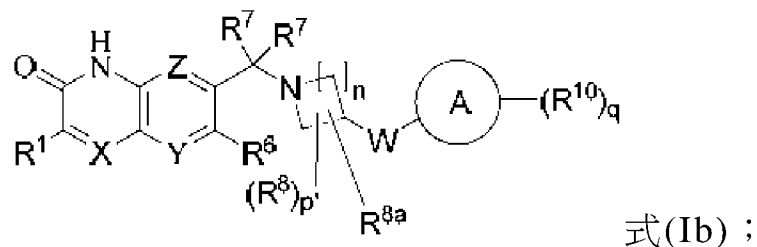
或相同原子上之兩個R形成側氧基；



【0044】於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，該化合物為式(Ia)：



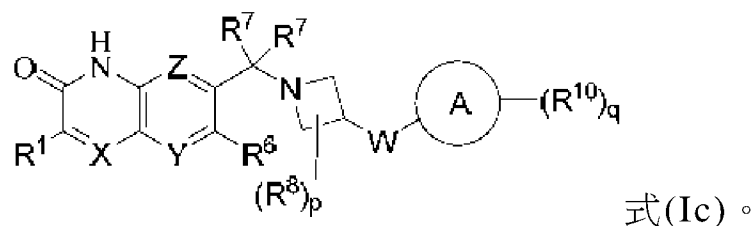
【0045】 於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，該化合物為式(Ib)：



其中 R^{8a} 為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；且

p' 為0至3。

【0046】 於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，該化合物為式(Ic)：



【0047】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為氫、氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基或雜環烷基。

【0048】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基或雜環烷基。

【0049】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、

溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁烷基、C₃-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為氫、氖、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基或環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為C₁-C₆烷基或環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為環丙基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為甲基或乙基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為乙基。

【0050】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為氖、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為氖、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素或環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為環丙基。

【0051】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 為鹵素、 C_1 - C_6 烷基或環烷基。

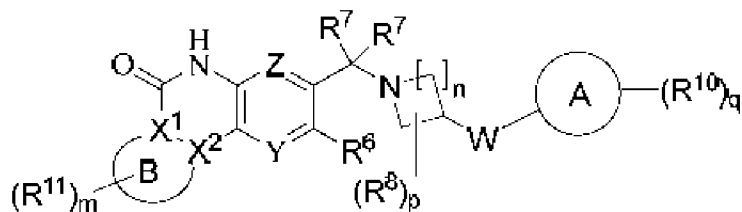
【0052】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，X為N。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，X為 CR^2 。

【0053】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、

溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^2 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^2 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^2 為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^2 為氫。

【0054】 於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成環烷基或雜環烷基；各情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成芳基或雜芳基；各情況經一或多個R取代。

【0055】 本文中揭示式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(II)，

其中：

環B與 X^1 及 X^2 一起為5員雜環烷基或5員雜芳基；

X^1 為C、CH或N；

X^2 為C、CH或N；

各 R^{11} 獨立地為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基或雜環烷基；

m為0至3；

Z為N或CR⁴；

R^4 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

Y為N或CR⁵；

R^5 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^6 為氫、氖、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

各 R^7 獨立地為氫、氖、氟、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或兩個 R^7 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代；

n為1或2；

各 R^8 獨立地為氖、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氖代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同碳上之兩個 R^8 一起形成側氧基；

或相同碳或相鄰碳上之兩個 R^8 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

p 為0至4；

W 係不存在、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^W)-$ 或 $-NR^W-$ ；

各 R^9 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代；

R^W 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 氖代烷基；

環 A 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為氖、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個 R 取代；

q 為0至4；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 氖代烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、

雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基(環烷基)、C₁-C₆烷基(雜環烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0056】 於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為5-員雜環烷基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為吡咯啉基或呋喃基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為5-員雜芳基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為吡啶基或咪唑基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為吡啶基。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環B與 X^1 及 X^2 一起為呋喃基。

【0057】 於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^1 為C。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^1 為CH。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^1 為N。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^2 為C。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^2 為CH。於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， X^2 為N。

【0058】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，Z為N。於式(I)、(Ia)、

(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，Z為 CR^4 。

【0059】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^4 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^4 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^4 為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^4 為氫。

【0060】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，Y為N。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，Y為 CR^5 。

【0061】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^5 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^5 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^5 為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^5 為氫。

【0062】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^6 為氫、氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^6 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^6 為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^6 為氫。

【0063】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 獨立地為氫、氖、氟、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。

【0064】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 獨立地為氫、氖、氟或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 獨立地為氫、氟或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 獨立地為氫或氟。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^7 為氫。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，一個 R^7 為氫且另一個 R^7 為 C_1 - C_6 烷基。

【0065】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^7 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個 R 取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^7 一起形成環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^7 一起形成環烷基。

【0066】 於式(I)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， n 為1。於式(I)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， n 為2。

【0067】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^8 獨立地為氬、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氬代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^8 獨立地為氬、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氬代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^8 獨立地為氬、鹵素、-CN或C₁-C₆烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^8 獨立地為-CN或C₁-C₆烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^8 獨立地為C₁-C₆烷基。

【0068】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，相同碳上之兩個 R^8 一起形

成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，相同碳上之兩個R⁸一起形成環烷基或雜環烷基。

【0069】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，相鄰碳上之兩個R⁸一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，相鄰碳上之兩個R⁸一起形成環烷基或雜環烷基。

【0070】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為0至3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為0至2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為0或1。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為2至4。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為2或3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為1至4。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為1至3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為1或2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，p為0。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)

化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p 為1。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p 為2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p 為3。

【0071】 於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為0至2。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為0或1。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為2或3。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為1至3。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為1或2。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為0。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為1。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為2。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， p' 為3。

【0072】 於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^{8a} 為氬、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氬代烷基。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^{8a} 為氬、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氬代烷基。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^{8a} 為氬、鹵

素、-CN或C₁-C₆烷基。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，R^{8a}為-CN或C₁-C₆烷基。於式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，R^{8a}為C₁-C₆烷基。

【0073】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-C(R⁹)₂-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)(=NR^W)-或-NR^W-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W係不存在、-C(R⁹)₂-、-O-或-NR^W-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-C(R⁹)₂-、-O-或-NR^W-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-O-或-NR^W-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-S(=O)(=NR^W)-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-S-、-S(=O)-或-S(=O)₂-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-O-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W為-NR^{W2}-。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，W係不存在。

【0074】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫、氖、氟、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氖代烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫、氖、氟或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫、氟或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 獨立地為氫或氟。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^9 為氫。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，一個 R^9 為氫且另一個 R^9 為 C_1 - C_6 烷基。

【0075】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基；各視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^9 一起形成環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，兩個 R^9 一起形成環烷基。

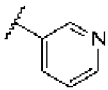
【0076】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^W 為氫或 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或

立體異構體之一些實施例中，各 R^W 為氫。

【0077】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為雜環烷基。

【0078】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為苯基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為雜芳基。

【0079】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為5-或6-員雜芳基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為5-員雜芳基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A為6-員雜芳基。

【0080】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A非吡啶基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，環A非 。

【0081】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；限制條件為一個 R^{10} 非 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、

$\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基。

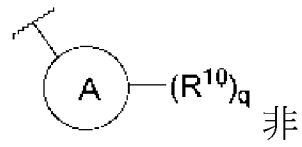
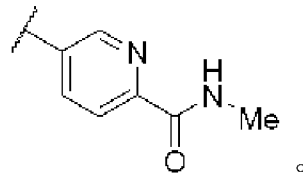
【0082】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基。

【0083】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^{10} 獨立地為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

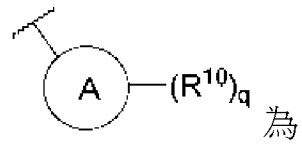
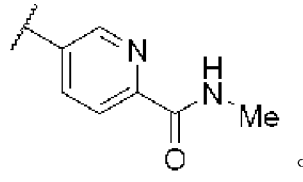
【0084】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為0至3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為0至2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為0或1。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為1至4。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為1至3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為2至4。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為2或3。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為1或2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物或立體異構體之一些實施例中， q 為1。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為2。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， q 為3。

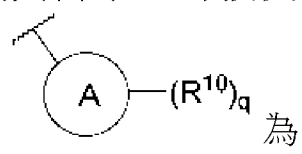
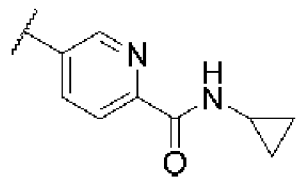
【0085】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，



【0086】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，



【0087】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，



【0088】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^a 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 經烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及

視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；其中各烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。

【0089】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆經烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷

基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；其中各烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^b獨立地為氫或獨立地及視情況經一或多個R取代之C₁-C₆烷基。

【0090】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆氘代烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基或環烷基；其中各烷基及環烷基獨立地及視情況經一或多個R取

代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；其中各烷基獨立地及視情況經一或多個R取代。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫或獨立地及視情況經一或多個R取代之 C_1 - C_6 烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^c 為環烷基且 R^d 為氫。

【0091】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中， R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成雜環烷基。

【0092】 於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC $_1$ - C_6 烷基、-NH $_2$ 、-NHC $_1$ - C_6 烷基、-N(C $_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、-C(=O)C $_1$ - C_6 烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC $_1$ - C_6 烷基、-C(=O)NH $_2$ 、-C(=O)N(C $_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、-C(=O)NHC $_1$ - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OC $_1$ - C_6 烷基、-NH $_2$ 、-NHC $_1$ - C_6 烷基、-N(C $_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。於式(I)、(Ia)、(Ib)、

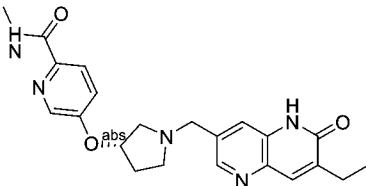
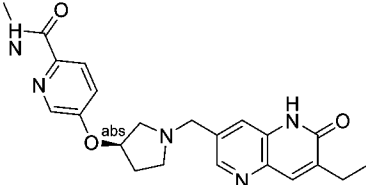
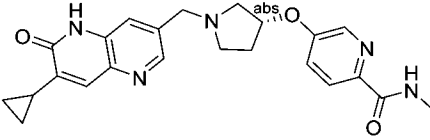
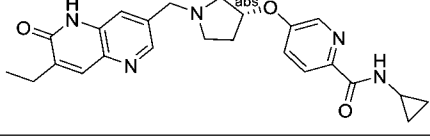
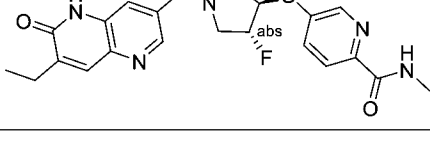
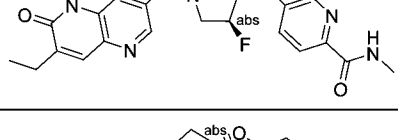
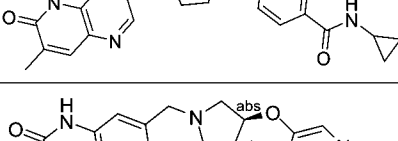
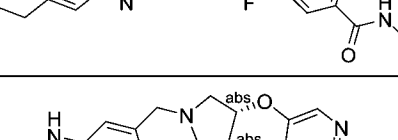
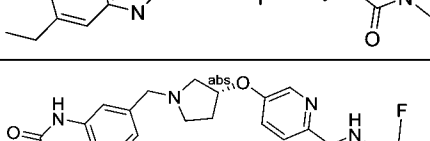
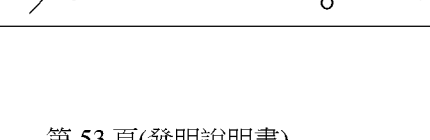
(Ic)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之一些實施例中，各R獨立地為氬、鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆氬代烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。

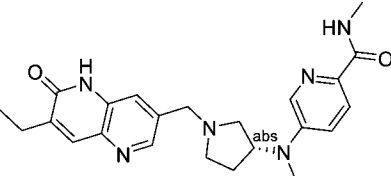
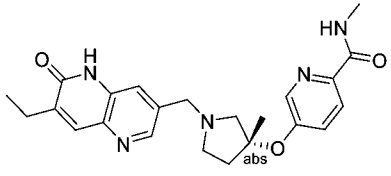
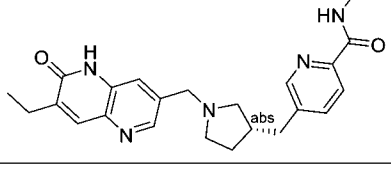
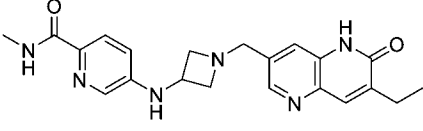
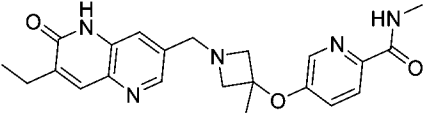
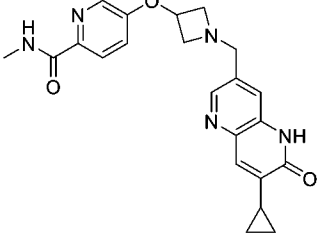
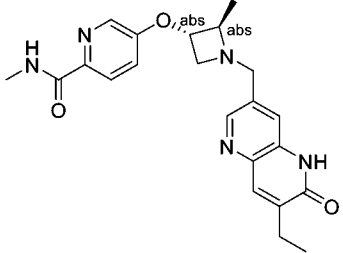
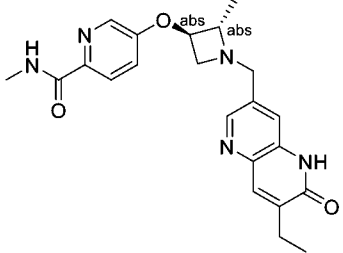
【0093】於本文中所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a、R^b、R^c、R^d、當R¹及R²一起時形成之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基、當兩個R⁷一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁸一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁹一起時形成之環烷基及雜環烷基、及當R^c及R^d一起時形成之雜環烷基獨立地經如本文中所定義之一個、兩個、三個或四個取代基取代。於本文中所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a、R^b、R^c、R^d、當R¹及R²一起時形成之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基、當兩個R⁷一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁸一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁹一起時形成之環烷基及雜環烷基、及當R^c及R^d一起時形成之雜環烷基獨立地經如本文中所定義之一個、兩個或三個取代基取代。於本文中所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a、R^b、R^c、R^d、當R¹及R²一起時形成之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基、當兩個R⁷一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁸一起時形成之環烷基及雜環烷基、當兩個R⁹一起時形成之環烷基及雜環烷基、及當R^c及R^d一起時形成之雜環烷基獨立地經如本文中所定義之一個或兩個取代基取代。

【0094】以上針對各種變量所述之基團之任何組合涵蓋於本文中。整篇本說明書中，基團及其取代基藉由熟習該領域者選擇以提供穩定部分及化合物。

【0095】於一些實施例中，本文中所揭示之化合物為選自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

表1

實例編號	結構
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

實例編號	結構
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

實例 編號	結構
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

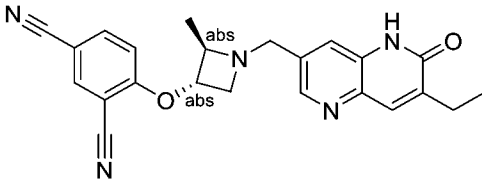
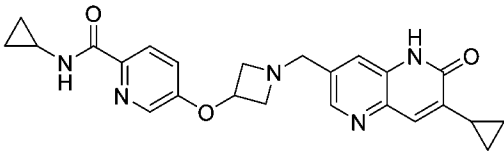
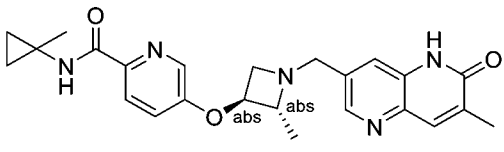
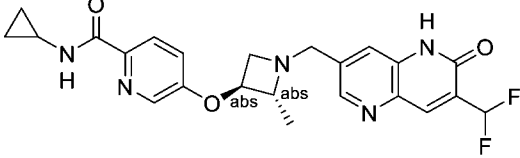
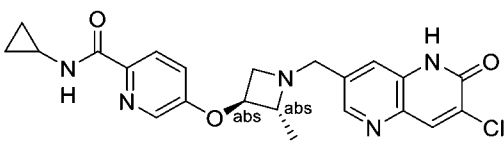
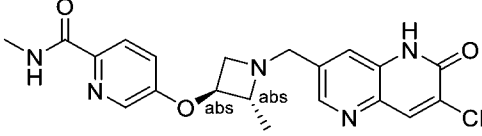
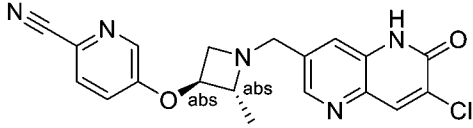
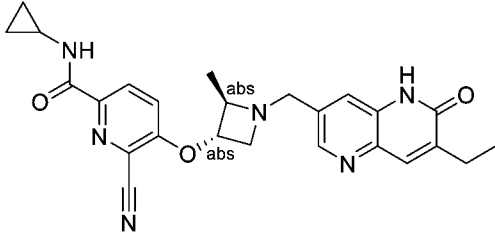
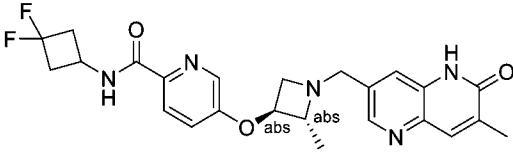
實例編號	結構
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

實例編號	結構
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

實例編號	結構
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

實例編號	結構
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

實例編號	結構
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

實例編號	結構
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

實例編號	結構
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

實例編號	結構
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

實例編號	結構
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

實例 編號	結構
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

實例 編號	結構
116	
117	
118	
119	
120	
121	

本文中所揭示之化合物之另外形式

異構體/立體異構體

【0096】 於一些實施例中，本文所述之化合物呈幾何異構體存在。於一些實施例中，本文所述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中呈現之化合物包含所有順式、反式、同、逆、異側(E)及同側(Z)異構體以及其對應混合物。於一些情況下，本文所述之化合物具有一或多個對掌性

中心且各中心以R構型或S構型存在。本文中所述之化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其對應混合物。於本文中所提供之化合物及方法之另外實施例中，自單一製備步驟、組合或相互轉化產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物可用於本文中所述之應用中。於一些實施例中，本文中所述之化合物係經由以下方式而製備成其個別立體異構體：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構體化合物，將該等非對映異構體分離及回收光學純對映異構體。於一些實施例中，可分離複合物係較佳。於一些實施例中，非對映異構體具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)及利用此等差異分離。於一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析法或較佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術來分離。於一些實施例中，然後藉由不導致外消旋化之任何實際方法將光學純對映異構體連同解析劑回收。

經標記之化合物

【0097】 於一些實施例中，本文中所述之化合物以其同位素標記形式存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等同位素標記化合物來治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物之此等同位素標記化合物來治療疾病之方法。因此，於一些實施例中，本文中所揭示之化合物包括與本文中引述之彼等相同的同位素標記化合物，但是實際上一或多個原子經具有不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。可併入本文中所揭示之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如各自為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有以上提及之同位素及/或其他原子之其他同位素

之本文中所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體係於本發明之範圍內。某些同位素標記化合物，例如，併入放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)之彼等，可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氘代(即， ^3H)及碳-14 (即， ^{14}C)同位素因其易於製備及可檢測性而係特別佳的。另外，經重同位素(諸如氘，即， ^2H)置換產生自更大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如，增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。

【0098】 於一些實施例中，本文中所述之化合物藉由其他方法，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記物或化學發光標記物標記。

醫藥上可接受之鹽

【0099】 於一些實施例中，本文中所述之化合物以其醫藥上可接受之鹽存在。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與此等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。於一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物之此等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。

【0100】 於一些實施例中，本文中所述之化合物具有酸性或鹼性基團及因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，此等鹽在本文中所揭示之化合物或其溶劑合物或立體異構體之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之經純化之化合物與適宜酸或鹼單獨反應，及分離因此形成之鹽來製備。

【0101】 醫藥上可接受之鹽之實例包括藉由本文中所述化合物與礦物酸、有機酸或無機鹼之反應製備之彼等鹽，此等鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、

亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、撲酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、酞酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0102】 另外，本文中所述化合物可呈藉由化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸反應形成之醫藥上可接受之鹽製備，該酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及類似者；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥萘酸、水楊酸、硬脂酸及黏

酸。於一些實施例中，其他酸(諸如草酸)雖然自身非醫藥上可接受，但是於可用作獲得本文中所揭示之化合物、其溶劑合物或立體異構體之中間體之鹽及其醫藥上可接受之酸加成鹽之製備中採用。

【0103】 於一些實施例中，本文中所述之包含游離酸基團之彼等化合物與適宜鹼，諸如醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽，與氨水，或與醫藥上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼或鹼土鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽、及鋁鹽及類似者。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及類似者。

【0104】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及類似者。應瞭解，本文中所述化合物亦包含其含有之任何鹼性含氮基團之季銨化。於一些實施例中，水溶性或油溶性或可分散產物藉由此季銨化獲得。

溶劑合物

【0105】 於一些實施例中，本文中所述化合物呈溶劑合物存在。本發明提供藉由投與此等溶劑合物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由投與呈醫藥組合物之此等溶劑合物來治療疾病之方法。

【0106】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之含量的溶劑，於一些實施例中，係與醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)形成。當溶劑為水時，形成水合物，或當溶劑為醇時，形成醇化物。本文中所述化合物之溶劑合物可在本文中所述之製程期間方便地製備或形成。僅舉例而言，本文中所述化合物之水合物可自水性/有機溶劑混合物使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇)方便地製備。此外，本文中所提

供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，認為溶劑合形式等效於非溶劑合形式。

互變異構體

【0107】 於一些情況下，化合物呈互變異構體存在。本文中所述化合物包含本文中所述式內之所有可能互變異構體。互變異構體為可藉由氫原子之遷移互相轉化之化合物，伴隨單鍵及相鄰雙鍵之切換。於互變異構係可能之鍵結排列中，互變異構體之化學平衡將存在。考慮本文中所揭示之化合物之所有互變異構形式。互變異構體之精確比率取決於若干因素，包括溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0108】 本文中揭示治療其中PARP之抑制係有益之疾病之方法，該方法包括投與本文中所揭示之化合物。本文中亦揭示治療其中PARP1之抑制係有益之疾病之方法，該方法包括投與本文中所揭示之化合物。於一些實施例中，該疾病為癌症。於一些實施例中，該癌症為乳癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、胃腸癌(諸如胃癌及大腸直腸癌)或肺癌。於一些實施例中，該癌症為乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。於一些實施例中，該癌症為白血病、結腸癌、膠質母細胞瘤、淋巴瘤、黑色素瘤或子宮頸癌。

【0109】 於一些實施例中，該癌症包括BRCA1及/或BRCA2突變。

【0110】 於一些實施例中，該包括BRCA1及/或BRCA2突變之癌症為膀胱癌、腦癌及CNS癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、食道癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、腎癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、皮膚癌、胃癌、甲狀腺癌或子

宮癌。

【0111】 於一些實施例中，該癌症為Flomologous重組(FIR)依賴性DNA DSB修復活性缺陷之癌症。FIR依賴性DNA DSB修復路徑經由同源機理修復DNA之雙股斷裂(DSB)以重整連續DNA螺旋。FIR依賴性DNA DSB修復路徑之組分包括(但不限於) ATM (NM_000051)、RAD51 (NM_002875)、RAD51 L1 (NM_002877)、RAD51 C (NM_002876)、RAD51 L3 (NM_002878)、DMC1 (NM_007068)、XRCC2 (NM_005431)、XRCC3 (NM_005432)、RAD52 (NM_002879)、RAD54L (NM_003579)、RAD54B (NM_012415)、BRCA1 (NM_007295)、BRCA2 (NM_000059)、RAD50 (NM_005732)、MRE11 A (NM_005590)及NBS1 (NM_002485)。涉及FIR依賴性DNA DSB修復路徑之其他蛋白質包括調節因子，諸如EMSY。於一些實施例中，FIR依賴性DNA DSB修復缺陷之癌症包括相對於正常細胞具有降低或廢除之透過該路徑修復DNA DSB之能力之一或多種癌細胞，即，FIR依賴性DNA DSB修復路徑之活性可於一或多種癌細胞中降低或廢除。

【0112】 於一些實施例中，FIR依賴性DNA DSB修復路徑之一或多個組分之活性於患有癌症之個體之一或多種癌細胞中廢除，該癌症係FIR依賴性DNA DSB修復缺陷。

【0113】 於一些實施例中，癌細胞具有BRCA1及/或BRCA2缺陷表現型，即，BRCA1及/或BRCA2活性於癌細胞中降低或廢除。具有此表現型之癌細胞可係BRCA1及/或BRCA2缺陷，即，BRCA1及/或BRCA2之表現及/或活性可於癌細胞中降低或廢除，例如，藉助編碼核酸中之突變或多形性，或藉助編碼調節因子之基因(例如，編碼BRCA2調節因子之

EMSY基因)之擴增、突變或多形性。BRCA1及BRCA2為已知腫瘤抑制劑，其野生型對偶基因於雜合載體之腫瘤中頻繁丟失。亦已知編碼BRCA2結合因子之EMSY基因之擴增與乳癌及卵巢癌相關聯。BRCA1及/或BRCA2之突變之載體亦具有某些癌症(包括乳癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、胃腸癌及肺癌)之升高之風險。

給藥

【0114】於某些實施例中，投與含有本文中所述之該(等)化合物之組合物用於預防性及/或治療性治療。於某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之症狀中之至少一者之量向已患有疾病或病狀之患者投與組合物。有效用於此用途之量取決於疾病或病狀之嚴重度及過程、先前療法、患者之健康狀態、體重及對藥物之反應、及治療醫師之判斷。治療上有效量視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法測定。

【0115】於預防性應用中，向疑似或原本有特定疾病、病症或病狀之風險之患者投與含有本文中所述化合物之組合物。將此量定義為「預防上有效量或劑量」。於此用途中，精確量亦取決於患者之健康狀態、體重及類似者。當用於患者中時，此用途之有效量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重度及過程、先前療法、患者之健康狀態及對藥物之反應、及治療醫師之判斷。於一個態樣中，預防性治療包括向先前經歷正在治療及目前緩解之疾病之至少一個症狀或風險因素之哺乳動物投與包含本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物以防止疾病或病狀之症狀之返回。

【0116】於某些實施例中，其中患者之狀況不改善，在醫生之裁量後，化合物之投與經長期投與，即，持續延長之時間段，包括整個患者之

生命之持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

【0117】 於某些實施例中，其中患者之狀態不改善，暫時減少或暫時停止正在投與之藥物之劑量持續某個時間長度(即，「藥物假期」)。於特定實施例中，藥物假期之長度介於2天與1年之間，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、或超過28天。在藥物假期期間之劑量減少為(僅舉例而言) 10%至100%，包括(僅舉例而言) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、及100%。

【0118】 一旦患者之狀況之改善發生，若必要，則投與維持劑量。隨後，於特定實施例中，將作為症狀之函數之投與之劑量或頻率或二者減少至保留疾病、病症或病狀改善之程度。然而，於某些實施例中，患者要求長期基於症狀之任何復發之間隙或每日治療。

【0119】 對應於此量之給定劑之量取決於諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重度、需要治療之個體或主體之身份(例如，體重、性別)之因素變化，然而根據圍繞病例之特定情況確定，包括(例如)正在投與之特定劑、投與途徑、正在治療之病狀、及正在治療之個體或主體。

【0120】 一般而言，然而，針對成年人治療採用之劑量通常於0.01 mg至5000 mg/天之範圍內。於一個態樣中，針對成年人治療採用之劑量為約1 mg至約1000 mg/天。於一個實施例中，所需劑量以單劑量或以同時或以適宜間隔投與之分開劑量(例如，以兩個、三個、四個或更多個子劑量/天)方便地呈現。

【0121】 於一個實施例中，針對本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽適宜之每日劑量為約0.01至約50 mg/kg體重。於一些實施例中，每日劑量或劑型中活性劑之量低於或高於本文中指定之範圍，基於關於個別治療方案中之許多變量。於各種實施例中，每日劑量及單位劑量取決於許多變量，包括(但不限於)所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之要求、正在治療之疾病或病狀之嚴重度及實務者之判斷改變。

【0122】 此等治療方案之毒性及治療功效藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序測定，包括(但不限於) LD₁₀及ED₉₀之測定。毒性與治療效應之間之劑量比率為治療指數及將其表示為LD₅₀與ED₅₀之間之比率。於某些實施例中，獲自細胞培養分析及動物研究之數據係用於調配用於哺乳動物(包括人類)之治療上有效每日劑量範圍及/或治療上有效單位劑量。於一些實施例中，本文中所述化合物之每日劑量位於具有最小毒性之包含ED₅₀之循環濃度之範圍內。於某些實施例中，每日劑量範圍及/或單位劑量於此範圍內變化，取決於採用之劑型及利用之投與途徑。

【0123】 於以上提及之態樣中之任一者中，為另外實施例，其中本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量係：(a)向哺乳動物全身投與；及/或(b)向哺乳動物經口投與；及/或(c)向哺乳動物經靜脈內投與；及/或(d)向哺乳動物藉由注射投與；及/或(e)向哺乳動物局部投與；及/或(f)向哺乳動物非全身或局部投與。

【0124】 於以上提及之態樣中之任一者中，為另外實施例，其包括有效量之化合物之單次投與，其包含另外實施例，其中(i)每天一次投與化合物；或(ii)歷時一天之跨度向哺乳動物多次投與化合物。

【0125】 於以上提及之態樣中之任一者中，為另外實施例，其包含有效量之化合物之多次投與，其包含另外實施例，其中(i)以單劑量連續或間歇投與化合物；(ii)多次投與之間之時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向個體投與化合物；(v)每24小時向個體投與化合物。於另外或替代實施例中，該方法包括藥物假期，其中暫時停止化合物之投與或暫時減少正在投與之化合物之劑量；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。於一個實施例中，藥物假期之長度自2天至1年變化。

投與途徑

【0126】 適宜投與途徑包括(但不限於)口服、靜脈內、直腸、氣溶膠、非經腸、眼部、肺、經黏膜、經皮、陰道、耳、鼻及局部投與。此外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、骨髓內注射，以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴內及鼻內注射。

【0127】 於某些實施例中，如本文中所述之化合物通常以儲藏製劑或持續釋放調配物以局部而非全身方式，例如，經由將化合物直接注射至器官中投與。於特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如，經皮下或經肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。此外，於其他實施例中，以靶向藥物遞送系統，例如，以經器官特異性抗體塗覆之脂質體遞送藥物。於此等實施例中，脂質體靶向器官及藉由器官選擇性吸收。於又其他實施例中，如本文中所述之化合物以快速釋放調配物之形式、以延長釋放調配物之形式或以即時釋放調配物之形式提供。於又其他實施例中，本文中所述化合物經局部投與。

醫藥組合物/調配物

【0128】 根據標準醫藥實務，本文中所述化合物單獨或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物向有需要個體投與。於一個實施例中，本發明之化合物可向動物投與。化合物可經口或非經腸投與，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、直腸及局部投與途徑。

【0129】 於另一態樣中，本文中提供醫藥組合物，其包含本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥組合物以習知方式使用促進活性化合物加工成可醫藥上使用之製劑之一或多種醫藥上可接受之賦形劑調配。適當調配物取決於所選投與途徑。本文中所述之醫藥組合物之概述可見於(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A. 及 Lachman, L. 編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)中，此揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【0130】 於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、保濕劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0131】 本文中所述之醫藥組合物藉由適宜投與途徑，包括(但不限於)口服、非經腸(例如，靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、頰、局部、直腸或經皮投與途徑向個體投與。本文中所述之醫藥調配物包括(但不限於)

水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、粉末、即時釋放調配物、可控釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、粉末、糖衣丸、泡騰調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒調配物、及混合之即時及可控釋放調配物。

【0132】 包含本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之醫藥組合物以習知方式，諸如僅舉例而言，藉助習知混合、溶解、造粒、製備糖衣丸、粉碎、乳化、封裝、陷留或壓縮製程製造。

【0133】 用於口服使用之醫藥組合物藉由將一或多種固體賦形劑與本文中所述化合物中之一或多者混合，視情況將所得混合物研磨，及若所需，則於添加適宜助劑後將顆粒之混合物加工以獲得錠劑或糖衣丸核。適宜賦形劑包括(例如)填料，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，諸如，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若所需，則添加崩解劑，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或藻酸或其鹽(諸如藻酸鈉)。於一些實施例中，將染料或顏料添加至錠劑或糖衣丸塗層中用於識別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0134】 經口投與之醫藥組合物包括由明膠製得之推入配合膠囊，以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨醇)製得之軟密封膠囊。該等推入配合膠囊含有與填料(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑混合之活性成分。於軟膠囊中，將活性化合

物溶解或懸浮於適宜液體(諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。於一些實施例中，添加穩定劑。

【0135】 用於非經腸使用之醫藥組合物經調配成輸注液或注射液。於一些實施例中，適用於注射或輸注之醫藥組合物包括包含本文中所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體之無菌水性溶液或分散液，或無菌粉末。於一些實施例中，該醫藥組合物包含液體製劑。於一些實施例中，該液體載劑為包括(例如)水、鹽水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及類似者)、植物油、無毒甘油酯及其任何組合之溶劑或液體分散介質。於一些實施例中，該等醫藥組合物進一步包含防腐劑以防止微生物生長。

組合

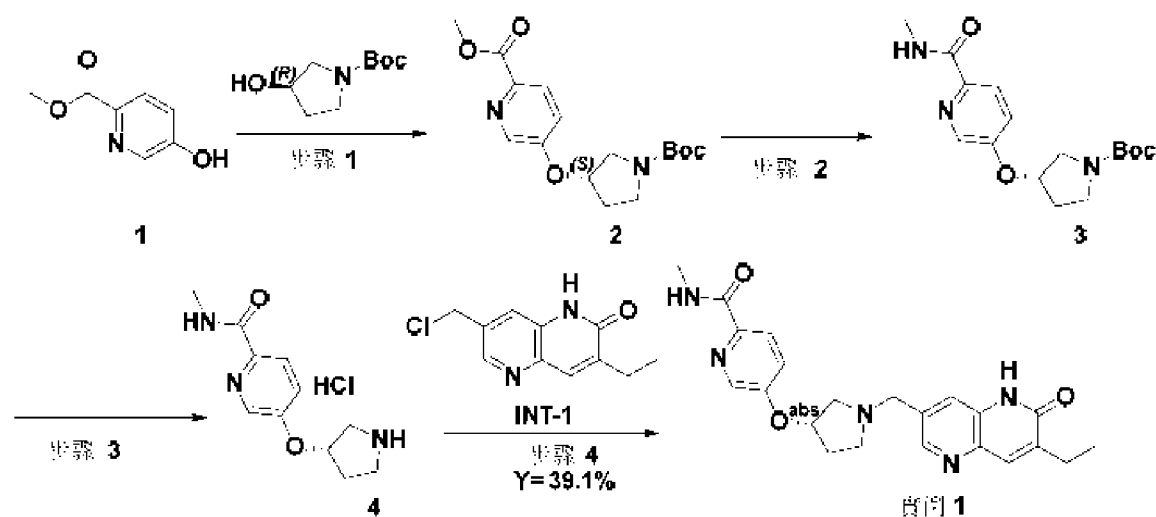
【0136】 本文中揭示使用本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體與另外治療劑組合治療癌症之方法。

【0137】 於一些實施例中，該另外治療劑為抗癌劑。

【0138】 於一些實施例中，該另外治療劑與本文中所揭示之化合物同時投與。於一些實施例中，該另外治療劑及本文中所揭示之化合物經依序投與。於一些實施例中，該另外治療劑較本文中所揭示之化合物較不頻繁投與。於一些實施例中，該另外治療劑較本文中所揭示之化合物更頻繁投與。於一些實施例中，該另外治療劑在投與本文中所揭示之化合物之前投與。於一些實施例中，該另外治療劑於投與本文中所揭示之化合物後投與。

實例

實例1



步驟1：製備5-[[[(3S)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0139】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g, 6.53 mmol, 1.00 equiv.)、(3R)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.83 g, 9.79 mmol, 1.50 equiv.)及PPh₃ (2.57 g, 9.79 mmol, 1.50 equiv.)之溶液中逐滴添加含DBAD (2.26 g, 9.79 mmol, 1.50 equiv.)之甲苯(5 mL)。將所得混合物在0°C下攪拌1小時。允許將混合物升溫至室溫及攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (50 mL x3)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-[[[(3S)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(4.0 g, 含有PPh₃及Ph₃PO)。將所得混合物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 323.1。

步驟2：製備(3S)-3-[[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (8.6 mL)中之5-[[[(3S)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(2.00 g, 6.20 mmol,

1.00 equiv.)及甲胺(8.6 mL, 25%含於水中)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化,以得到(3S)-3-{{6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基}氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.50 g, 含有PPh₃及Ph₃PO)。將粗產物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 322.1。

步驟3：製備N-甲基-5-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

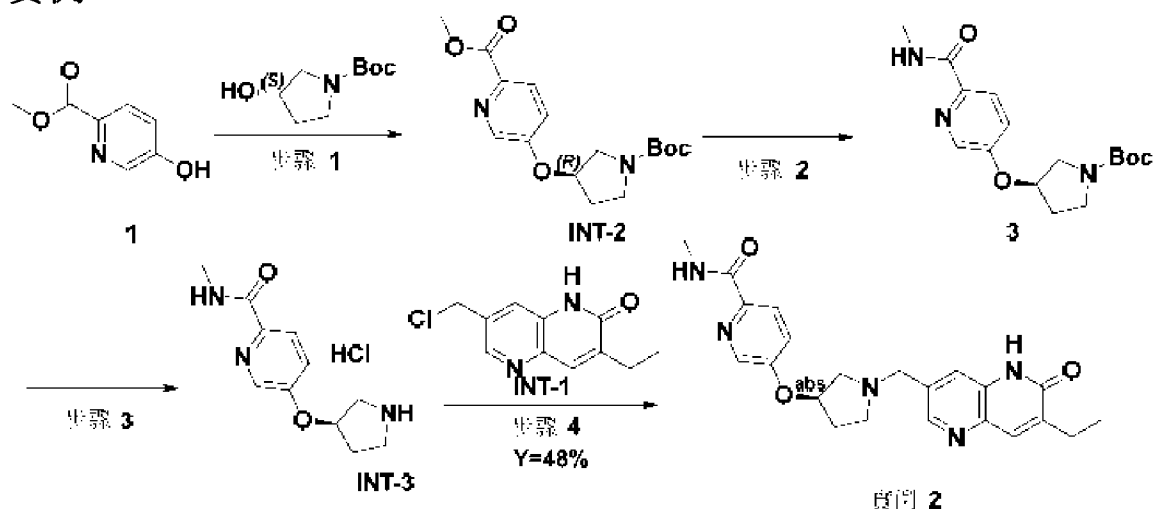
【0140】在室溫下,在氮氣氛圍下,將含於1,4-二噁烷(8.0 mL 4M)中之(3S)-3-{{6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基}氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 粗製物)及HCl (氣體)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將產物藉由添加EtOAc沉澱。藉由過濾收集沉澱之固體及用PE (3x10 mL)洗滌,以得到N-甲基-5-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(800 mg, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 222.2。

步驟4：製備5-[(3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0141】在室溫下,在氮氣氛圍下,向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之N-甲基-5-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺(250 mg, 粗製物)及DIEA (580 mg, 4.49 mmol, 5.00 equiv.)之溶液中添加KI (30 mg, 0.18 mmol, 0.20 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(200 mg, 0.90 mmol, 1.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化,以得到5-[(3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(143.7 mg,

39.1%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 407.90$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.91-2.64 (m, 6H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.18 (t, 3H)。

實例2



步驟1：製備5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0142】在室溫下，向經攪拌之含於THF (10 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g, 6.53 mmol, 1.00 equiv.)及(3S)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.83 g, 9.79 mmol, 1.50 equiv.)之溶液中添加 PPh_3 (3.43 g, 13.06 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在氮氣氛圍下攪拌直至 0°C 。在 0°C 下，向以上混合物中逐滴添加DEAD (2.27 g, 13.06 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下再攪拌1小時。在室溫下，將反應用水(100 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3x100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。此得到5-

{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基}吡啉-2-甲酸甲酯(4.00 g，含有TPPO)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 323.2$ 。

步驟2：製備(3R)-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啉-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0143】 在室溫下，向經攪拌之含於MeOH (20 mL)中之5-{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基}吡啉-2-甲酸甲酯(3.80 g粗製物，含有TPPO)之溶液中添加甲胺(20 mL，25至30重量%於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。可藉由LCMS檢測所需產物。在減壓下移除溶劑。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。此得到(3R)-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啉-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.80 g，含有TPPO)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 322.1$ 。

步驟3：製備N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啉-2-甲醯胺HCl鹽：

【0144】 在室溫下，向100 mL圓底燒瓶中添加含(3R)-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啉-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.80 g，粗製物含有TPPO)及HCl(氣體)之1,4-二噁烷(40 mL)。將所得混合物在室溫下在空氣氛圍下攪拌1小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。此得到N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啉-2-甲醯胺HCl鹽(400 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 222.0$ 。

步驟4：製備5-{[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啉-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啉-2-甲醯胺：

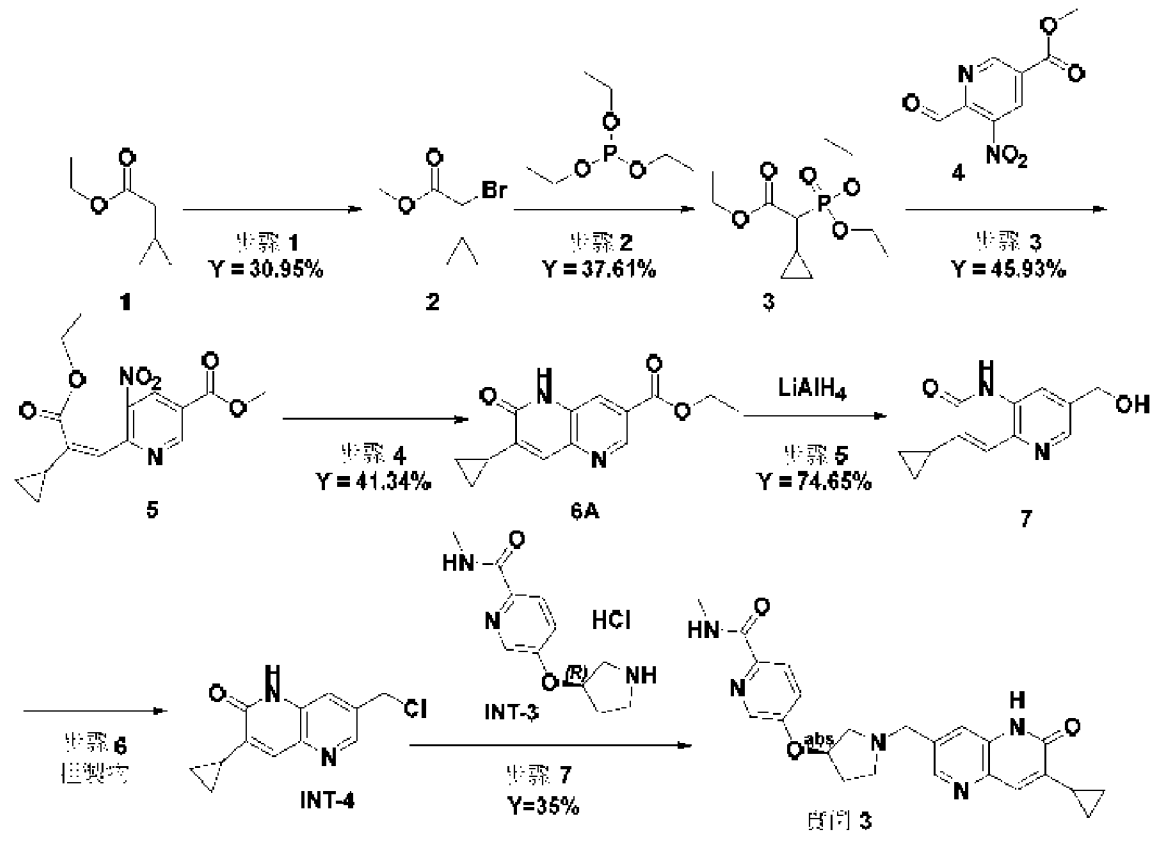
【0145】 向經攪拌之含於ACN (5 mL)中之N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啉-2-甲醯胺(200 mg，粗製物)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-

蔡啖-2-酮(120 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中添加DIEA (348 mg, 2.69 mmol, 5.00 equiv.)及KI (9 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.)。將所得混合物在80℃下攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物(700 mg)藉由製備型HPLC純化，將純溶離份濃縮及凍乾，以得到5-[[[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-蔡啖-3-基)甲基]吡咯啖-3-基]氧基]-N-甲基吡啖-2-甲醯胺(106.9 mg, 48.49%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 407.85$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.77 (d, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.18 (t, 3H)。

【0146】 使用與實例2所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
27	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.50-8.33 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 5H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 1H), 1.18 (t, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.48 °	[M+H] ⁺ = 426.2
31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.53 (q, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.30 (dd, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ = 422.3
32	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.81-2.74 (m, 7H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.21 (t, 3H). ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.55 °	[M+H] ⁺ = 426.1
33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.13-4.92 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.18 (t, 3H) °	[M+H] ⁺ = 450.3
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1 H), 8.55-8.54 (m, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 5.07-4.90 (m, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 2.96-2.81 (m, 1 H), 2.80-2.74 (m, 6 H), 2.50-2.35 (m, 1 H), 1.86-1.81 (m, 1 H) °	[M+H] ⁺ = 420.1

實例3



步驟1：製備2-溴-2-環丙基乙酸乙酯：

【0147】 在-78℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (100

mL)中之2-環丙基乙酸乙酯(10.00 g, 78.02 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加LDA (42.9 mL, 85.82 mmol, 1.10 equiv., 2.0M含於THF中)。將反應攪拌1小時，然後逐滴添加TMSCl (8.48 g, 78.02 mmol, 1.00 equiv.)及當其升溫至室溫時，將反應攪拌3小時。將反應冷卻至-78°C及逐滴添加含NBS (15.28 g, 85.82 mmol, 1.10 equiv.)之50 mL THF。然後將反應攪拌2小時及允許升溫至室溫。藉由LCMS監測反應。藉由在0°C下添加飽和NH₄Cl (水溶液) (50 mL)中止反應。將所得混合物用Et₂O (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化，以得到呈黃色液體之2-溴-2-環丙基乙酸乙酯(5.00 g, 30.95%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 4.25 (q, 2H), 3.58 (d, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 0.92-0.76 (m, 2H), 0.61-0.53 (m, 1H), 0.48-0.40 (m, 1H)。

步驟2：製備2-環丙基-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯：

【0148】 在130°C下，在氮氣氛圍下，將2-溴-2-環丙基乙酸乙酯(5.00 g, 24.14 mmol, 1.00 equiv.)及亞磷酸三乙酯(5.22 g, 31.39 mmol, 1.30 equiv.)之溶液攪拌24小時。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化，以得到呈黃色液體之2-環丙基-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(2.40 g, 37.61%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 4.26-4.07 (m, 6H), 2.19 (dd, 1H), 1.30 (dt, 10H), 0.71 (dddd, 1H), 0.60 (dddd, 1H), 0.47-0.37 (m, 1H), 0.24 (ddtd, 1H)。

步驟3：製備6-[(1Z)-2-環丙基-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯：

【0149】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (20 mL)中之NaH (0.29 g, 7.14 mmol, 1.50 equiv., 60重量%)之混合物中逐滴添加2-環丙基-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1.89 g, 7.14 mmol, 1.50 equiv.)。將所得混合物在0℃下攪拌10分鐘及然後升溫至40℃，在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。將所得混合物冷卻至-78℃，接著逐滴添加含6-甲醯基-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(1.00 g, 4.76 mmol, 1.00 equiv.)之THF (20 mL)。將所得混合物在-78℃下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。藉由LCMS監測反應。藉由在0℃下添加飽和NH₄Cl (水溶液) (5 mL)中止反應。向所得混合物中添加20 mL水及用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到呈棕色油之6-[(1Z)-2-環丙基-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(700 mg, 45.93%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=320.8。

步驟4：製備7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯：

【0150】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於EtOH (10 mL)中之6-[(1Z)-2-環丙基-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(600 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv.)及Fe (1.04 g, 18.73 mmol, 10.00 equiv.)之混合物中添加CaCl₂ (1.24 g, 11.24 mmol, 6.00 equiv.)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物過濾，將濾餅用EtOAc (2 x 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。向所得混合物中添加50 mL水及用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠

管柱層析法純化，以得到7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯 (200 mg, 41.34%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 259.0$ 。

步驟5：製備3-環丙基-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0151】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(160 mg, 0.62 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (0.50 mL, 1.23 mmol, 2.00 equiv., 2.5M含於THF中)。將所得混合物在0°C下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。藉由在0°C下添加1M HCl水溶液 (1 mL)中止反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-環丙基-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(100 mg, 74.65%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 217.2$ 。

步驟6：製備7-(氯甲基)-3-環丙基-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0152】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (10 mL)中之3-環丙基-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(80 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv.)及DMF (3 mg, 0.04 mmol, 0.10 equiv.)之混合物中逐滴添加SOCl₂ (264 mg, 2.22 mmol, 6.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到7-(氯甲基)-3-環丙基-1H-1,5-萘啶-2-酮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 235.0$ 。

步驟7：製備5-[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

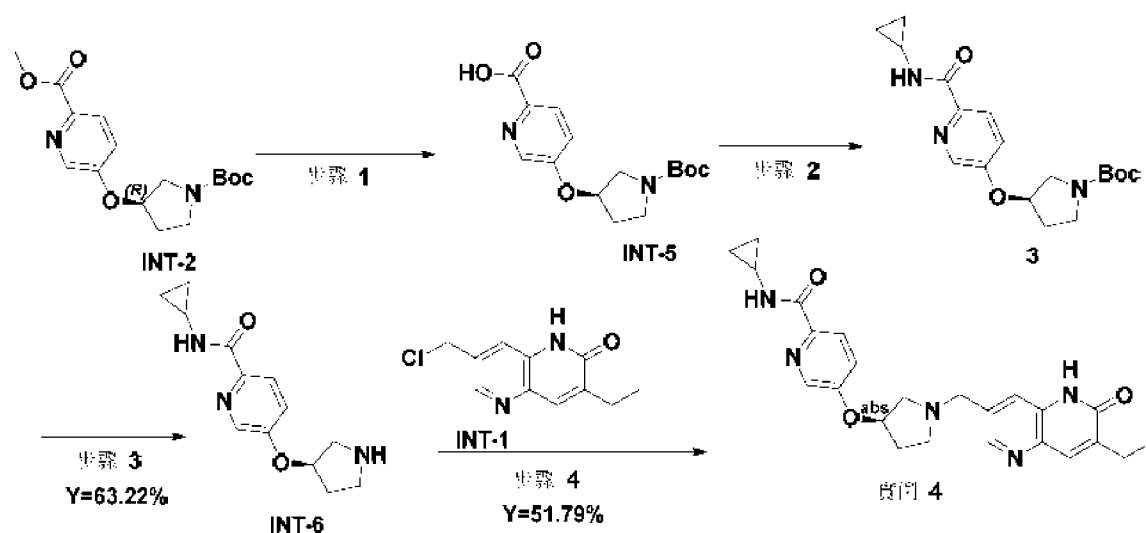
【0153】 在室溫下，向經攪拌之含於ACN (10 mL)中之(R)-N-甲基-5-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶甲醯胺.HCl鹽(170 mg, 粗製物)及7-(氯甲基)-3-

環丙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(120 mg , 0.51 mmol , 1.00 equiv.)之溶液中添加KI (8 mg , 0.05 mmol , 0.10 equiv.)及DIEA (330 mg , 2.55 mmol , 5.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物(900 mg)藉由製備型HPLC純化，將純溶離份在減壓下濃縮，然後凍乾，以得到5-{[(3R)-1-[(7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(75.6 mg , 35.14%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=420.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 2.78 (d, 3H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H)。

【0154】 使用與實例3所示顯示程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.52-8.30 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 5.17-4.93 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 5H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 2H)。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.485。	[M+H] ⁺ =438.05

實例4



步驟1：製備5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸：

【0155】 在0℃下，向經攪拌之含於MeOH (160 mL)中之5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(16.00 g，1.00 equiv.，粗製物)之混合物中逐滴添加含LiOH之H₂O (50 mL，2M)。將混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物用H₂O (50 mL)稀釋，及將水相用EA (100 mL*3)萃取，然後將水相用H₃PO₄調整至pH 5至6，及用EA (100 mL*3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮。於真空中濃縮，得到呈白色油之5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸(6 g，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =309.2。

步驟2：製備(3R)-3-[[[6-(環丙基胺甲鹽基)吡啶-3-基]氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0156】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向含於DCM (20 mL)中之5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸(2.00 g，6.49 mmol，1.00 equiv.)、胺基環丙烷(444 mg，7.78 mmol，1.20 equiv.)及DIEA (3.35 g，25.94 mmol，4.00 equiv.)之混合物中逐滴添加T3P

(16.52 g, 25.94 mmol, 4.00 equiv., 50重量%含於EA中)。將混合物在25°C下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物用H₂O (50 mL)稀釋，及用EA (100 mL*3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮。於真空中濃縮得到呈橙色油之(3R)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 348.2

步驟3：製備N-環丙基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺：

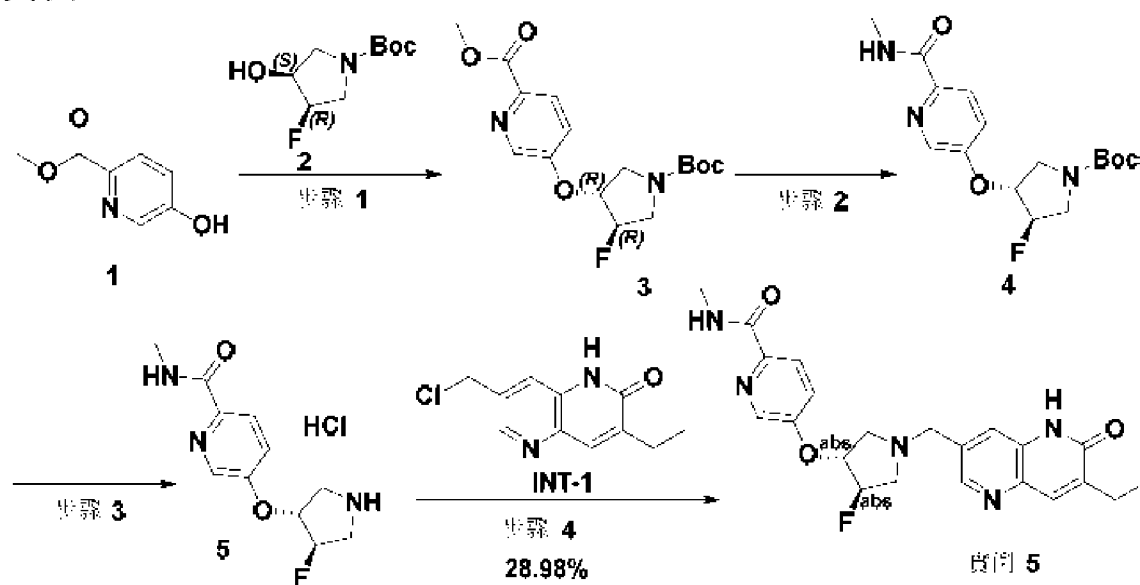
【0157】 在25°C下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (10 mL)中之(3R)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.00 g, 5.76 mmol, 1.00 equiv.)及含HCl (氣體)之1,4-二噁烷(10 mL, 4M)之混合物攪拌30分鐘。藉由LCMS監測反應。在減壓下移除溶劑。將粗產物藉由逆相組合相急驟純化，以得到呈灰白色油之N-環丙基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺(900 mg, 63.22%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 248.0

步驟4：製備N-環丙基-5-[[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲醯胺：

【0158】 在80°C下，在氮氣氛圍下，將含於MeCN (5 mL)中之7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(120 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv.)、N-環丙基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺(159 mg, 0.65 mmol, 1.20 equiv.)、DIEA (208 mg, 1.62 mmol, 3.00 equiv.)及KI (9 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。在減壓下移除溶劑。將粗產物藉由製備型HPLC純化。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到N-環丙基-5-[[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-

3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(121 mg, 51.79%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 434.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.87 (ddt, 2H), 2.74 (dd, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.72-0.59 (m, 4H)。

實例5



步驟1：製備5-[(3R,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯：

【0159】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(0.30 g, 1.95 mmol, 1.00 equiv.)、(3R,4S)-3-氟-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.40 g, 1.96 mmol, 1.00 equiv.)及PPh₃ (1.03 g, 3.91 mmol, 2.00 equiv.)之溶液中逐滴添加含DBAD (0.90 g, 3.91 mmol, 2.00 equiv.)之甲苯(5 mL)。將所得混合物在60°C下攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，以得到5-[(3R,4R)-1-

(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(2.00 g，粗製物)。將所得混合物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 341.2$ 。

步驟2：製備(3R,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0160】在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (4.0 mL)中之5-{[(3R,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，粗製物)及甲胺(4.0 mL，25%含於水中)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到(3R,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 340.2$ 。

步驟3：製備5-{[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

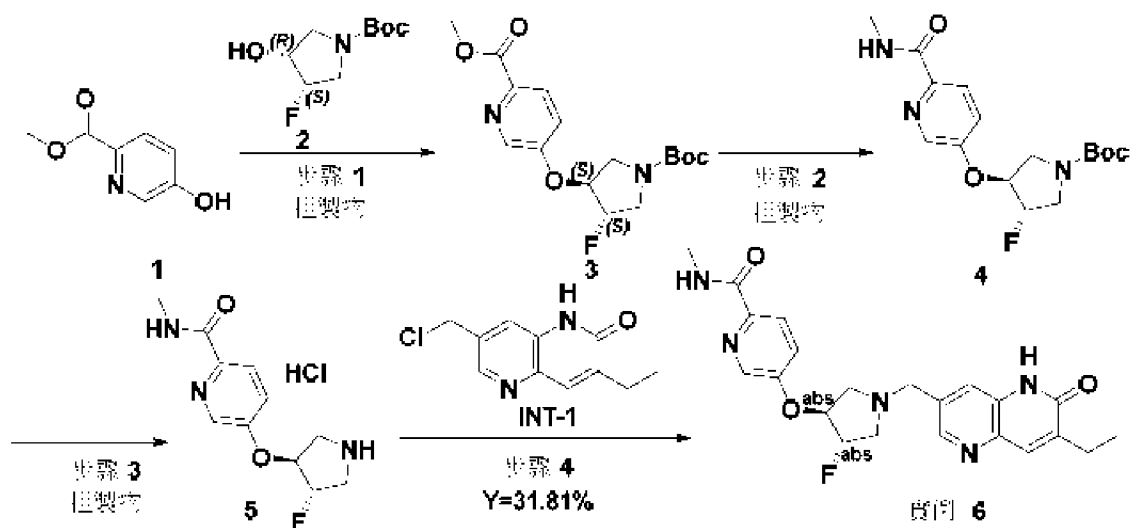
【0161】在室溫下，在氮氣氛圍下，將(3R,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，粗製物)及含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(8 mL，4M)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將產物藉由添加EtOAc (10 mL)沉澱。藉由過濾收集沉澱之固體及用PE (3 x 10 mL)洗滌，以得到5-{[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(400 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 240.2$ 。

步驟4：製備5-{[(3R,4R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0162】在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之5-

{[(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(400 mg, 粗製物)及DIEA (290 mg, 2.24 mmol, 5.00 equiv.)之溶液中添加KI (15 mg, 0.09 mmol, 0.20 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮 (100 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化, 以得到5-{[(3R,4R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(56.80 mg, 28.98%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 426.1$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0.5$, MeOH): $+1.8^\circ$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45-8.25 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.44 (m, 2H), 5.28-5.11 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.55-2.08 (m, 3H), 1.18 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -179.44。

實例6



步驟1：製備5-(((3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯：

【0163】 在0°C下, 在氮氣氛圍下, 向經攪拌之含於甲苯(50 mL)中

第 94 頁(發明說明書)

之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 1.96 mmol, 1.00 equiv.)、(3S,4R)-3-氟-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(402 mg, 1.96 mmol, 1.00 equiv.)及PPh₃ (1.03 g, 3.92 mmol, 2.00 equiv.)之混合物中添加DBAD (902 mg, 3.92 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在60°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物5-{[(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(4 g, 粗製物)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 341.1。

步驟2：製備(3S,4S)-3-氟-4-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0164】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeOH (5 mL)中之5-{[(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(4 g, 粗製物)之溶液中逐滴添加甲胺(5 mL, 25至30重量%)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用飽和NH₄Cl (水溶液) (100 mL)稀釋。將所得混合物用DCM (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到(3S,4S)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.7 g, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 340.2。

步驟3：製備5-(((3S,4S)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺HCl鹽：

【0165】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (20 mL)中之(3S,4S)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第

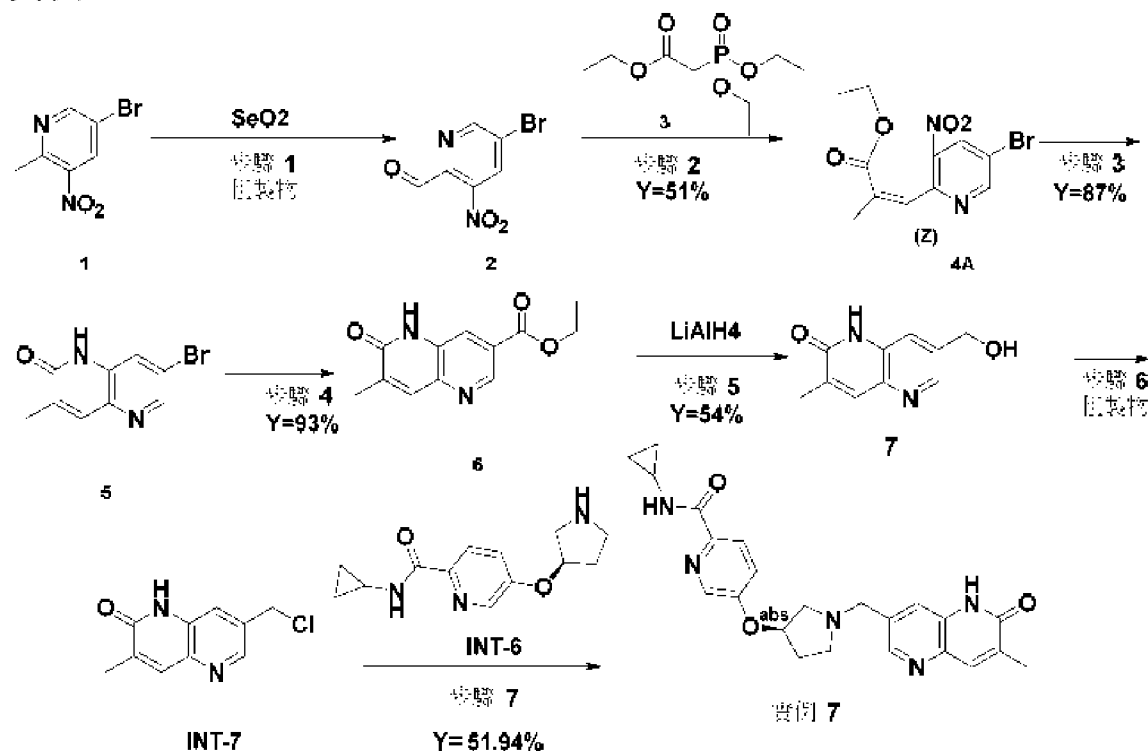
三丁酯(2.7 g, 粗製物)之溶液中逐滴添加含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL, 4M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用EtOAc (3 X 20 mL)研磨而純化。藉由過濾收集沉澱之固體及用EtOAc (3 x 10 mL)洗滌。此得到5-(((3S,4S)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺HCl鹽(1 g, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 240.2$ 。

步驟4：製備5-(((3S,4S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺：

【0166】 在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL)中之5-(((3S,4S)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺HCl鹽(322 mg, 粗製物)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg, 0.67 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中添加KI (22 mg, 0.14 mmol, 0.20 equiv.)及DIEA (435 mg, 3.37 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到5-(((3S,4S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(91.6 mg, 31.81%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 426.2$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.5, MeOH): +0.4°；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.59 (q, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 5.36-5.00 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.00-2.85

(m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 1.18 (t, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -179.43。

實例7



步驟1：製備5-溴-3-硝基吡啶甲醛：

【0167】 將含於二噁烷(300 mL)中之5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶(20.00 g, 92.16 mmol, 1.00 equiv.)及SeO₂ (51.13 g, 460.79 mmol, 5.00 equiv.)之混合物在110°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。所需產物可藉由LCMS監測。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物過濾，將濾餅用EtOAc (3 x 400 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將所得混合物用THF (3 x 300 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到5-溴-3-硝基吡啶甲醛(21 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.95 (d, 1H)。

步驟2：製備(2Z)-3-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-烯酸乙酯：

【0168】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (250 mL)

中之NaH (4.93 g, 123.37 mmol, 1.50 equiv., 60重量%)之混合物中逐滴添加2-(二乙氧基磷醯基)丙酸乙酯(29.39 g, 123.37 mmol, 1.50 equiv.)。將所得混合物在氮氣氛圍下在0°C下攪拌15分鐘及在40°C下攪拌30分鐘。在-78°C下，歷時30分鐘向以上混合物中逐滴添加含5-溴-3-硝基吡啶-2-甲醛(19.00 g, 82.25 mmol, 1.00 equiv.)之THF (50 mL)。將所得混合物在-78°C下再攪拌1小時。所需產物可藉由LCMS檢測。在0°C下，將反應用飽和NH₄Cl (水溶液)中止。向所得混合物中添加水(600 mL)及用EtOAc (3 x 600 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法純化，以得到(2Z)-3-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-烯酸乙酯(13.20 g, 51%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =315/317。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.96 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.85 (q, 1H), 4.32 (q, 2H), 2.17 (d, 3H), 1.38 (t, 3H)。

步驟3：製備7-溴-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0169】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於EtOH (200 ml)中之(2Z)-3-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-烯酸乙酯(7.60 g, 24.12 mmol, 1.00 equiv.)及Fe (8.08 g, 144.71 mmol, 6.00 equiv.)之混合物中添加CaCl₂ (16.06 g, 144.71 mmol, 6.00 equiv.)。將所得混合物在90°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟矽膠管柱層析法純化。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(3 x 10 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到7-溴-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮(5.00 g, 87%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =239/241。 ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 2.13 (d, 3H)。

步驟4：製備7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯

【0170】 向含於EtOH (100 ml)中之7-溴-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮 (5.00 g, 20.91 mmol, 1.00 equiv.) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.47 g, 2.09 mmol, 0.10 equiv.) 之混合物中添加 NEt_3 (6.35 g, 62.74 mmol, 3.00 equiv.)。將所得混合物在100°C下在一氧化碳氛圍(30 atm)下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(4.5 g, 93%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 2.18 (d, 3H), 1.35 (t, 3H)。

步驟5：製備7-(羥甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0171】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (100 mL) 中之7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(4.50 g, 19.38 mmol, 1.00 equiv.) 之溶液中逐滴添加 LiAlH_4 (15.5 mL, 38.75 mmol, 2.00 equiv., 2.5M含於THF中)。將所得混合物在0°C下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。藉由在0°C下添加HCl水溶液(20 ml, 1M)中止反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到7-(羥甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮 (2 g, 54%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.1$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s,

1H), 5.46 (t, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.17-2.10 (m, 3H)。

步驟6：製備7-(氯甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0172】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (5 mL)中之7-(羥甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮(250 mg, 1.31 mmol, 1.00 equiv.)及DMF (10 mg, 0.13 mmol, 0.10 equiv.)之混合物中逐滴添加SOCl₂ (0.6 mL, 7.88 mmol, 6.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到7-(氯甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮(310 mg, 粗製物)。將粗產物混合物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 209.0。

步驟7：製備N-環丙基-5-[(3R)-1-[(7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺：

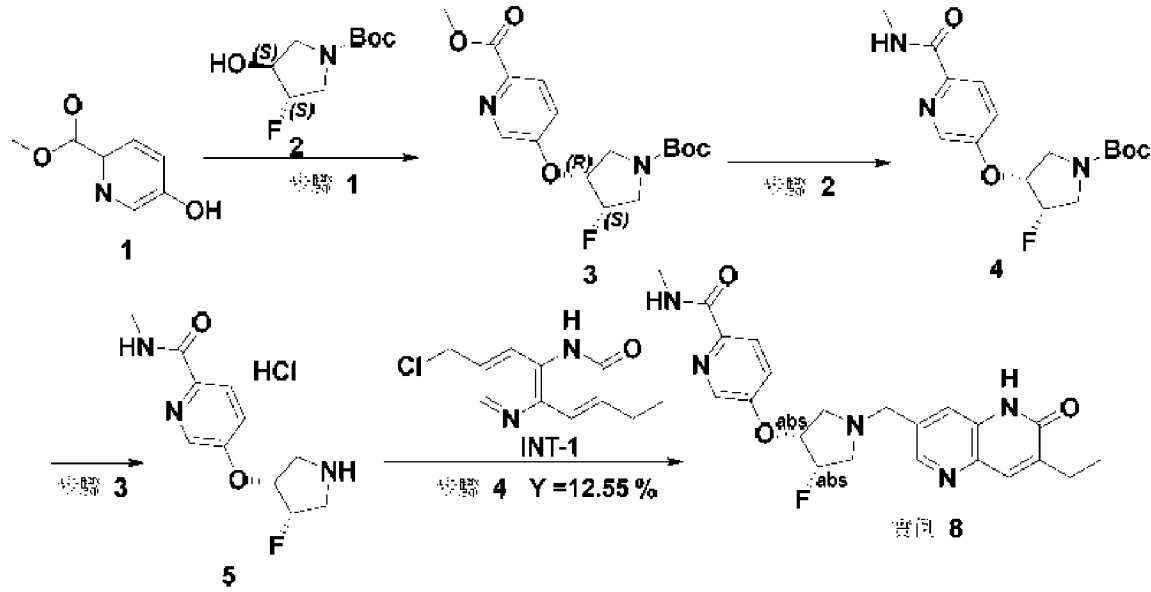
【0173】 在80℃下，在氮氣氛圍下，將含於MeCN (5 mL)中之N-環丙基-5-[(3R)-吡咯啶-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺(170 mg, 0.69 mmol, 1.20 equiv.)、7-(氯甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮(120 mg, 0.58 mmol, 1.00 equiv.)、DIEA (223 mg, 1.73 mmol, 3.00 equiv.)及KI (9.55 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv.)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。在減壓下移除溶劑。將粗產物藉由製備型HPLC純化。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到N-環丙基-5-[(3R)-1-[(7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(125.3 mg, 51.94%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 420.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.72 (d, 2H), 2.95-

2.67 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 4H)。

【0174】 使用與實例7所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.00-2.66 (m, 4H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.62-0.54 (m, 2H)。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.665。	[M+H] ⁺ =438.2

實例8



步驟1：製備5-[(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基吡啶-2-甲酸甲酯：

【0175】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於四氫呋喃(10 mL)中之(3S,4S)-3-氟-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.44 mmol，1.00 equiv.)及5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(373 mg，2.44 mmol，1.00 equiv.)及PPh₃ (1.34 g，5.12 mmol，2.10 equiv.)之混合物中逐滴添加含DBAD (1.12 g，4.87 mmol，2.00 equiv.)之THF (5 mL)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用乙酸乙酯

(100 mL)稀釋。將所得混合物用水(2 x 30 mL)洗滌。將有機相經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在真空下濃縮，以得到5-{[(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(2 g，粗製物)。將其直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 341.1。

步驟2：製備(3S,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0176】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₃OH (7 mL)中之5-{[(3R,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(2 g，粗製物)之溶液中逐滴添加含CH₃NH₂之水(7 mL，25至30重量%)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將殘留物用NH₄Cl(水溶液)(2 x 30 mL)洗滌。將有機相經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在真空下濃縮。將粗產物(3S,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2 g；粗製物)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 340.1。

步驟3：製備5-{[(3R,4S)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

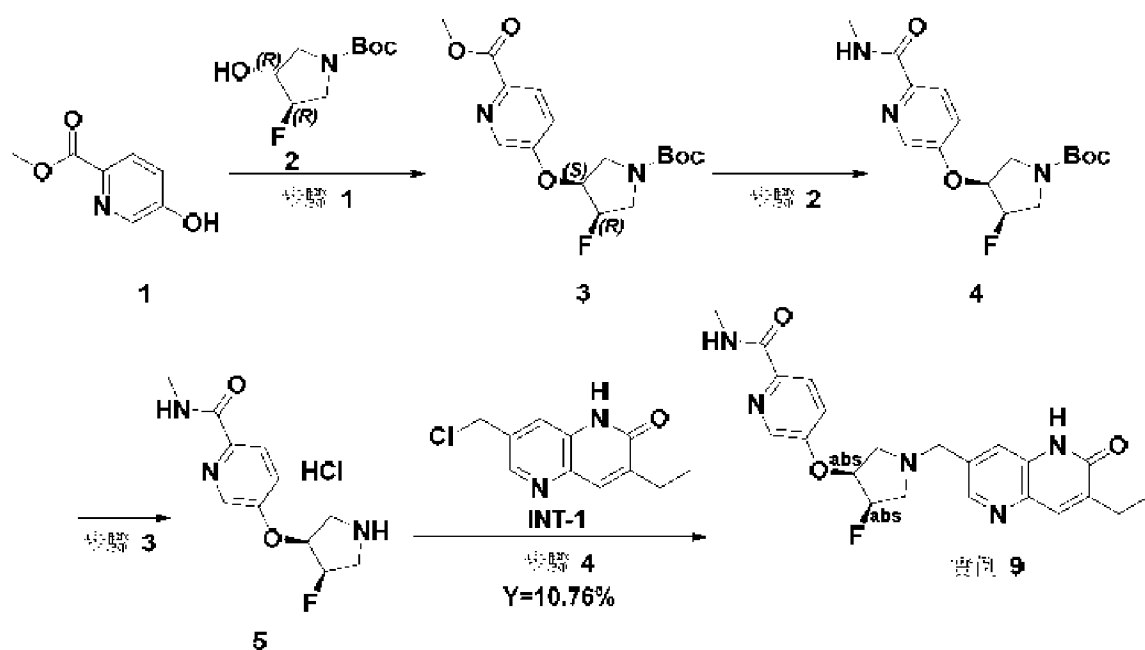
【0177】在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₂Cl₂ (5 mL)中之(3S,4R)-3-氟-4-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2 g，粗製物)之溶液中逐滴添加含HCl之二噁烷(8 mL，4M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將

所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用乙醚/正庚烷(3 x 10 mL)研磨而純化。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物5-{[(3R,4S)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啉-2-甲醯胺HCl鹽(0.8 g, 粗製物)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 240.2$ 。

步驟4：製備5-{[(3R,4S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啉-3-基)甲基]-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啉-2-甲醯胺：

【0178】 在室溫下，向經攪拌之含於乙腈(6 mL)中之5-{[(3R,4S)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啉-2-甲醯胺(160 mg, 0.67 mmol, 1.00 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啉-2-酮，HCl鹽(300 mg, 粗製物)之混合物中逐滴添加KI (56 mg, 0.34 mmol, 0.50 equiv.)及DIEA (432 mg, 3.35 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化。之後，將殘留物藉由製備型HPLC層析法純化。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到5-{[(3R,4S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啉-3-基)甲基]-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啉-2-甲醯胺(36.0 mg, 12.55%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 426.05$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.5, MeOH): -17° ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.40-8.37 (dd, 2H), 7.98-7.95 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 5.51-5.33 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.80-2.79 (d, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.23-1.16 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -195.59。

實例9



步驟1：製備5-[(3S,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯：

【0179】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯(373 mg, 2.44 mmol, 1.00 equiv.)、PPh₃ (1.28 g, 4.87 mmol, 2.00 equiv.)及(3R,4R)-3-氟-4-羟基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.44 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加DBAD (1.12 g, 4.87 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在60°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物溶解於EtOAc (30 mL)中。將混合物用飽和NaHCO₃ (1 x 20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到5-[(3S,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(3.5 g, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=341.2。

步驟2：製備(3R,4S)-3-氟-4-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0180】在室溫下，向經攪拌之含於 MeOH (30 mL) 中之 5-(((3S,4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯(3.5 g，粗製物)之混合物中添加甲胺(10 mL，25至30重量%含於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由 LCMS 監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。向所得混合物中添加飽和 NH₄Cl (50 mL) 及用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，及經無水 Na₂SO₄ 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到 (3R,4S)-3-氟-4-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，粗製物)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 340.2。

步驟3：製備 5-(((3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺 HCl 鹽：

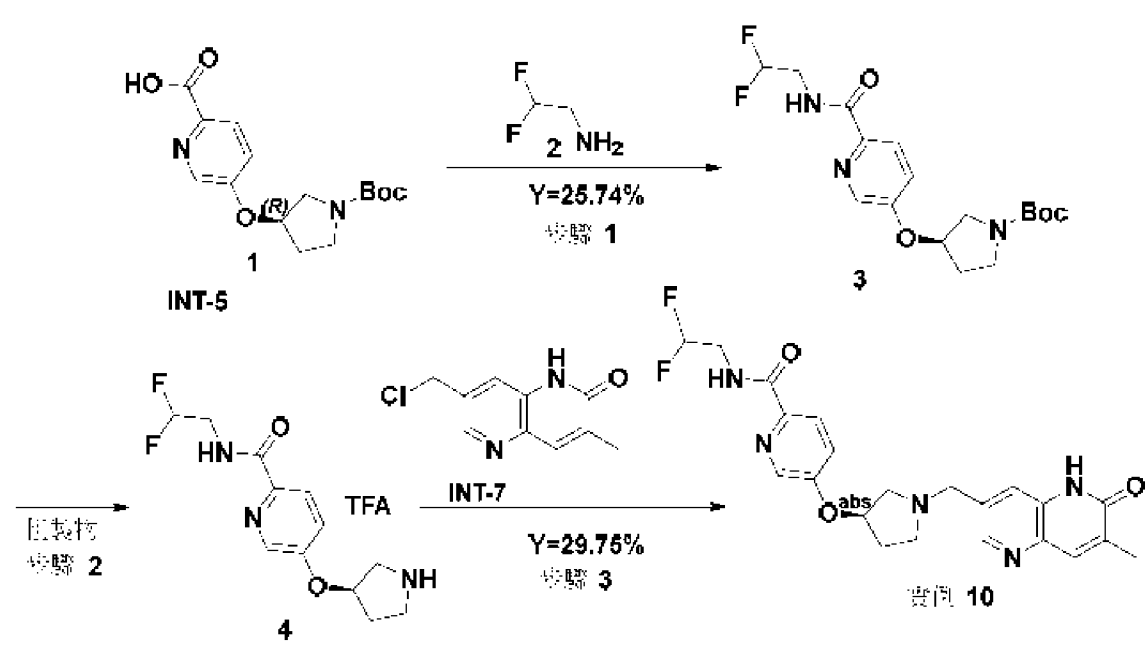
【0181】在室溫下，向經攪拌之含於 DCM (20 mL) 中之 (3R,4S)-3-氟-4-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (2.2 g，粗製物) 之溶液中逐滴添加含 HCl(氣體) 之 1,4-二噁烷(10 mL，4M)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。藉由 LCMS 監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用 DCM (20 mL) 研磨而純化。藉由過濾收集沉澱之固體及用己烷(3 x 5 mL)洗滌。將沉澱之固體在減壓下濃縮，以得到 5-(((3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺 HCl 鹽(750 mg，82.98%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 240.0。

步驟4：製備 5-(((3S,4R)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺：

【0182】在室溫下，向經攪拌之含於 ACN (6 mL) 中之 5-(((3S,4R)-4-氟吡咯啉-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺 HCl 鹽(300 mg，粗製物) 及 7-

(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(200 mg, 0.90 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中添加DIEA (580 mg, 4.49 mmol, 5.00 equiv.)及KI (15 mg, 0.09 mmol, 0.10 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。在室溫下，將反應混合物倒入水(50 mL)中。將所得混合物用CH₂Cl₂/i-PrOH (3/1, 3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由PREP-HPLC純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到5-(((3S,4R)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-4-氟吡咯啶-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(49.5 mg, 10.76%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ =426.1。旋光度 [α]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): +19°; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.57 (q, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (dd, 2H), 5.57-5.26 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -195.59。

實例10



步驟1：製備(3R)-3-({6-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0183】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (28 mL) 中之5-{{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸(1.00 g，3.24 mmol，1.00 equiv.)、2,2-二氟乙胺(0.29 g，3.57 mmol，1.10 equiv.)及DIEA (2.10 g，16.22 mmol，5.00 equiv.)之混合物中逐滴添加T3P (6.19 g，9.73 mmol，3.00 equiv.，50重量%含於EA中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到呈灰白色油之(3R)-3-({6-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (310 mg，25.74%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H-t-Bu]⁺=316.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97-8.84 (t, 1H), 8.39-8.27 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 6.29-5.78 (m, 1H), 3.74-3.34

(m, 8H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.40 (d, 9H)。

步驟2：製備N-(2,2-二氟乙基)-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺TFA鹽：

【0184】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (6 mL)中之(3R)-3-({6-[(2,2-二氟乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 0.62 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

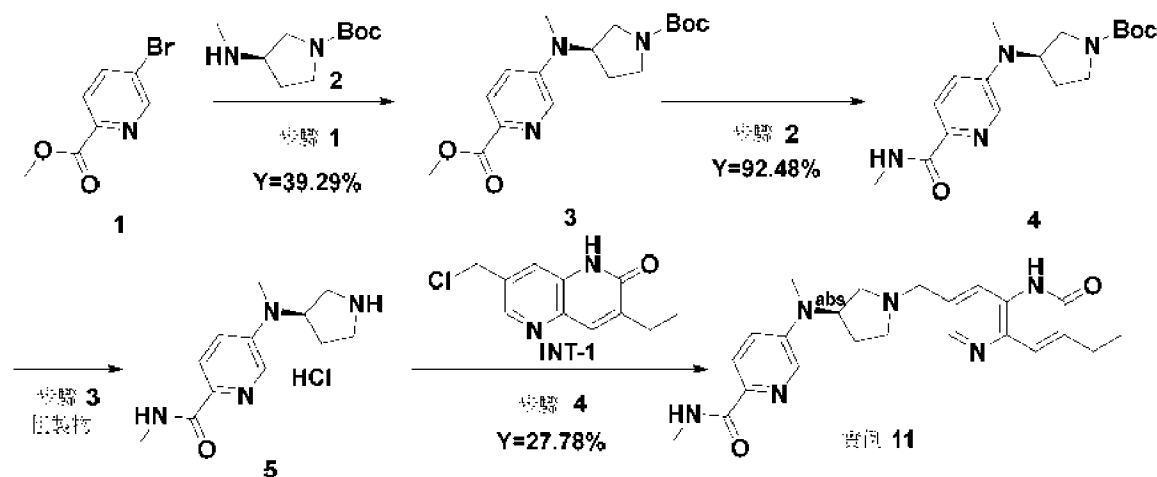
LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 272.2$ 。

步驟3：製備N-(2,2-二氟乙基)-5-[(3R)-1-[(7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺：

【0185】 在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL)中之N-(2,2-二氟乙基)-5-[(3R)-吡咯啉-3-基氧基]吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(168 mg, 粗製物)及7-(氯甲基)-3-甲基-1H-1,5-萘啶-2-酮(142 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv.)之溶液中添加KI (22 mg, 0.14 mmol, 0.20 equiv.)及DIEA (440 mg, 3.40 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到N-(2,2-二氟乙基)-5-[(3R)-1-[(7-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(82.1 mg, 29.75%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 444.0$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98

(d, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.40-5.85 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.81-3.58 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 2.83-2.68 (q, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.14 (d, 3H), 1.74-1.88 (m, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122.05

實例11



步驟1：製備5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基](甲基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0186】 在110°C下，在氮氣氛圍下，將含於1,4-二噁烷(10 mL)中之5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(800 mg, 3.70 mmol, 1.00 equiv.)、(3R)-3-(甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(890 mg, 4.44 mmol, 1.20 equiv.)、Cs₂CO₃ (2.41 g, 7.41 mmol, 2.00 equiv.)、RuPhos Palladacycle第3代(310 mg, 0.37 mmol, 0.10 equiv.)之混合物攪拌過夜。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(20 mL)稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用EtOAc (3 x 20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基](甲基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(488 mg, 39.29%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 336.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

8.30 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.79-4.6 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.04 (d, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟2：製備(3R)-3-{甲基[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0187】 將含於MeOH (6 mL)及甲胺水溶液(3 mL，25至30重量%)中之5-{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基](甲基)胺基}吡啶-2-甲酸甲酯(488 mg，1.46 mmol，1.00 equiv.)之混合物在室溫下攪拌4小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在真空下濃縮，以得到(3R)-3-{甲基[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(450 mg，92.48%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 335.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H) 3.57-3.39 (m, 3H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.78 (d, 3H), 2.05-2.02(m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟3：製備N-甲基-5-[甲基((3R)-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

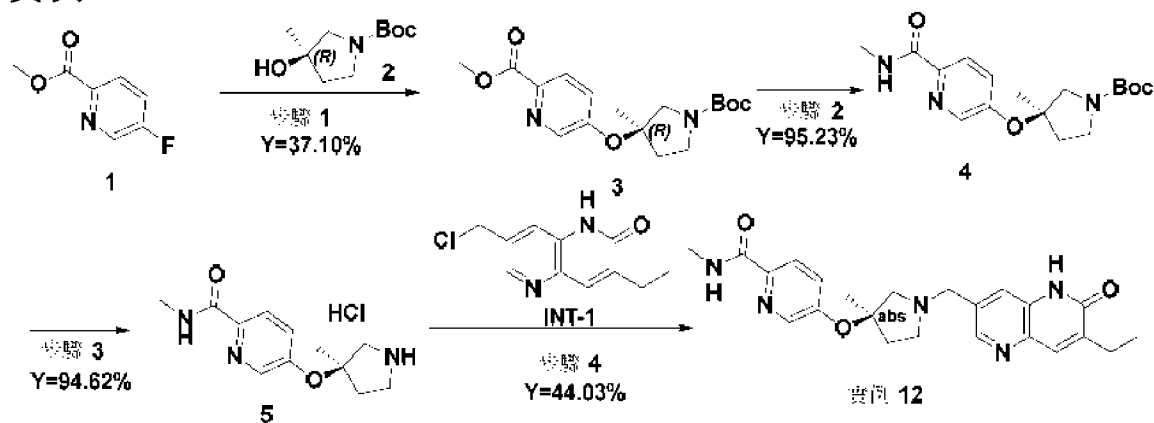
【0188】 將含於含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL，4M)中之(3R)-3-{甲基[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(450 mg，1.35 mmol，1.00 equiv.)之混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在真空下濃縮，以得到N-甲基-5-[甲基((3R)-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(300 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 235.2$ 。

步驟4：製備5-{[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]

吡咯啉-3-基](甲基)胺基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0189】 在80°C下，在氮氣氛圍下，將含於ACN (6 mL)中之N-甲基-5-[甲基((3R)-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-甲醯胺(237 mg, 1.01 mmol, 1.5 equiv.)、7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg, 0.67 mmol, 1.00 equiv.)、KI (20 mg, 0.12 mmol, 0.18 equiv.)及DIEA (261 mg, 2.02 mmol, 3.00 equiv.)之混合物攪拌1小時。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(15 mL)稀釋。將水層用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，將純溶離份在減壓下濃縮，然後凍乾，以得到5-[[[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基](甲基)胺基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(78.7 mg, 27.78%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 421.15$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.5, MeOH): $+6.6^\circ$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.88-7.71 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.77 (d, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.43-2.13 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 1H), 1.18 (t, 3H)。

實例12



步驟1：製備5-{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯：

【0190】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (10 mL) 中之NaH (139 mg, 3.47 mmol, 1.4 equiv., 60重量%)之混合物中逐滴添加含(3R)-3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.48 mmol, 1.00 equiv.)之DMF (1 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。在室溫下，向以上混合物中逐滴添加5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(462 mg, 2.98 mmol, 1.20 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。在0°C下利用MeOH中止反應。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化，以得到5-{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(310 mg, 37.10%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 337.2。旋光度[a]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): -23.9°; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (d, 9H)。

步驟2：製備(3R)-3-甲基-3-{[6-(甲基胺甲鹽基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0191】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於CH₃OH (5 mL)中之5-{[(3R)-1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(337 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.)及CH₃NH₂ (5 mL, 25至30重量%含於水中)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到(3R)-3-甲基-3-{[6-(甲基

胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(319 mg, 95.23%)。

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 336.2$ 。

步驟3：製備N-甲基-5-{[(3R)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

【0192】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (5 mL)中之(3R)-3-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.89 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加含HCl (氣體)之1,4-二噁烷(2.5 mL, 4M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用乙醚(20 mL)研磨而純化，以得到N-甲基-5-{[(3R)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(230 mg, 94.62%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 236.2$ 。

步驟4：製備5-{[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

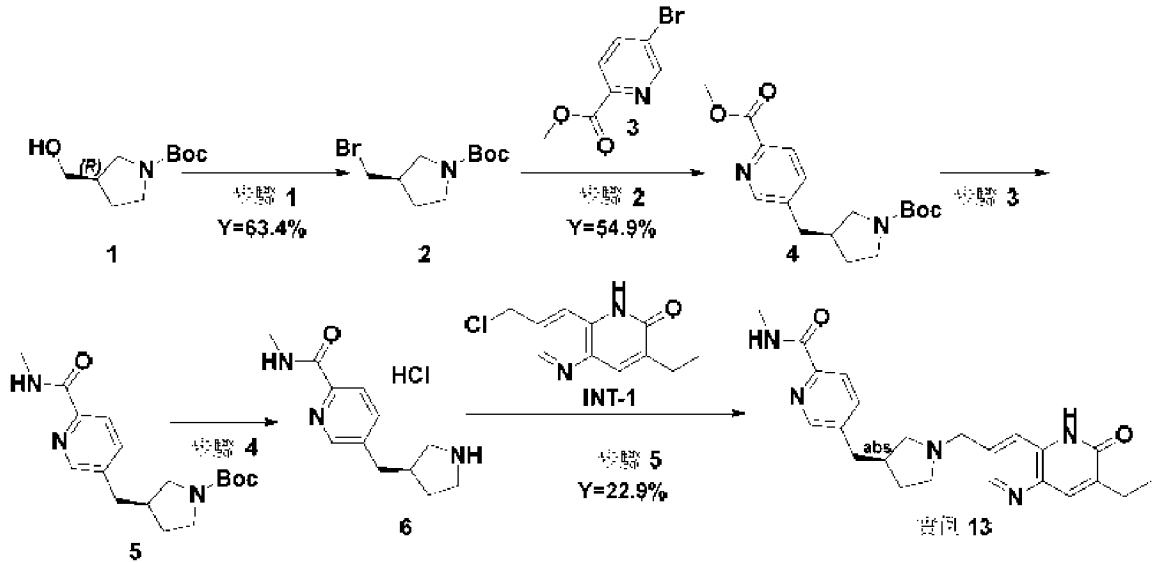
【0193】 在80°C下，在氮氣氛圍下，將含於ACN (5 mL)中之N-甲基-5-{[(3R)-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(205 mg, 0.75 mmol, 1.00 equiv.)、7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(218 mg, 0.98 mmol, 1.30 equiv.)、DIEA (488 mg, 3.77 mmol, 5.00 equiv.)及KI (25 mg, 0.15 mmol, 0.20 equiv.)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(30 mL)稀釋。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到5-{[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-3-甲基吡咯啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(140 mg, 44.03%)。LC-MS:

(ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 422.10 。 旋光度[a]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): -21.6° ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.96 (d, 1H), 2.82-2.76 (m, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (t, 3H) 。

【0194】 使用與實例12所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.66 (q, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 5H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.40-2.37(m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.18 (t, 3H) 。	[M+H] ⁺ = 433.15
29	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.44 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.91-2.67 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.47-2.26 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 1H), 1.18 (t, 3H) 。	[M+H] ⁺ = 376.05

實例13



步驟1：製備(3R)-3-(溴甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0195】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (20 mL) 中之(3R)-3-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.00 g，14.91 mmol，1.00 equiv.)及CBr₄ (7.41 g，22.34 mmol，1.50 equiv.)之混合物中逐滴添加含

於DCM (5 mL)中之PPh₃ (3.91 g, 14.91 mmol, 1.00 equiv.)之溶液。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由TLC (PE:EA=3:1, R_f=0.4)監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化, 以得到(3R)-3-(溴甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.5 g, 63.4%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 3.70-3.66 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 1H), 1.54 (s, 9H)。

步驟2：製備5-[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0196】 將含於DME (3 mL)中之1,2-二甲氧基乙烷二鹽酸鹽鎳(25 mg, 0.11 mmol, 0.10 equiv.)及4-第三丁基-2-(4-第三丁基吡啶-2-基)吡啶(31 mg, 0.11 mmol, 0.10 equiv.)之混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。在室溫下, 在氮氣氛圍下, 將鎳混合物添加至(3R)-3-(溴甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.14 mmol, 1.00 equiv.)、5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(245 mg, 1.14 mmol, 1.00 equiv.)、參(三甲基矽基)矽烷(282 mg, 1.14 mmol, 1.00 equiv.)、Cs₂CO₃ (740 mg, 2.27 mmol, 2.00 equiv.)及Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtpby)PF₆ (38 mg, 0.03 mmol, 0.03 equiv.)之混合物中。將反應攪拌2天及用藍色LEDS (30瓦特)照射。藉由LCMS監測反應。將反應倒入水(20 mL)中。將水層用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化, 以得到5-[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸甲酯(200 mg, 54.9%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 321.1。旋光度[a]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): +17.6°; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (dd, 1H), 8.07-

7.95 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.88-1.53 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

步驟3：製備(3R)-3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0197】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeOH (2 mL) 中之5-[[[(3R)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸甲酯(190 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中添加甲胺(2 mL, 25至30重量% 含於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS 監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到(3R)-3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(190 mg, 粗製物)。

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 320.3$ 。

步驟4：製備N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺HCl 鹽：

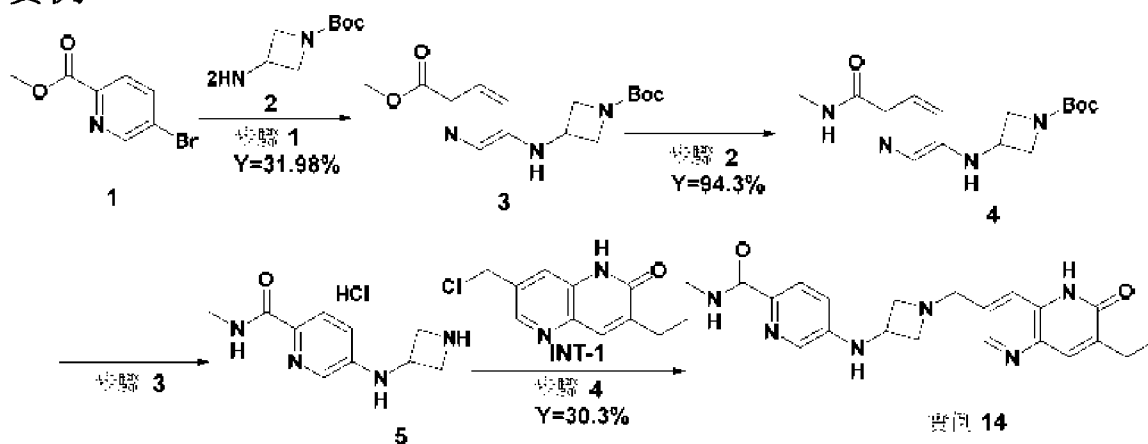
將含於含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(4M, 2 mL)中之(3R)-3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(190 mg, 粗製物)之混合物在室溫下攪拌0.5小時。藉由LCMS監測反應。將混合物在減壓下濃縮，以得到N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(190 mg, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 220.1$

步驟5：製備5-[[[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]甲基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0198】 在80°C下，在氮氣氛圍下，將含於ACN (5 mL)中之N-甲基-5-[(3R)-吡咯啉-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(150 mg, 粗製物)、7-

(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg, 0.68 mmol, 1.00 equiv.)、DIEA (436 mg, 3.38 mmol, 5.00 equiv.)及KI (22 mg, 0.14 mmol, 0.20 equiv.)之混合物攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將反應倒入水(30 mL)中。將水層用EtOAc (4 x 20 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將粗產物(200 mg)藉由製備型HPLC純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到5-{[(3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡咯啉-3-基]甲基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(62.6 mg, 22.9%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 406.10$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0.5$, MeOH): $+18.4^\circ$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 5H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.18 (t, 3H)。

實例14



步驟1：製備5-[[1-(第三丁氧羰基)吡啶啉-3-基]胺基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0199】在室溫下，向經攪拌之含於甲苯(20 mL)中之5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(2.00 g, 9.25 mmol, 1.00 equiv.)及3-胺基吡啶啉-1-甲酸第三

丁酯(1.75 g, 10.18 mmol, 1.10 equiv.)之溶液中添加XantPhos (1.07 g, 1.85 mmol, 0.20 equiv.)、Pd₂(dba)₃ (0.84 g, 0.90 mmol, 0.10 equiv.)及Cs₂CO₃ (9.05 g, 27.77 mmol, 3.00 equiv.)。將所得混合物在110°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合成之有機層用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。此得到5-{{1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基}胺基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g, 31.98%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 308.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.30-4.23 (m, 3H), 3.79 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

步驟2：製備3-{{6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基}胺基}吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0200】 在室溫下，向經攪拌之含於MeOH (5 mL)中之5-{{1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基}胺基}吡啶-2-甲酸甲酯(500 mg, 1.62 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中添加甲胺(5 mL, 25至30重量%含於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。所需產物可藉由LCMS檢測。在減壓下移除溶劑。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。此得到3-{{6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基}胺基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 94.30%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 307.1。

步驟3：製備5-(吡啶-3-基胺基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

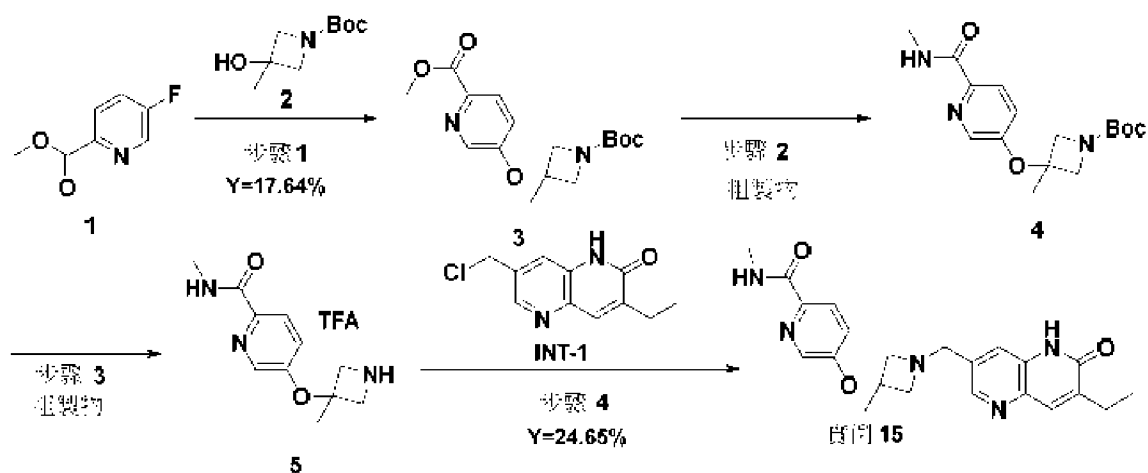
【0201】 在室溫下，向100 mL圓底燒瓶中添加3-{{6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基}胺基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.63 mmol, 1.00

equiv.)及含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(10 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在真空下濃縮。此得到5-(吡啶-3-基胺基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(400 mg, 粗製物)。將粗製所得混合物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 207.2$ 。

步驟4：製備5-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0202】 在室溫下，向經攪拌之含於ACN (5 mL)中之5-(吡啶-3-基胺基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(200 mg, 粗製物)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(120 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中添加DIEA (348 mg, 2.69 mmol, 5.00 equiv.)及KI (9 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.)。將所得混合物在80°C下再攪拌2小時。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，將純溶離份在減壓下濃縮及凍乾，以得到5-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(65.6 mg, 30.30%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 393.2$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78-7.69 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 4.11 (q, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.76 (d, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。

實例15



步驟1：製備5-[[1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡丁啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0203】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (40 mL) 中之NaH (1.08 g, 27.08 mmol, 1.40 equiv., 60重量%)之溶液中逐滴添加含3-羥基-3-甲基吡丁啉-1-甲酸第三丁酯(4.71 g, 25.14 mmol, 1.30 equiv.)之DMF (5 mL)。將以上混合物在室溫下在氮氣範圍下攪拌30分鐘。然後在室溫下向所得混合物中逐滴添加含5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(3.00 g, 19.34 mmol, 1.00 equiv.)之DMF (5 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。藉由在0°C下添加MeOH (20 mL)中止反應。將所得混合物用EA (100 mL)稀釋及用水(3 x 30 mL)洗滌。將有機層在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化，以得到呈白色油之5-[[1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡丁啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(1.1 g, 17.64%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 323.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

步驟2：製備3-甲基-3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡丁啉-1-

甲酸第三丁酯：

【0204】 在室溫下，向經攪拌之含於MeOH (5 mL)中之5-{[1-(第三丁氧羰基)-3-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(500 mg，1.55 mmol，1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加CH₃NH₂ (5 mL，25.0至30.0重量%含於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在真空下濃縮，以得到3-甲基-3-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(508 mg，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 322.2。

步驟3：製備N-甲基-5-[(3-甲基吡啶-3-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺TFA鹽：

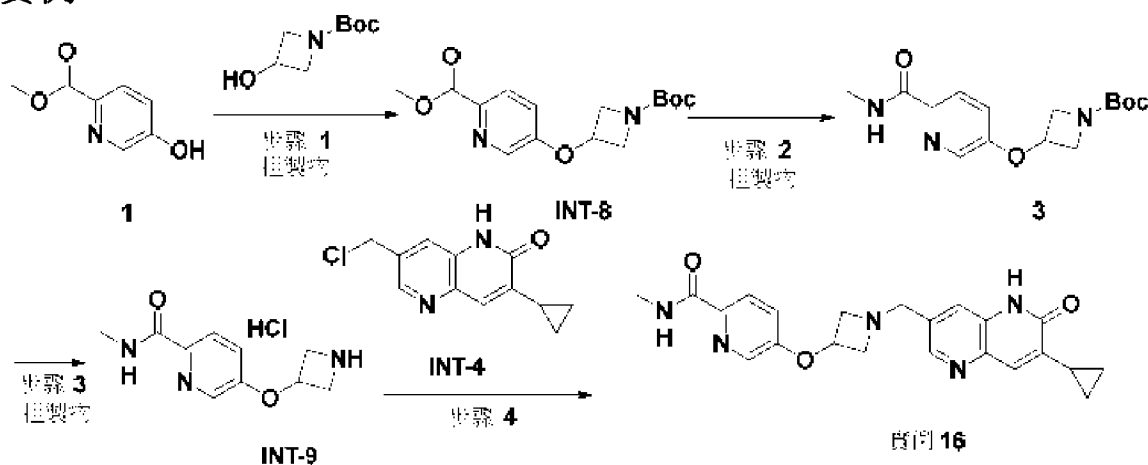
【0205】 在室溫下，向經攪拌之含於DCM (6 mL)中之3-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(468 mg，1.46 mmol，1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在真空下濃縮，以得到N-甲基-5-[(3-甲基吡啶-3-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(396 mg，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 222.2。

步驟4：製備5-([1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-3-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0206】 在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之N-甲基-5-[(3-甲基吡啶-3-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(250 mg，粗製物)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(201 mg，0.90 mmol，1.00 equiv.)之

溶液中分部分添加DIEA (467 mg, 3.62 mmol, 4.00 equiv.)及KI (30 mg, 0.18 mmol, 0.20 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物過濾，將濾餅用CH₂Cl₂/MeOH(10:1) (150 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(300 mg)藉由製備型HPLC純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到5-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-3-甲基吡啶-3-基}氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(90.8 mg, 24.65%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =408.15。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.54 (q, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.18-1.12 (t, 3H)。

實例16



步驟1：製備5-[[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0207】 在0°C下，在氮氣氛圍下，將含於THF (100 ml)中之DEAD (5.69 g, 32.65 mmol, 5.00 equiv.)及PPh₃ (10.90 g, 39.18 mmol, 6.00 equiv.)之混合物攪拌1小時。在0°C下，在氮氣氛圍下，將混

合物逐滴添加至含5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g, 6.53 mmol, 1.00 equiv.)及3-羥基吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.70 g, 9.79 mmol, 1.50 equiv.)之THF (100 ml)中。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下再攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-[[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(4.5 g, 粗製物，含有TPPO)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 309.1$ 。

步驟2：製備3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0208】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (20 mL)中之5-[[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(3.50 g, 粗製物，含有TPPO)及CH₃NH₂ (20 mL, 25至30重量%含於水中)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。向所得混合物中添加飽和NH₄Cl (100 mL)，及用DCM (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，及經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。此得到3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 粗製物，含有TPPO)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 308.1$

步驟3：製備5-(吡啶-3-基氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

【0209】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向含於DCM (10 mL)中之3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.30 g, 粗製物，含有TPPO)之混合物中分部分添加含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(10 mL, 4M含於二噁烷中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小

時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用EtOAc (3 X 20 mL)研磨而純化。藉由過濾收集沉澱之固體及在減壓下濃縮。此得到5-(吡啶-3-基氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(600 mg, 粗製物)。

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 208.2$ 。

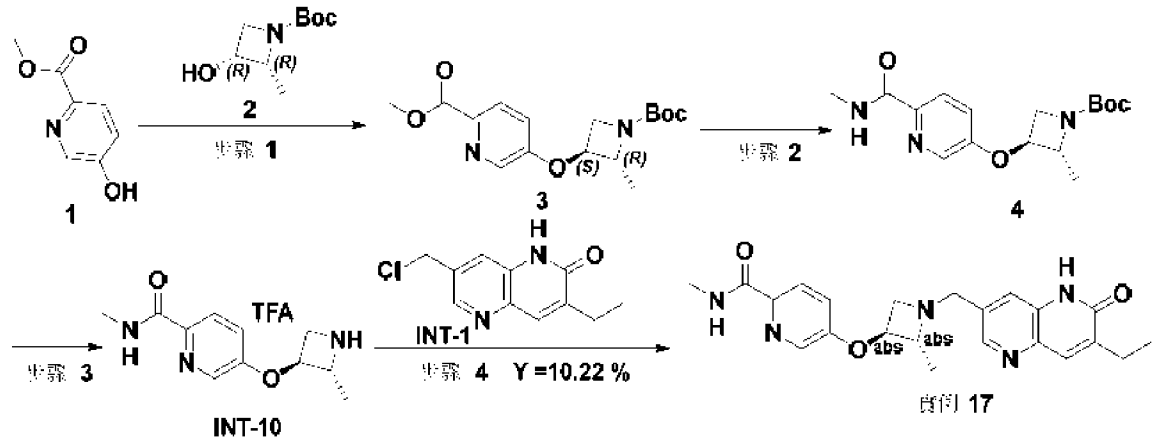
步驟4：製備5-({1-[(7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0210】 在80°C下，在氮氣氛圍下，將含於ACN (10 mL)中之7-(氯甲基)-3-環丙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(200 mg, 0.85 mmol, 1.00 equiv.)、5-(吡啶-3-基氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(249 mg, 粗製物)、DIEA (550 mg, 4.26 mmol, 5.00 equiv.)及KI (28 mg, 0.17 mmol, 0.20 equiv.)之混合物攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法純化。將所得混合物在減壓下濃縮。在50°C下，將殘留物藉由用MeOH (5mL)研磨而純化。藉由過濾收集沉澱之固體及用MeOH (2 x 1 mL)洗滌。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到5-({1-[(7-環丙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(35.9 mg, 10.24%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 406.25$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.56 (q, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (q, 2H), 5.01 (p, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.78 (d, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)。

【0211】 使用與實例16所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (q, 2H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.16 (dd, 2H), 2.86 (qd, 1H), 2.08 (s, 1H), 0.97-0.96 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 4H)。	[M+H] ⁺ = 432.25

實例17



步驟1：製備5-[[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0212】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (15 mL)中之(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.60 mmol，1.00 equiv.)及5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(245 mg，1.60 mmol，1.00 equiv.)及PPh₃ (882 mg，3.36 mmol，2.10 equiv.)之混合物中逐滴添加含DBAD (738 mg，3.20 mmol，2.00 equiv.)之THF (5 mL)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用EtOAc (100 mL)稀釋。將殘留物用H₂O (2 x 30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物5-[[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡咯啉-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(1.5 g，粗製物)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 323.1。

步驟2：製備(2R,3S)-2-甲基-3-[[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：

【0213】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於CH₃CN (7 mL)中之5-
{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯
(1.5 g，粗製物)及CH₃NH₂ (7 mL，25%至30重量%含於水中)之溶液攪拌
過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物
用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將殘留物用NH₄Cl (水溶液) (2 x 30 mL)洗
滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物
(2R,3S)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三
丁酯(1.5 g，粗製物)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H,
m/z): [M+H]⁺ = 322.1。

**步驟3：製備N-甲基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-
甲醯胺TFA鹽：**

【0214】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (10 mL)
中之(2R,3S)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸
第三丁酯(1.5 g，粗製物)之溶液中逐滴添加TFA (7 mL)。將所得混合物
在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物
在減壓下濃縮。將殘留物藉由用乙醚/正己烷(3 x 10 mL)研磨而純化。將
所得混合物在真空下濃縮。將粗產物N-甲基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-
3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(0.6 g，粗製物)直接用於下個步驟無需進
一步純化。

LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 222.2。

**步驟4：製備5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲
基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：**

【0215】 在室溫下，向經攪拌之含於CH₃CN (10 mL)中之N-甲基-

5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(300 mg , 1.36 mmol , 1.00 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(332 mg , 1.49 mmol , 1.10 equiv.)之混合物中逐滴添加KI (45 mg , 0.27 mmol , 0.20 equiv.)及DIEA (700 mg , 5.42 mmol , 4.00 equiv.)。將混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至RT。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化。將殘留物藉由逆相複合型急驟純化。將純溶離份在真空下濃縮，然後凍乾，以得到5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(56.8 mg , 10.22%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 408.2。旋光度[a]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): -4.8°；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.58-8.57 (q, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 6H)。

【0216】 使用與實例17所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
38	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.51-41 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.30-1.04 (m, 6H)。 19F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.37。	[M+H] ⁺ = 426.05
39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 6H)。	[M+H] ⁺ = 411.20
41	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 2.83-2.74 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.12-0.92 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)。	[M+H] ⁺ = 420.2

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
42	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.21-8.20 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.93-3.89 (d, 1H), 3.82-3.78 (t, 1H), 3.65-3.60 (d, 1H), 3.38-3.33 (d, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.80-2.75 (t, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 4H) °	[M+H] ⁺ =446.20
45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 4.61 (q, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =413.25
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.58 (q, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.83-2.76 (m 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 1.10 (t, 3H) °	[M+H] ⁺ =397.15
50	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.61 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.86 (d, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (d, 3H) °	[M+H] ⁺ =394.20
51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.38 (q, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.54 (d, 2H), 1.20-1.15 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123.37 °	[M+H] ⁺ =368.20
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.51-8.33 (m, 2H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 4H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.19 (d, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.356 °	[M+H] ⁺ =412.15
53	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.61 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.37 (t, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.14 (d, 3H), 1.20 (d, 3H), 0.72-0.59 (m, 4H) °	[M+H] ⁺ =420.2
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.51-7.31 (m, 3H), 4.77-4.53 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 3H), 3.39 (d, 1H), 2.80 (m, 6H), 1.22 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.64 °	[M+H] ⁺ =426.15
62	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (d, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -77.81 °	[M+H] ⁺ =355.15
64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.43-8.23 (m, 2H), 7.80-7.56 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 4.54-4.41 (d, 1H), 3.99-3.74 (m, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =407.30
65	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.79 (t, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.31 °	[M+H] ⁺ =393.05

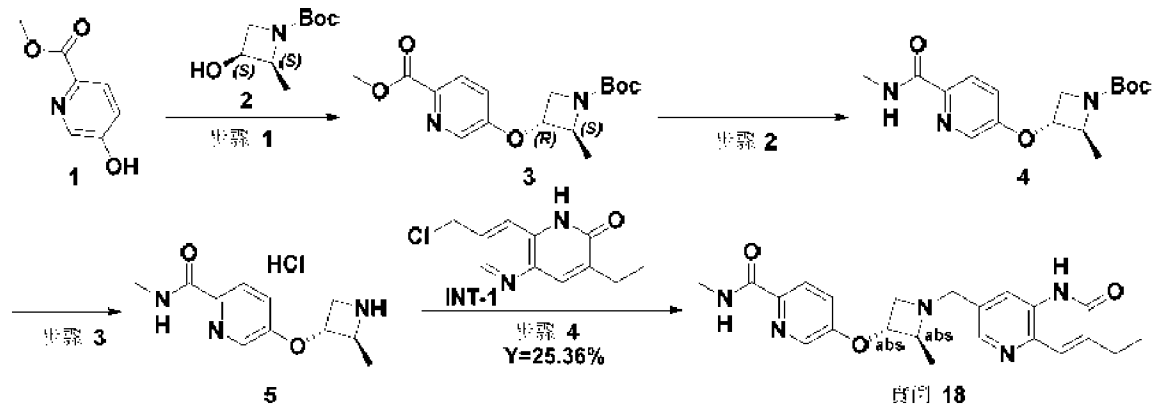
Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
67	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.62 (q, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.39 (q, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.79 (t, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.10 (t, 3H) °	[M-H] ⁻ =420.05
68	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.21-1.16(m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -105.92 °	[M+H] ⁺ =393.05
70	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.79 (d, 3H), 1.22 (d, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -119.33 °	[M+H] ⁺ =430.20
71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.61 (q, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.55 (q, 2H), 1.22-1.15 (m, 6H), 0.70-0.60 (m, 4H) °	[M+H] ⁺ =436.25
74	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.13 (d, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H), 0.74 (q, 2H), 0.60 (q, 2H) °	[M+H] ⁺ =434.25
77	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.62 (q, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.80 (dd, 4H), 1.21 (d, 3H) °	[M+H] ⁺ =414.10
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.75 (q, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.45 (p, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.54 (dd, 2H), 1.25-1.14 (m, 6H), 0.68 (d, 4H) °	[M+H] ⁺ =459.10
80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.95-2.85(m, 4H), 2.83-2.79(m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.21 (d, 3H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -82.21, -97.78 °	[M+H] ⁺ =470.10
81	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.85 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.62 (q, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.20 (d, 3H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -167.17 °	[M+H] ⁺ =452.20
82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.44-5.22 (m, 1H), 4.62 (q, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.37 (t, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.14 (d, 3H), 1.20 (d, 3H) °	[M+H] ⁺ =452.20
84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.70-0.61 (m, 4H) °	[M+H] ⁺ =446.20

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
85	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (q, 1H), 4.43 (p, 1H), 3.92 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.23-2.06 (m, 7H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.1 Hz, 3H) °	[M+H] ⁺ =434.25
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.94 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -131.08, -131.64, -143.89, -144.45 °	[M+H] ⁺ =456.10
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.94 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -131.09, -131.64, -143.88, -144.44 °	[M+H] ⁺ =456.20
91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.69 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.35(m, 1H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.10 °	[M+H] ⁺ =412.20
92	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.17-6.80 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.42 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.82 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.14-2.50 (m, 4H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -119.33 °	[M+H] ⁺ =470.10
93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.57 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 6H), 1.27-1.14 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.10 °	[M+H] ⁺ =426.20
94	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.80-0.42 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.10 °	[M+H] ⁺ =438.15
95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.94-2.74 (m, 4H), 1.36-1.05 (m, 6H), 0.69-0.61 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.09 °	[M+H] ⁺ =452.15

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
97	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.12-1.02 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.11 °	[M+H] ⁺ =438.20
98	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.46 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.94-3.66 (m, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.70, -136.08 °	[M+H] ⁺ =430.15
100	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93-3.67 (m, 3H), 3.40 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 6H), 1.24-1.19 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.70, -136.09 °	[M+H] ⁺ =444.15
101	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 6H), 0.66-0.64 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.59, -136.08 °	[M+H] ⁺ =470.15
102	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.56 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.67 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -130.04, -139.93 °	[M+H] ⁺ =430.15
103	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (brs, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H), 0.85-0.83 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.59, -136.10 °	[M+H] ⁺ =456.20
104	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.63 (q, 1H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 6H), 0.75-0.57 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.59 °	[M+H] ⁺ =452.20
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.46 (brs, 1H), 8.49-8.42 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.69-0.61 (m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.595 °	[M+H] ⁺ =458.15
107	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 6H), 1.25-1.19 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -129.927, -129.975, -139.922, -139.970	[M+H] ⁺ =444.10

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
108	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.57 (q, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.58 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.7 Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -127.13, -140.00 °	[M+H] ⁺ = 443.2
109	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.56 (q, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 13.0, 1.6 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.56 °	[M+H] ⁺ = 425.10
111	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 2.91-2.70 (m, 6H), 1.22 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.71, -136.14 °	[M+H] ⁺ = 446.1
112	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 4H), 1.27-1.13 (m, 6H), 0.71-0.59(m, 4H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -84.59, -136.14 °	[M+H] ⁺ = 472.2

實例18



步驟1：製備5-[(2S,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡丁啉-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯：

【0217】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(0.35 g，2.28 mmol，1.00 equiv.)、(2S,3S)-3-羥基-2-甲基吡丁啉-1-甲酸第三丁酯(0.43 g，2.28 mmol，1.00 equiv.)及PPh₃ (1.20 g，4.57 mmol，2.00 equiv.)之溶液中逐滴添加含DBAD (1.05 g，4.57 mmol，2.00 equiv.)之甲苯(5 mL)。將所得混合物在80℃下攪拌2

小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，以得到5-{[(2S,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(2.00 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 323.1$ 。

步驟2：製備(2S,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0218】在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (2 mL)中之5-{[(2S,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，粗製物)及甲胺(2 mL，25至30重量%含於水中)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到呈棕色油之(2S,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 322.1$ 。

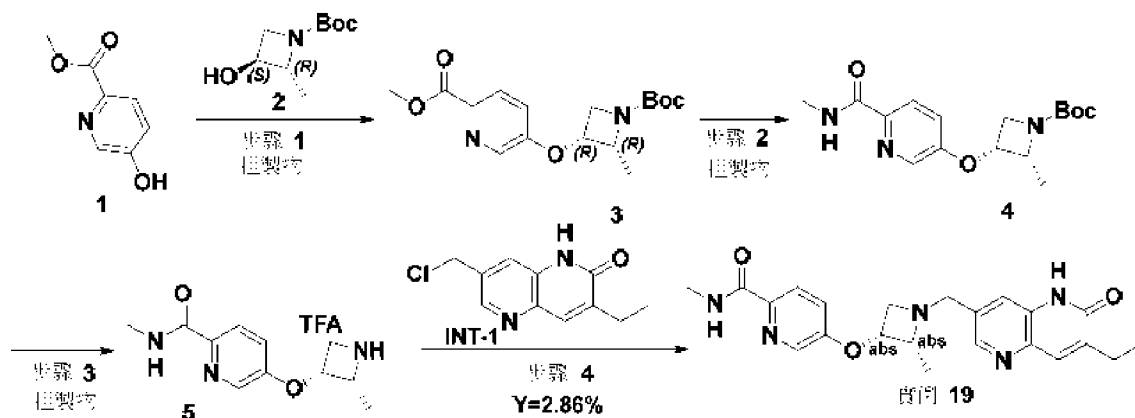
步驟3：製備N-甲基-5-{[(2S,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

【0219】在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於含HCl (氣體)之1,4-二噁烷(4 mL，4M)中之(2S,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，粗製物)之溶液攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由添加EtOAc沉澱產物。藉由過濾收集沉澱之固體及用PE (3 x 10 mL)洗滌，以得到N-m甲基-5-{[(2S,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(200 mg，67.95%，3個步驟)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 222.2$ 。

步驟4：製備5-[(2S,3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0220】在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL)中之N-甲基-5-[(2S,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基} 吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(200 mg，0.90 mmol，1.10 equiv.)及DIEA (531 mg，4.11 mmol，5.00 equiv.)之溶液中添加KI (27 mg，0.16 mmol，0.20 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(157 mg，0.82 mmol，1.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到5-[(2S,3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(73.6 mg，25.36%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 408.2$ 。旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0.5$, MeOH): $+8^\circ$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.62 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 6H)。

實例19



步驟1：製備5-[(2R,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧

基}吡啶-2-甲酸甲酯：

【0221】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (5 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(245 mg, 1.60 mmol, 1.00 equiv.)及(2R,3S)-3-羥基-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.60 mmol, 1.00 equiv.)及Ph₃P (840 mg, 3.20 mmol, 2.00 equiv.)之溶液中逐滴添加含DBAD (738 mg, 3.20 mmol, 2.00 equiv.)之THF (2 mL)。將所得混合物在0°C下攪拌1小時。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (50 mL x 3)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，以得到成灰色油之5-{[(2R,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.6 g, 含有Ph₃PO)。將所得混合物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 323.2。

步驟2：製備(2R,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0222】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeOH (4 mL)中之5-{[(2R,3R)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(1.60 g, 4.96 mmol, 1.00 equiv.)及甲胺(4 mL, 25至30重量%含於水中)之溶液攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到呈灰色油之(2R,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.53 g, 含有Ph₃PO)。將粗產物直接用於下個步驟。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 322.2

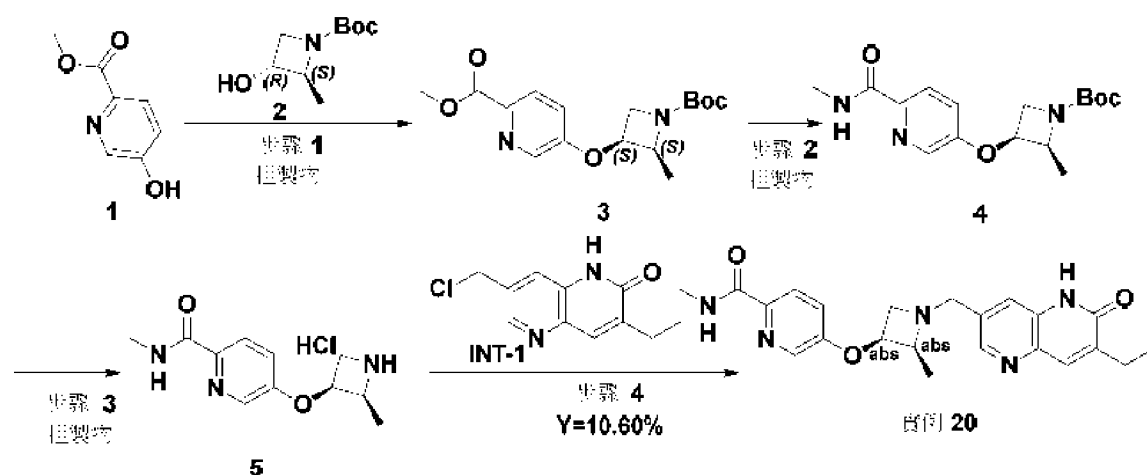
步驟3：製備N-甲基-5-{[(2R,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺TFA鹽：

【0223】在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於DCM (3 mL)中之(2R,3R)-2-甲基-3-{[6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.53 g，含有Ph₃PO)及TFA(3 mL)之溶液攪拌30分鐘。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由過濾收集沉澱之固體及用乙醚(3 x 10 mL)洗滌，以得到N-甲基-5-{[(2R,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(810 mg，含有Ph₃PO)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 222.1。

步驟4：製備5-{[(2R,3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0224】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之N-甲基-5-{[(2R,3R)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(546 mg，2.47 mmol，1.10 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(500 mg，2.24 mmol，1.00 equiv.)之溶液中添加KI (74 mg，0.45 mmol，0.20 equiv.)及DIEA (1.45 g，11.22 mmol，5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-{[(2R,3R)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(26.2 mg，2.86%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 408.20。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.76 (q, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.04 (d, 3H)。

實例20



步驟1：製備5-(((2S,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯：

【0225】在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲基苯(10 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(400 mg，2.61 mmol，1.00 equiv.)及(2S,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(489 mg，2.61 mmol，1.00 equiv.)及PPh₃ (1.40 g，5.22 mmol，2.00 equiv.)之混合物中逐滴添加DBAD (1.20 g，5.22 mmol，2.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物(3.6 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =323.1。

步驟2：製備(2S,3S)-2-甲基-3-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0226】在室溫下，向經攪拌之含於MeOH (10 mL)中之5-(((2S,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯(3.6 g，粗製物)之溶液中添加CH₃NH₂ (10 mL，25至30重量%含於水中)。將

所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用飽和NH₄Cl (100 mL)稀釋。將所得混合物用DCM (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物(3.5 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 322.2

步驟3：製備N-甲基-5-(((2S,3S)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲醯胺HCl鹽：

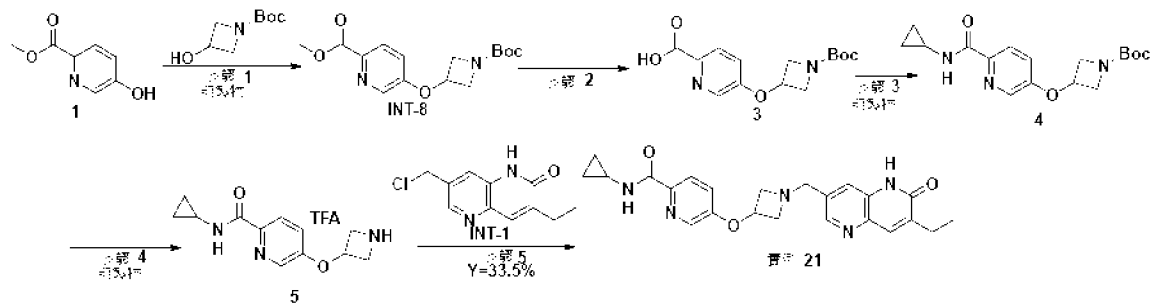
【0227】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (10 mL)中之(2S,3S)-2-甲基-3-((6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.5 g，粗製物)之溶液中逐滴添加含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(10 mL，4 M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮及藉由用乙酸乙酯(20 mL)研磨而純化，以得到粗產物(1.6 g，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 222.0

步驟4：製備5-(((2S,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺：

【0228】 在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL)中之N-甲基-5-(((2S,3S)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲醯胺(298 mg，假設100%產率，1.35 mmol，2.00 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg，0.67 mmol，1.00 equiv.)之混合物中添加KI (22 mg，0.14 mmol，0.20 equiv.)及DIEA (435 mg，3.37 mmol，5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物

冷卻降至室溫。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化。將純溶離份濃縮及凍乾，以得到5-(((2S,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺(29.1 mg，10.60%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =408.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.34(s, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.56 (d, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.04 (d, 3H)。

實例21



步驟1：製備5-[[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯：

【0229】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於甲苯(80 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(5.00 g，32.65 mmol，1.00 equiv.)、PPh₃ (17.13 g，65.30 mmol，2.00 equiv.)及3-羥基吡啶-1-甲酸第三丁酯(5.66 g，32.65 mmol，1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加含DBAD (15.04 g，65.30 mmol，2.00 equiv.)之甲苯(40 mL)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。所需產物可藉由LCMS檢測。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物倒入水(400 mL)中，用EtOAc (3 x 200 mL)萃

取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到呈灰色油之5-{[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(45 g，粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.1$

步驟2：製備5-{[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸：

【0230】在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於THF (40 mL)及 H_2O (10 mL)中之5-{[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(9.00 g，8.76 mmol，1.00 equiv.，假設30%產率)及LiOH (0.84 g，35.03 mmol，4.00 equiv.)之混合物攪拌3小時。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物倒入水(200 mL)中，用EtOAc (1 x 200 mL)萃取。將水層用HCl (水溶液)酸化至pH 4至6。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到5-{[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸(2.3 g，89.25%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.1$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.92 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.41-4.28 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

步驟3：製備3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0231】在室溫下，向經攪拌之含於DCM (15 mL)中之5-{[1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸(500 mg，1.70 mmol，1.00 equiv.)及DIEA (1.10 g，8.50 mmol，5.00 equiv.)之混合物中添加胺基環丙烷(107 mg，1.87 mmol，1.10 equiv.)及T3P (4.32 g，6.80 mmol，

4.00 equiv.，50重量%含於EA中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物倒入水(150 mL)中，及用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(780 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 334.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.34 (dd, 2H), 3.84 (dd, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.78-0.61 (m, 4H)。

步驟4：製備5-(吡啶-3-基氧基)-N-環丙基吡啶-2-甲醯胺TFA鹽：

【0232】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於DCM (20 mL)中之3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}吡啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.10 mmol，1.00 equiv.)及TFA (7.20 g，63.00 mmol，30.00 equiv.)之溶液攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到呈棕色粗製油之5-(吡啶-3-基氧基)-N-環丙基吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(1.2 g，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 234.2

步驟5：製備N-環丙基-5-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)吡啶-2-甲醯胺：

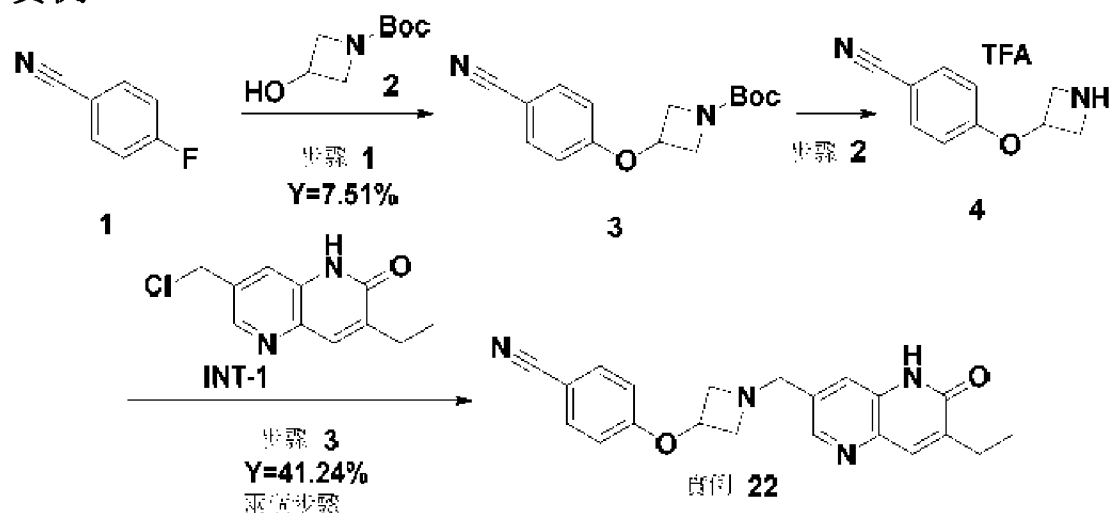
【0233】 向含於MeCN (2 mL)中之5-(吡啶-3-基氧基)-N-環丙基吡啶-2-甲醯胺TFA鹽(300 mg，粗製物)及DIEA (871 mg，6.74 mmol，10.00 equiv.)之溶液中添加7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg，0.67 mmol，1.00 equiv.)及KI (22 mg，0.14 mmol，0.20 equiv.)。將混合物在50°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。於冷

卻至rt後，將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由逆相複合型急驟純化，將純溶離份濃縮，然後凍乾，以得到N-環丙基-5-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5- 萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)吡啶-2-甲醯胺(96.2 mg，33.50%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 420.3。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.02 (p, 1H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.87 (td, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.68-0.65 (m, 4H)。

【0234】 使用與實例21所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
30	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.23(d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 5H), 1.21 (t, 3H)。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.65。	[M+H] ⁺ =412.05
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.05-3.71 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.17 (dd, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.10 (t, 3H)。	[M+H] ⁺ =394.15
57	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 3.78 (dd, 4H), 3.19 -3.14 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.13 (d, 3H), 0.74-0.56 (m, 4H)。	[M+H] ⁺ =406.15
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.30 (td, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.55 (td, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.10 (t, 3H)。	[M+H] ⁺ =408.20
117	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70-0.65 (m, 4H)。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -135.97	[M+H] ⁺ =438.20
118	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.73-0.58 (m, 4H)。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -136.40。	[M+H] ⁺ =437.15

實例22



步驟1：製備3-(4-氰基苯氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0235】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (20 mL) 中之4-氟-苯甲腈(1.00 g, 8.26 mmol, 1.00 equiv.)及3-羥基吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.15 g, 12.39 mmol, 1.50 equiv.)之溶液中添加 K_2CO_3 (3.42 g, 24.77 mmol, 3.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。在室溫下，將反應倒入水(80 mL)中。將所得混合物用EtOAc (3 x 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，將濾液在減壓下濃縮，以得到3-(4-氰基苯氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(170 mg, 7.51%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M-tBu+ACN]^+ = 260.0$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.84-7.75 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.49-4.24 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

步驟2：製備4-(吡啶-3-基氧基)苯甲腈，TFA鹽：

【0236】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (3 mL) 中之3-(4-氰基苯氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(160 mg, 0.58 mmol, 1.00

equiv.)之溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到呈棕色油之4-(吡啶-3-基氧基)苯甲腈，TFA鹽(232 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 175.0$

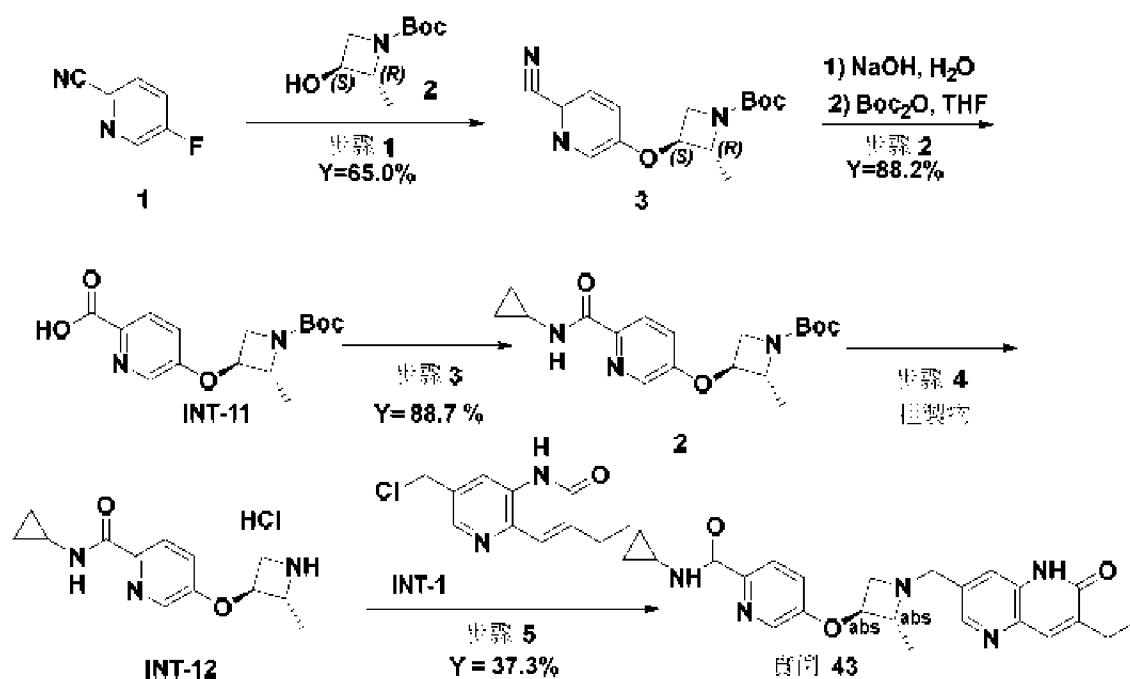
步驟3：製備4-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)苯甲腈：

【0237】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之4-(吡啶-3-基氧基)苯甲腈(221 mg，0.58 mmol，1.00 equiv.，46重量%)及DIEA (377 mg，2.92 mmol，5.00 equiv.)之溶液中添加7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(130 mg，0.58 mmol，1.00 equiv.)及KI (4 mg，0.02 mmol，0.04 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物倒入水(60 mL)中。將所得混合物用EtOAc (3 x 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(200 mg)藉由製備型HPLC純化，將純溶離份在減壓下濃縮，然後凍乾，以得到4-({1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-3-基}氧基)苯甲腈(86.7 mg，41.24%，兩個步驟)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 361.10$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.82-7.66 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 4H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。

使用與實例22所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
23	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.36 (dd, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.15-4.96 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H) °	[M+H] ⁺ =374.3
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.84-2.69 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.18 (t, 3H) °	[M+H] ⁺ =362.1
34	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.87 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =376.05
36	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =376.1
37	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.40-8.39 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.20 (d, 3H) °	[M+H] ⁺ =362.00
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.84 –7.72 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.55 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.13 (d, 3H), 1.19 (d, 3H) °	[M+H] ⁺ =361.20
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.55 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.33-1.03 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =375.20
69	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 6H) ° ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -132.07 °	[M+H] ⁺ =393.05
72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>) δ 11.87 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 6H) °	[M+H] ⁺ =400.20
78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.67 (q, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.40 (q, 1H), 2.80 (t, 1H), 1.20 (d, 3H) °	[M-H] ⁻ =380.10

實例43



步驟1：製備(2R,3S)-3-((6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基吡丁啉-1-甲酸第三丁酯：

【0238】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (30 mL)中之NaH (1.49 g, 37.37 mmol, 1.20 equiv., 60%含有油中)之混合物中逐滴添加含(2R,3S)-3-羥基-2-甲基吡丁啉-1-甲酸第三丁酯(6.99 g, 37.35 mmol, 1.20 equiv.)之THF (30 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。在0℃下歷時15分鐘向以上混合物中逐滴添加含5-氟吡啶-2-甲腈(3.8 g, 31.12 mmol, 1.00 equiv.)之THF (30 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。藉由在0℃下添加水(10 mL)來中止反應。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3S)-3-((6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2-甲基吡丁啉-1-甲酸第三丁酯(6.24 g, 65.0%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H-tBu]⁺ = 234.1。

步驟2：製備5-(((2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡丁啉-3-基)氧

基)吡啶甲酸：

【0239】 在室溫下，向經攪拌之含於水(40 mL)中之(2R,3S)-3-[(6-氰基吡啶-3-基)氧基]-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(6.6 g，22.81 mmol，1.00 equiv.)之混合物中分部分添加NaOH (20 mL，2N含於水中)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由TLC監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。在0°C下歷時10分鐘向以上混合物中分部分添加THF (40 mL)及Boc₂O (9.96 g，45.62 mmol，2.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下再攪拌6小時。藉由LCMS監測反應。將混合物用檸檬酸酸化至pH 3至4。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-(((2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲酸(6.2 g，88.2 %)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 309.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

步驟3：製備(2R,3S)-3-[[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基]-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0240】 在0°C下，向經攪拌之含於DCM (5 mL)中之5-[[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸(600 mg，1.95 mmol，1.00 equiv.)及HATU (1.11 g，2.92 mmol，1.50 equiv.)及DIEA (503 mg，3.89 mmol，2.00 equiv.)之溶液中添加胺基環丙烷(133 mg，2.33 mmol，1.20 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1.5小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋。將

所得混合物用水(3 x 20 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3S)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 88.7%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 348.1

步驟4：製備N-環丙基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽：

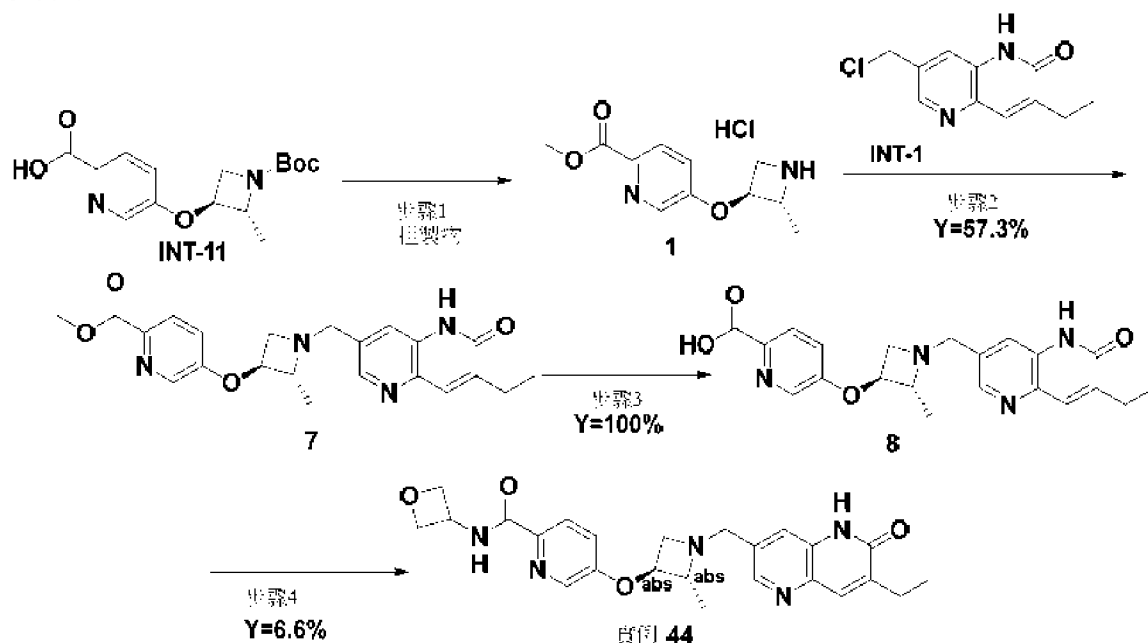
【0241】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (3 mL)中之(2R,3S)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)吡啶-3-基]氧基}-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.44 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL, 4 mol/L)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用Et₂O (2 X 10 mL)研磨而純化。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到N-環丙基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(400 mg, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 248.2。

步驟5：製備N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺：

【0242】 在室溫下，向經攪拌之含於CH₃CN (8 mL)中之N-環丙基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺HCl鹽(200 mg, 粗製物)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg, 0.67 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加KI (56 mg, 0.34 mmol, 0.5 equiv.)及DIEA (697 mg, 5.39 mmol, 8 equiv.)。將所得混合物在60°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化。之後，將殘留

物藉由逆相複合型急驟層析法純化，將純溶離份在真空下濃縮，以得到N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(109.3 mg, 37.3%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M-H]^+ = 434.25$ ，旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.25, DCM/MeOH=10/1): -12°; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.22-8.21 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.58 (d, 1H), 7.45-7.42 (dd, 1H), 4.64-4.58 (q, 1H), 3.94-3.90 (d, 1H), 3.83-3.79 (t, 1H), 3.66-3.62 (d, 1H), 3.39-3.34 (q, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 6H), 0.71-0.60 (m, 4H)。

實例44



步驟1：製備5-(((2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯HCl鹽：

【0243】在室溫下，向經攪拌之含於MeOH (10 mL)中之3-{[6-(二羥基甲基)吡啶-3-基]氧基}-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.90 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加SOCl₂ (1.13 g, 9.48 mmol，

5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在真空下濃縮及將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 223.2$ 。

步驟2：製備5-(((2R,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲酸甲酯：

【0244】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₃CN (5 mL)中之5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(380 mg, 1.71 mmol, 1.00 equiv.)、KI (28 mg, 0.17 mmol, 0.10 equiv.)及7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(456 mg, 2.05 mmol, 1.20 equiv.)之混合物中添加DIEA (884 mg, 6.84 mmol, 4.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用水(40 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到呈棕色油之5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(400 mg, 57.3%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 409.2$

步驟3：製備5-(((2R,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)吡啶甲酸：

【0245】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeOH (3 mL)中之5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 0.73 mmol, 1.00 equiv.)之溶

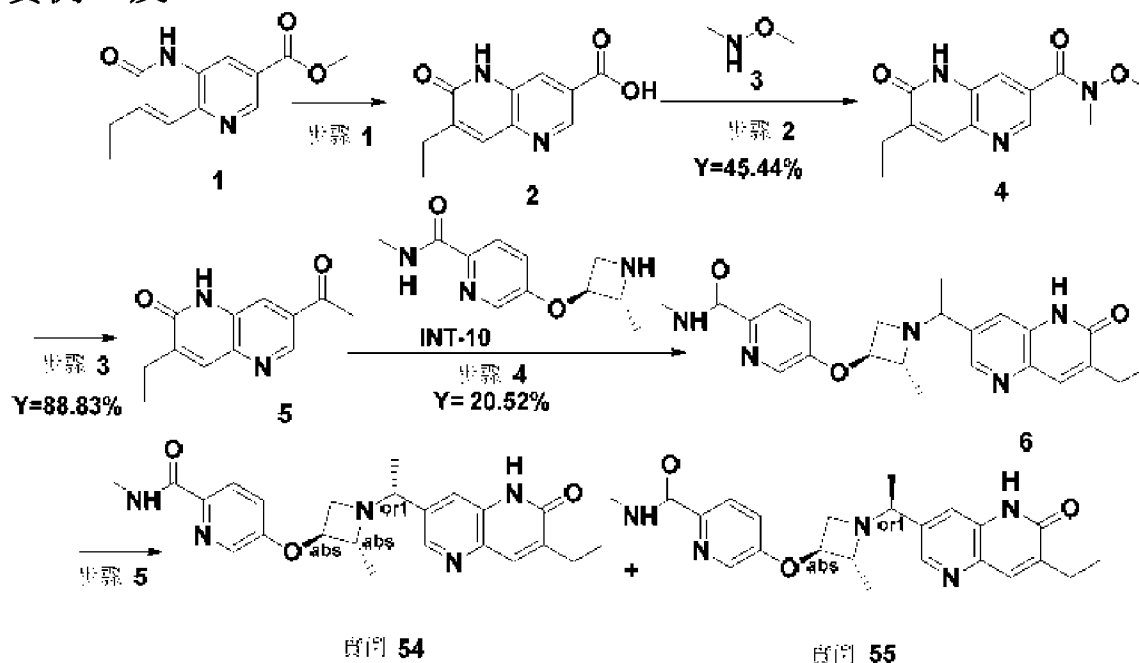
液中分部分添加NaOH (水溶液, 3 mL, 2N含於H₂O中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將水層用CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)萃取。將混合物用HCl (水溶液)酸化至pH 6至7。將水層在真空下濃縮。將殘留物藉由用MeOH (40 mL)研磨而純化。將所得混合物過濾, 將濾餅用MeOH (1 x 20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=395.2。

步驟4: 製備5-(((2R,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶甲醯胺:

【0246】在室溫下, 在氮氣氛圍下, 向經攪拌之含於DMF (5 mL)中之5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲酸(200 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv.)、DIEA (262 mg, 2.03 mmol, 4.00 equiv.)及氧雜環丁烷-3-胺(45 mg, 0.61 mmol, 1.20 equiv.)之混合物中分部分添加HATU (289 mg, 0.76 mmol, 1.50 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(30 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(1 x 30 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後, 將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(130 mg)藉由製備型HPLC純化, 以得到5-(((2R,3S)-1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶甲醯胺(15.6 mg, 6.6%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=450.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H),

5.01 (q, 1H), 4.75-4.61 (m, 5H), 3.93 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.65 (d, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.57 (d, 2H), 1.24-1.14 (m, 6H)。

實例54及55



步驟1：製備7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸：

【0247】 在室溫下，向含於MeOH (15 mL)及H₂O (3 mL)中之7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸甲酯(1.15 g，4.95 mmol，1.00 equiv.)之溶液中分部分添加NaOH (0.59 g，14.86 mmol，3.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(10 mL)稀釋。將殘留物用6N HCl (水溶液)酸化至pH 4。將所得混合物過濾，將固體在減壓下濃縮，以得到7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸(800.0 mg，粗製物)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 218.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.43 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)。

步驟2：製備7-乙基-N-甲氧基-N-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酰胺：

【0248】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向含於DMF (8 mL)中之7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸(800 mg，粗製物)及N,O-二甲基羥胺(336 mg，5.50 mmol，1.50 equiv.)之溶液中分部分添加EDCI (2.10 g，11.00 mmol，3.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(20 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 25 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-乙基-N-甲氧基-N-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲醯胺(540 mg，45.44%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 262.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.57 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。

步驟3：製備7-乙醯基-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0249】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向含於THF (5 mL)中之7-乙基-N-甲氧基-N-甲基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲醯胺(540 mg，2.07 mmol，1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加CH₃MgBr (1.4 mL，4.13 mmol，2.00 equiv.，3M含於THF中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1.5小時。藉由LCMS監測反應。將反應在0°C下用水中止。將所得混合物用水(15 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-乙醯基-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(397 mg，88.83%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 217.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.98 (s, 1H),

8.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。

步驟4：製備5-([(2R,3S)-1-[1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0250】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於DCM (5 mL)中之7-乙醯基-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(400 mg，1.85 mmol，1.00 equiv.)及N-甲基-5-([(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)吡啶-2-甲醯胺(614 mg，2.78 mmol，1.50 equiv.)之混合物攪拌15分鐘。將所得混合物在減壓下濃縮。向以上混合物中添加肆(丙-2-基氧基)鈦(1.58 g，5.55 mmol，3.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌4小時。將殘留物溶解於EtOH (10 mL)中。向以上混合物中添加NaBH₃CN (233 mg，3.70 mmol，2.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌4小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由在室溫下添加水(20 mL)中止反應。將所得混合物過濾，將濾餅用CH₂Cl₂/MeOH=1:1 (3 x 40 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(350 mg)藉由製備型HPLC純化，以得到5-([(2R,3S)-1-[1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(160 mg，20.52%)。

步驟5：製備5-([(2R,3S)-1-[(1R)-1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺及5-([(2R,3S)-1-[(1S)-1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0251】 將外消旋物5-([(2R,3S)-1-[1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(160 mg)藉由製備型對掌性HPLC分離，以得到5-([(2R,3S)-1-[(1R)-1-(7-乙基-6-

側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(66.6 mg , ee=100%)及5-{[(2R,3S)-1-[(1S)-1-(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)乙基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(48.6 mg , ee=100%)。

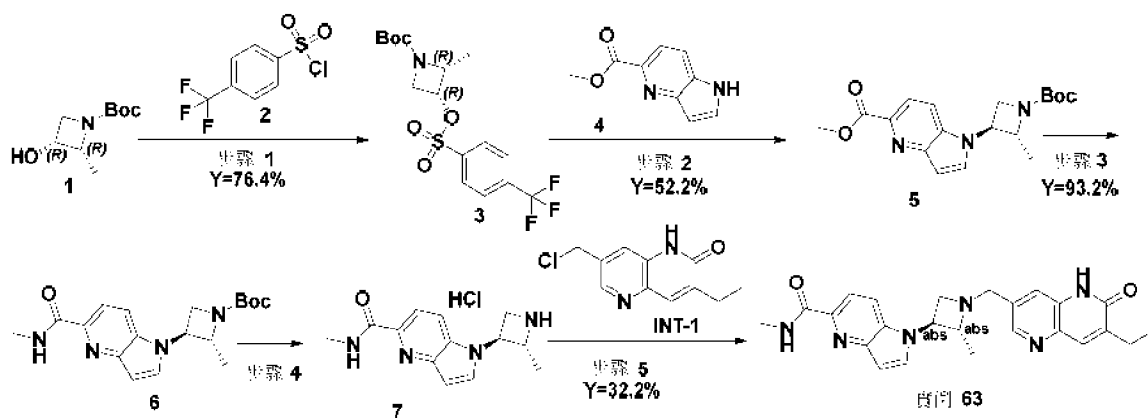
【0252】 實例54：LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 422.15 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.72-3.40 (m, 4H), 2.77 (d, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.17 (t, 3H)。

【0253】 實例55：LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 422.15 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.58 (q, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.55 (q, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.25 (t, 1H), 2.92-2.73 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.19 (q, 6H), 0.70 (d, 3H)。

【0254】 使用與實例54及55所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.42 (dd, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.27 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.13 (d, 3H), 1.22(d, 3H), 0.69 (d, 3H)。	[M+H] ⁺ =376.15
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.59 (q, 1H), 3.65 (q, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.48 (p, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.13 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.27 (d, 3H)。	[M+H] ⁺ =376.2

實例63



步驟1：製備(2R,3R)-2-甲基-3-{[4-(三氟甲基)苯磺醯基]氧基}吡啶啉-1-甲酸第三丁酯：

在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (20 mL)中之(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡啶啉-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.34 mmol, 1.00 equiv.)及Et₃N (1.62 g, 16.02 mmol, 3.00 equiv.)及DMAP (0.03 g, 0.26 mmol, 0.05 equiv.)之溶液中添加含4-(三氟甲基)苯磺醯氯(1.44 g, 5.87 mmol, 1.10 equiv.)之DCM(10 mL)。將所得混合物在0°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由TLC (PE/EA=2/1, KMnO₄)監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3R)-2-甲基-3-{[4-(三氟甲基)苯磺醯基]氧基}吡啶啉-1-甲酸第三丁酯(1.7 g, 76.4%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.08-8.04 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, 3H)。

步驟2：製備(2R,3S)-3-[5-(甲氧羰基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基吡啶啉-1-甲酸第三丁酯：

【0255】 在室溫下，向經攪拌之含於DMF (20 mL)中之(2R,3R)-2-甲基-3-{[4-(三氟甲基)苯磺醯基]氧基}吡啶啉-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 2.52 mmol, 1.00 equiv.)及1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(445 mg,

2.52 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中添加Cs₂CO₃ (1.65 g, 5.05 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在110°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用EtOAc (200 mL)稀釋。將所得混合物用H₂O (3 x 100 mL)洗滌。將有機層用鹽水 (50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3S)-3-[5-(甲氧羰基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg, 52.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 346.1

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.43 (s, 9H)。

步驟3：製備(2R,3S)-2-甲基-3-[5-(甲基胺甲醯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0256】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之(2R,3S)-3-[5-(甲氧羰基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(460 mg, 1.39 mmol, 1.00 equiv.)及ACN (3 mL)之溶液中逐滴添加含CH₃NH₂之水 (3 mL, 30重量%)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌6小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用飽和NH₄Cl (水溶液, 50 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在加壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3S)-2-甲基-3-[5-(甲基胺甲醯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 93.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 345.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.53-4.51(m, 1H), 4.27 (t, 1H), 4.14 (dd, 1H), 2.84 (d, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.43 (s, 9H)。

步驟4：製備N-甲基-1-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺鹽酸鹽：

【0257】 向(2R,3S)-2-甲基-3-[5-(甲基胺甲醯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 1.30 mmol, 1.00 equiv.)之經攪拌混合物中加入含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL, 4M/L含於二噁烷中)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用己烷/Et₂O=1:1 (50 mL)研磨而純化。將粗產物N-甲基-1-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(320 mg)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 245.1

步驟5：製備1-[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]-N-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺：

【0258】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於ACN (5 mL)中之7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(200 mg, 0.89 mmol, 1.00 equiv.)及N-甲基-1-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(241 mg, 假設100%產率, 0.98 mmol, 1.10 equiv.)及KI (29 mg, 0.18 mmol, 0.20 equiv.)之溶液中逐滴添加DIEA (580 mg, 4.49 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到粗產物。將殘留物溶

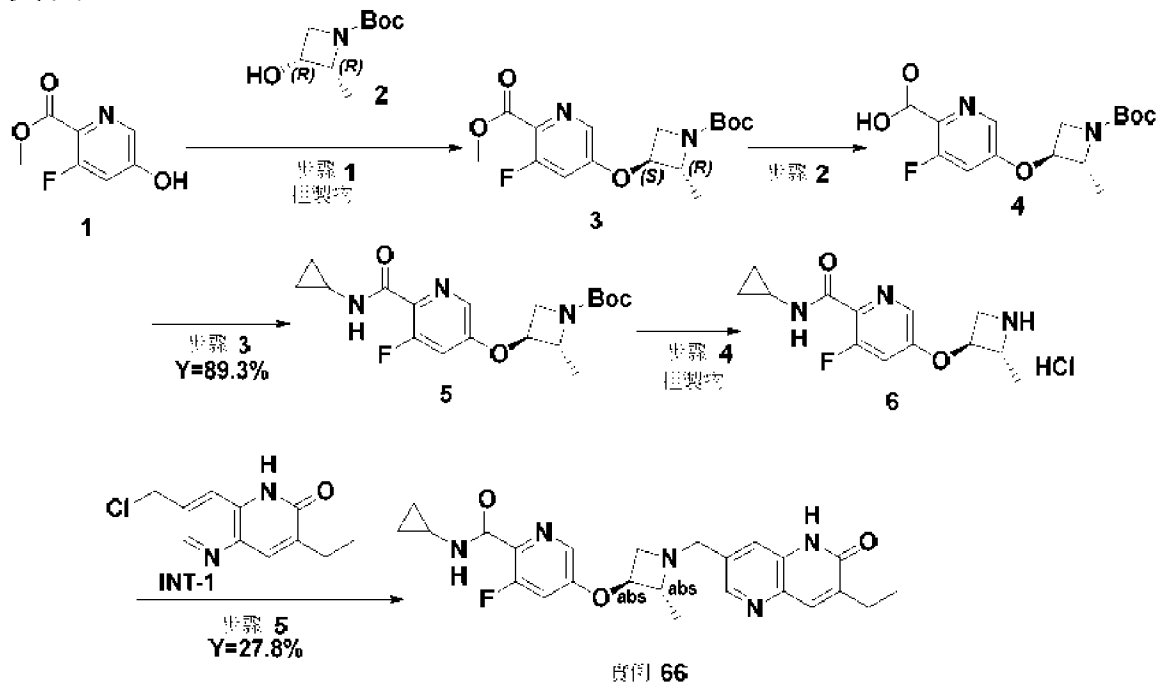
解於DMSO (3 mL)中。將殘留物藉由製備型HPLC純化。將純溶離份在真空下濃縮，然後凍乾，以得到1-[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]-N-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺 (126.2 mg，32.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 431.15。旋光度 [α]²⁵_D (c = 0.5, MeOH): -26.4°；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.2-1.16 (m, 6H)。

【0259】 使用與實例63所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
40	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 4H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)。	[M+H] ⁺ = 417.2
49	¹ H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.86-7.76 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.74-2.48 (m, 4H), 2.23-2.02 (m, 1H), 1.29 (t, 3H)。	[M+H] ⁺ = 431.25
83	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.04 (brs, 1H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 6H)。	[M+H] ⁺ = 399.20
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.65 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7.56 Hz, 2H), 1.21-1.17 (m, 6H), 0.72-0.66 (m, 4H)。	[M+H] ⁺ = 457.20
87	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H)。	[M+H] ⁺ = 443.20
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 9H)。	[M+H] ⁺ = 445.15

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
96	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ12.46 (s, 1H), 8.64 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.66 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。	[M+H] ⁺ =435.10

實例66



步驟1：製備5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡咯-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯：

【0260】 在0℃下，將含於PhMe (20 mL)中之3-氟-5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(500 mg，2.92 mmol，1.00 equiv.)、(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯-1-甲酸第三丁酯(547 mg，2.92 mmol，1.00 equiv.)及PPh₃ (1.53 g，5.84 mmol，2.00 equiv.)之溶液用含DBAD (1.35 g，5.84 mmol，2.00 equiv.)之PhCH₃ (5 mL)處理。將所得混合物在60℃下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用水(30 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 40 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。此得到呈黑色油之5-{[(2R,3S)-1-(第三丁

氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯(4.2 g, 粗製物)。將粗製所得混合物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 341.05$ 。

步驟2：製備5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸：

【0261】在0°C下，將含於THF (14 mL)中之5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯(4.00 g, 粗製物)之溶液用含NaOH (0.94 g, 23.50 mmol, 2.00 equiv.)之H₂O (7 mL)處理。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(40 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 70 mL)萃取。將水層用HCl (水溶液1 mol/L)酸化至pH 4。將所得混合物用EtOAc (3 x 70 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 60 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。此得到5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸(900 mg, 歷時兩個步驟94.2%)。

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 327.1$ 。

步驟3：製備(2R,3S)-3-[[6-(環丙基胺甲鹽基)-5-氟吡啶-3-基]氧基]-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0262】在室溫下，將含於DMF (10 mL)中之5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲酸(600 mg, 1.83 mmol, 1.00 equiv.)之溶液用HATU (1.05 g, 2.75 mmol, 1.50 equiv.)處理10分鐘，接著在室溫下添加胺基環丙烷(524 mg, 9.19 mmol, 5.00 equiv.)及DIEA (950. Mg, 7.35 mmol, 4.00 equiv.)。將所得混合物在室

溫下再攪拌1.5小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2R,3S)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 89.3%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =366.10。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (d,1H), 8.12 (dd,1H), 7.40 (dd,1H), 4.83- 4.78 (m,1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.64 (dd,1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.43 (d, 3H), 0.71- 0.65 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H)。

步驟4：製備N-環丙基-3-氟-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽：

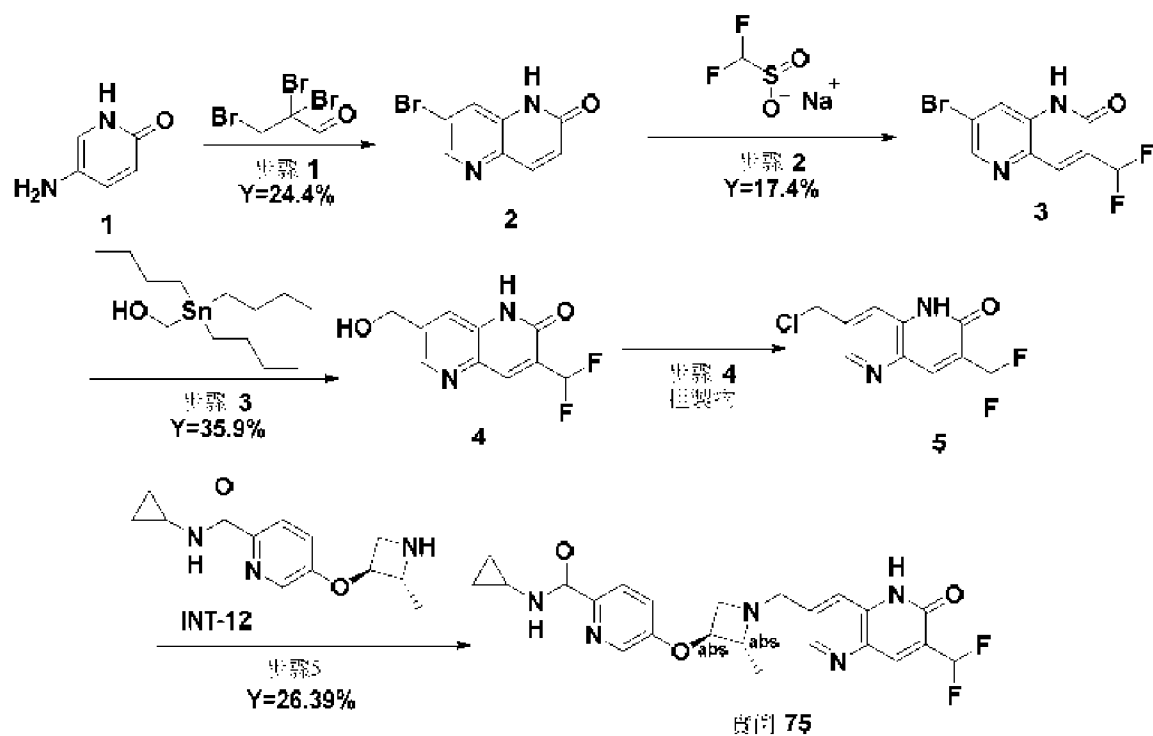
在0°C下，將含於EA (20 mL)中之(2R,3S)-3-{[6-(環丙基胺甲醯基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.64 mmol, 1.00 equiv.)之溶液用含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(10 mL, 4M)處理。將所得混合物在室溫下攪拌1.5小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到N-環丙基-3-氟-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(600 mg, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =266.05。

步驟5：製備N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲醯胺：

【0263】 在室溫下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL)中之N-環丙基-3-氟-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(285 mg, 假設100%產率, 1.07 mmol, 1.20 equiv.)及DIEA (464 mg, 3.59

mmol, 4.00 equiv.)之混合物中添加7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮 (200 mg, 0.89 mmol, 1.00 equiv.)及KI (29.82 mg, 0.18 mmol, 0.20 equiv.)。將所得混合物在80°C下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(30 mL)稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-3-氟吡啶-2-甲醯胺(112.9 mg, 27.8%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =452.20。旋光度[a]²⁵_D (c = 0.1, MeOH): -6.0°; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.86 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 4.64 (q, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.38 (t, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.61-0.56 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118.55。

實例75



步驟1：製備7-溴-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0264】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於AcOH (60 mL)中之5-胺基吡啶-2-醇(5.00 g, 45.41 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中添加2,2,3-三溴丙醛(13.38 g, 45.40 mmol, 1.00 equiv.)。將所得混合物在70°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用水(200 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-溴-1H-1,5-萘啶-2-酮(2.50 g, 24.4%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=225.00/227.00。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H)。

步驟2：製備7-溴-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0265】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (20

mL)及H₂O (6 mL)中之7-溴-1H-1,5-萘啶-2-酮(2.30 g, 10.22 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中添加二氟甲烷亞磺酸鈉(3.53 g, 20.44 mmol, 2.00 equiv., 80重量%)及過氧二硫酸鉀(11.05 g, 40.88 mmol, 4.00 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物過濾；將濾餅用DCM/MeOH (10:1) (3 x 100 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-溴-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(490 mg, 17.4%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 275.00/277.00。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17-6.76 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -119.76。

步驟3：製備3-(二氟甲基)-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0266】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於1,4-二噁烷(30 mL)中之7-溴-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(2.20 g, 7.99 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中添加(三丁基錫烷基)甲醇(2.83 g, 8.79 mmol, 1.10 equiv.)及第2代Xphos預觸媒(314 mg, 0.40 mmol, 0.05 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-(二氟甲基)-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(650 mg, 35.9%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 227.1。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18-6.78 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -119.24。

步驟4：製備7-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

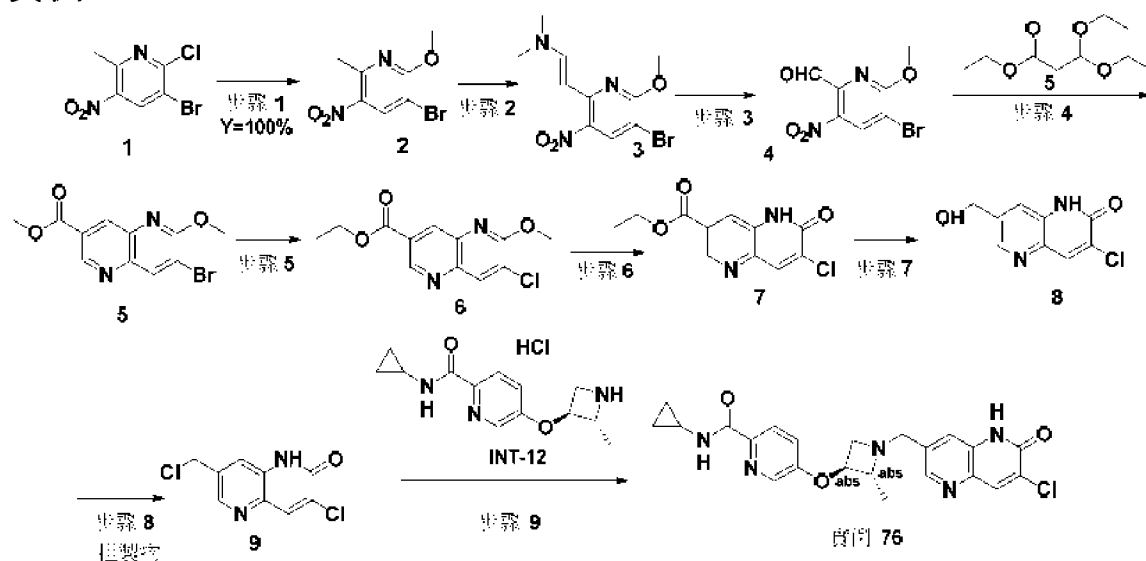
【0267】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (5 mL)中之3-(二氟甲基)-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(290 mg, 1.28 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加DMF (9 mg, 0.12 mmol, 0.10 equiv.)及SOCl₂ (0.93 mL, 12.82 mmol, 10.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到7-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(310 mg, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺=245.1。

步驟5：製備N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-{[7-(二氟甲基)-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基]甲基}-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺：

【0268】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於ACN (5 mL)中之7-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(110 mg, 0.45 mmol, 1.00 equiv.)、N-環丙基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(144 mg, 0.58 mmol, 1.30 equiv.)及KI (14 mg, 0.09 mmol, 0.20 equiv.)之溶液中逐滴添加DIEA (290 mg, 2.25 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在80℃下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將殘留物溶解於水(50 mL)中。將溶液用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到粗產物(90 mg)。將粗產物藉由製備型HPLC分離，以得到N-環丙基-5-{[(2R,3S)-1-{[7-(二氟甲基)-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基]甲基}-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺 (54.6 mg, 26.39%, 99.0% 純度, [α]_D²⁵= -9.800 (C=1, MeOH:DCM=1:1) 於 PHA 中 測試)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺

=456.15。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (s, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.72-4.51 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.73-0.55 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.30。

實例76



步驟1：製備3-溴-2-甲氧基-6-甲基-5-硝基吡啶：

【0269】 在 0°C 下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeOH (50 mL) 中之3-溴-2-氯-6-甲基-5-硝基吡啶(20.00 g, 79.54 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加NaOMe (15.76 g, 87.49 mmol, 1.10 equiv., 30重量%)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由TLC (PE:EA=1:1, R_f = 0.4)監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮及添加水 (100 mL)。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到3-溴-2-甲氧基-6-甲基-5-硝基吡啶(20 g, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70(s, 3H)。

**步驟2：製備(E)-2-(5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙
烯-1-胺：**

【0270】 將含於DMF-DMA (100 mL)及DMF (100 mL)中之3-溴-2-甲氧基-6-甲基-5-硝基吡啶(15.00 g, 60.72 mmol, 1.00 equiv.)之混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由TLC監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟3：製備5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶甲醛：

【0271】 在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (100 mL)及H₂O (100 mL)中之(E)-2-(5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙基]二甲胺(18.01 g, 粗製物)之混合物中分部分添加NaIO₄ (28.00 g, 131.07 mmol, 2.20 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由TLC監測反應。藉由在室溫下添加飽和連二亞硫酸鈉(水溶液) (100 mL)中止反應。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.10 (s, 3H)。

步驟4：製備7-溴-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯：

【0272】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於EtOH (100 mL)中之5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-甲醛(7.00 g, 粗製物)及3,3-二乙氧基丙酸乙酯(20.40 g, 107.27 mmol, 4.00 equiv.)之混合物中分部分添加SnCl₂ (26.25 g, 134.09 mmol, 5.00 equiv.)。將所得混合物在90°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室

溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗製混合物倒入飽和碳酸氫鈉(100 mL)中。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到粗產物。將粗產物藉由用己烷(50 mL)研磨而純化，以得到7-溴-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(3.50 g，歷經3個步驟18.5%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 311.0/313.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.39 (t 3H)。

步驟5：製備7-氯-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯：

【0273】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (10 mL)中之7-溴-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(1.20 g，3.85 mmol，1.00 equiv.)之混合物中添加CuCl (0.57 g，5.78 mmol，1.50 equiv.)。將所得混合物在120°C下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用EtOAc (20 mL)稀釋。將所得混合物用3 x 30 mL水(10% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-氯-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(800 mg，77.78%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 267.0$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.37 (t, 3H)。

步驟6：製備7-氯-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯：

【0274】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於 CH_3CN (8 mL)中之7-氯-6-甲氧基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(800 mg，3.00 mmol，1.00 equiv.)之混合物中添加TMSI (1.80 g，9.00 mmol，3.00 equiv.)。將所得混合物在50°C下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降

至室溫。將所得混合物用EtOAc (50 mL)稀釋。將水層用3 x 50 mL水 (10% Et₃N)洗滌。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-氯-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(740 mg，97.64%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =252.9。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ12.61 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.39 (q, 2H), 1.36 (t, 3H)。

步驟7：製備3-氯-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0275】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (6 mL)中之7-氯-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(740 mg，2.92 mmol，1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加LiAlH₄ (2.5 mL，5.85 mmol，2.00 equiv.)。將所得混合物在0℃下再攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將混合物用1 M HCl酸化至pH 5。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得3-氯-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(250 mg，40.53%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ =211.00。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ12.49 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.64 (d, 2H)。

步驟8：製備3-氯-7-(氯甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮：

【0276】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₂Cl₂ (5 mL)中之3-氯-7-(羥甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(250 mg，1.18 mmol，1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加SOCl₂ (423 mg，3.56 mmol，3.00 equiv.)及DMF (8 mg，0.11 mmol，0.10 equiv.)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。此得到3-氯-7-

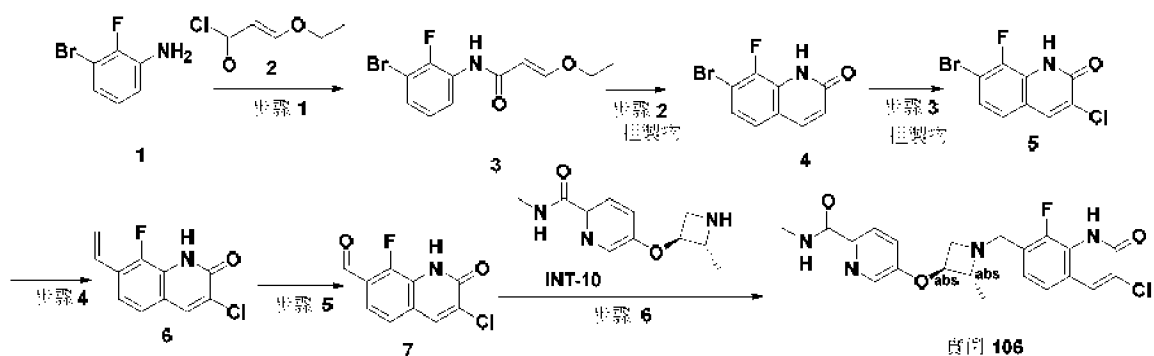
(氯甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(280 mg, 粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 228.95$ 。

步驟9：製備5-{[(2R,3S)-1-[(7-氯-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-環丙基吡啶-2-甲醯胺：

【0277】 在50°C下，在氮氣氛圍下，將含於ACN (3 mL)中之N-環丙基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(178 mg, 0.72 mmol, 1.10 equiv.)、3-氯-7-(氯甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(150 mg, 0.65 mmol, 1.00 equiv.)、KI (21 mg, 0.13 mmol, 0.20 equiv.)及DIEA (423 mg, 3.27 mmol, 5.00 equiv.)之混合物攪拌8小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物冷卻降至室溫及倒入50 mL水中。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以得到5-{[(2R,3S)-1-[(7-氯-6-側氧基-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-環丙基吡啶-2-甲醯胺(82.1 mg, 27.93%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 440.15$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.62 (q, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.40 (q, 1H), 2.93-2.74 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.76-0.57 (m, 4H)。

實例106



步驟1：製備(2E)-N-(3-溴-2-氟苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺：

【0278】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (300 mL)中之3-溴-2-氟苯胺(20.00 g，105.25 mmol，1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加吡啶(14.99 g，189.45 mmol，1.80 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌5分鐘。在室溫下，歷時5分鐘向以上混合物中逐滴添加(2E)-3-乙氧基丙-2-烯醯氯(21.24 g，157.88 mmol，1.50 equiv.)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物溶解於EtOAc (500 mL)中。將所得混合物用水(3 x 500 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到(2E)-N-(3-溴-2-氟苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺(24.6 g，81.1%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 288.0/290.0。

步驟2：製備7-溴-8-氟-1H-喹啉-2-酮：

【0279】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於H₂SO₄ (85 mL)中之(2E)-N-(3-溴-2-氟苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺(17.00 g，59.00 mmol，1.00 equiv.)之混合物攪拌3小時。將所得混合物逐滴添加至冰水(1L)中及攪拌1小時。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(3 x 200 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到7-溴-8-氟-1H-喹啉-2-酮(14.30 g，粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 242.0/244.0。

步驟3：製備7-溴-3-氯-8-氟-1H-喹啉-2-酮：

【0280】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₃COOH (50 mL)中之7-溴-8-氟-1H-喹啉-2-酮(3.00 g, 12.39 mmol, 1.00 equiv.)及NCS (2.65 g, 19.83 mmol, 1.60 equiv.)之混合物中逐滴添加2,2-二氯乙酸(0.32 g, 2.47 mmol, 0.20 equiv.)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到7-溴-3-氯-8-氟-1H-喹啉-2-酮(2.48 g, 粗製物)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 275.9/277.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H)。

步驟4：製備3-氯-7-乙基-8-氟-1H-喹啉-2-酮：

【0281】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於二噁烷(50 mL)中之7-溴-3-氯-8-氟-1H-喹啉-2-酮(2.48 g, 8.97 mmol, 1.00 equiv.)、CsF (4.09 g, 26.91 mmol, 3.00 equiv.)、Pd(dppf)Cl₂ (0.33 g, 0.44 mmol, 0.05 equiv.)及2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.38 g, 8.97 mmol, 1.00 equiv.)之混合物中逐滴添加H₂O (5 mL)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-氯-7-乙基-8-氟-1H-喹啉-2-酮(750 mg, 37.3%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 224.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 11.2, 1.0 Hz, 1H)。

步驟5：製備3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-甲醛：

【0282】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (15 mL) 中之3-氯-7-乙烯基-8-氟-1H-喹啉-2-酮(750 mg, 3.35 mmol, 1.00 equiv.)、 $K_2OsO_2(OH)_4$ (123 mg, 0.33 mmol, 0.10 equiv.)、 $NaIO_4$ (2.87 g, 13.41 mmol, 4.00 equiv.)及2,6-二甲基吡啶(718 mg, 6.70 mmol, 2.00 equiv.)之混合物中逐滴添加 H_2O (1.5 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-甲醛(630 mg, 83.2%)。LC-MS: (ES-H, m/z): $[M-H]^- = 224.1$ 。

步驟6：製備5-{[(2R,3S)-1-[(3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

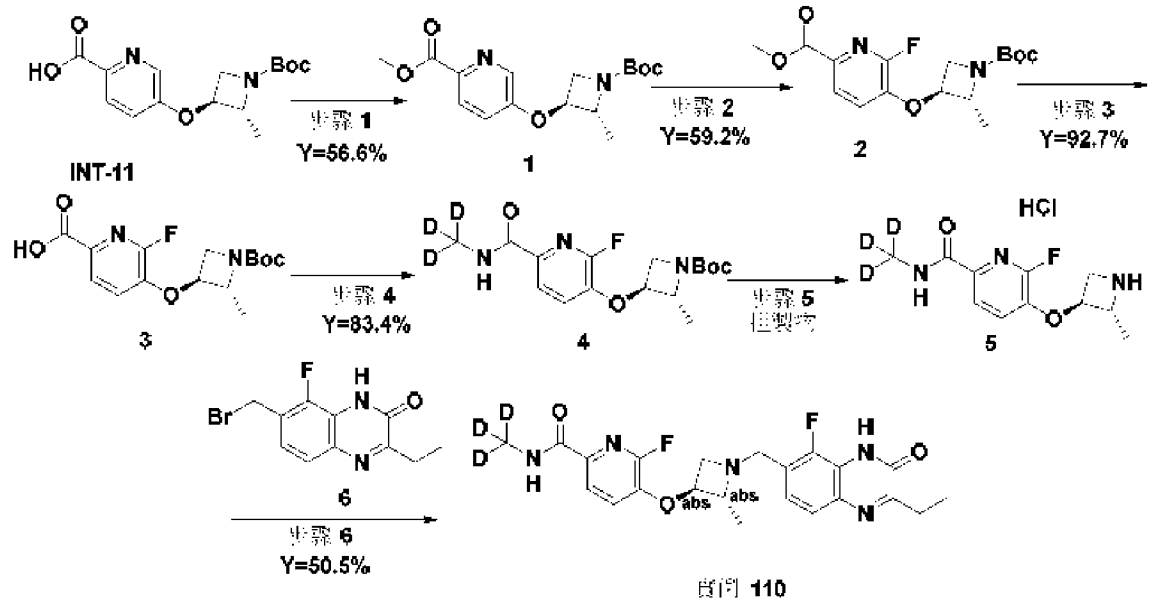
【0283】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於DCM (10 mL)中之3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-甲醛(100 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv.)及N-甲基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺(98 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv.)之混合物攪拌10分鐘。將所得混合物在減壓下濃縮。在室溫下，向以上混合物中添加 CH_3COOH (13 mg, 0.22 mmol, 0.50 equiv.)及EtOH (10 mL)。將所得混合物在50°C下在氮氣氛圍下再攪拌4小時。藉由LCMS監測反應。在室溫下，向以上混合物中添加 $NaBH_3CN$ (56 mg, 0.88 mmol, 2.00 equiv.)。將所得混合物在室溫下再攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。在0°C下利用水(3 mL)中止反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-{[(2R,3S)-1-[(3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(180 mg, 粗製物)。將粗產物藉由製備型HPLC純化，

以得到5-{[(2R,3S)-1-[(3-氯-8-氟-2-側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]-2-甲基吡
丁啉-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(97.2 mg , 50.8%)。LC-MS:
(ES+H, m/z): [M+H]⁺ =431.05。旋光度 [α]²⁵_D (c = 0.27, MeOH):
+38.5°; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.57 (q, *J* = 4.7
Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* =
8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H),
7.24 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m,
1H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.79
(dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz,
DMSO-*d*₆) δ -135.11。

【0284】 使用與實例106所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.36 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.86 (tt, <i>J</i> = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 4H)。 ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -135.12。	[M+H] ⁺ =457.05

實例110



步驟1：製備5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]-6-氟吡啶-2-甲酸甲酯：

【0285】 在0℃下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (10 mL) 中之5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸 (800 mg, 2.59 mmol, 1.00 equiv) 之混合物中添加DIEA (1.00 g, 10.38 mmol, 4.00 equiv) 及CH₃I (320 μL, 5.19 mmol, 2.00 equiv)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋及用鹽水(50 x 2 mL)洗滌。將有機層在真空下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]-6-氟吡啶-2-甲酸甲酯(500 mg, 56.6%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 323.1。

步驟2：製備5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]-6-氟吡啶-2-甲酸甲酯：

【0286】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (10 mL) 中之5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(400 mg, 1.24 mmol, 1.00 equiv) 之混合物中添加二氟銀(904 mg, 6.20 mmol, 5.00 equiv)。將所得混合物在40℃下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物過濾，將濾餅用CH₂Cl₂ (250 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-[[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基]-6-氟吡啶-2-甲酸甲酯(250 mg, 59.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 341.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.1, 8.2 Hz, 1H), 4.89-4.79 (m, 1H),

4.37-4.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -82.91。

步驟3：製備5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-6-氟吡啶-2-甲酸：

【0287】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (5 mL)中之5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-6-氟吡啶-2-甲酸甲酯(900 mg, 2.64 mmol, 1.00 equiv)之混合物中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (222 mg, 5.28 mmol, 2.00 equiv) (含於1 mL水中)。將所得混合物在50°C下在氮氣氛圍下攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將水層用HCl (aq. 1N)酸化至pH 3。將水層用EA (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以得到5-{[(2R,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-6-氟吡啶-2-甲酸(800 mg, 92.7%)。LC-MS: (ES-H, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 325.3$ 。

步驟4：製備(3S)-3-({2-氟-6-(甲基- d_3 胺甲鹽基)吡啶-3-基}氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯：

【0288】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之5-{[(2S,3S)-1-(第三丁氧羰基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-6-氟吡啶-2-甲酸(400 mg, 1.22 mmol, 1.00 equiv)及甲- d_3 -胺鹽酸鹽(259 mg, 3.67 mmol, 3.00 equiv)之混合物中添加DIEA (792 mg, 6.13 mmol, 5.00 equiv)及T3P (1 g, 3.67 mmol, 3.00 equiv, 50%含於 CH_2Cl_2 中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。

所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋及用鹽水(2 x 100 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由製備型TLC (PE / EA 1:1)純化，以得到(3S)-3-({2-氟-6-(甲基-d3胺甲醯基)吡啶-3-基}氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 83.4%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H-tBu]^+ = 287.1$ 。

步驟5：製備6-氟-N-甲基-d3-5-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽：

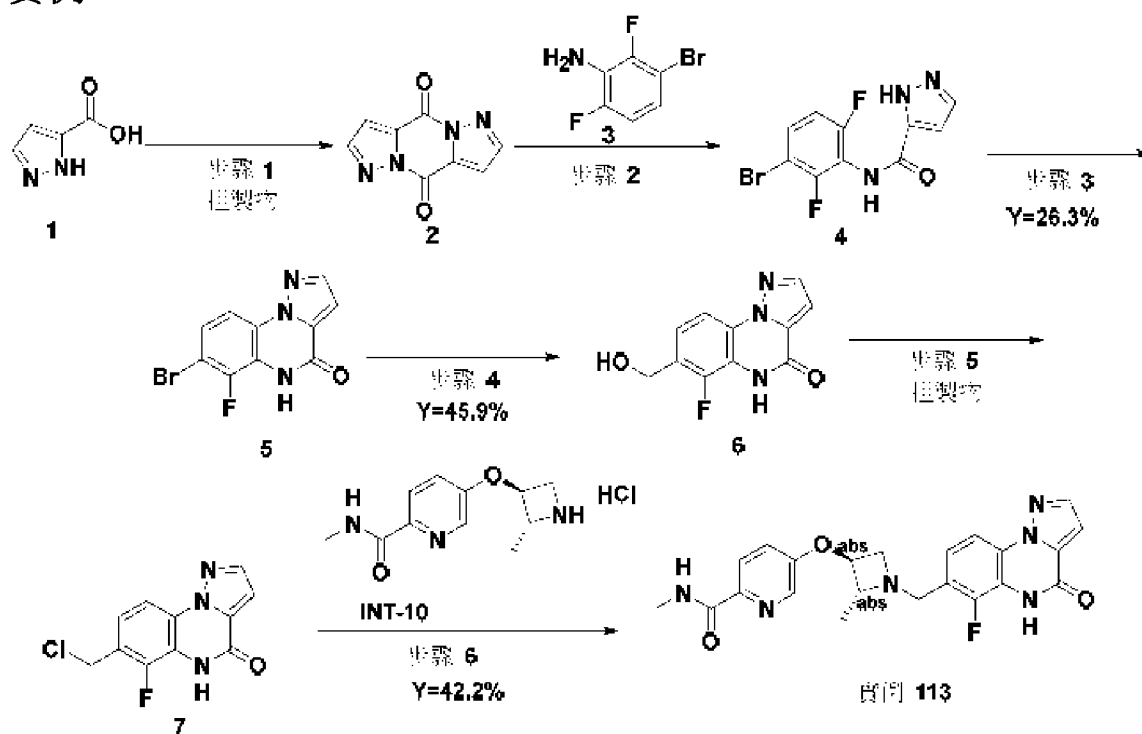
【0289】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於CH₂Cl₂ (5 mL)中之(3S)-3-({2-氟-6-[(2H3)甲基胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 1.02 mmol, 1.00 equiv)之混合物中添加含HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL, 4M含於二噁烷中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到6-氟-N-甲基-d3-5-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(300 mg, 粗製物)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 243.2$ 。

步驟6：製備5-[(2R,3S)-1-[(2-乙基-5-氟-3-側氧基-4H-喹噁啉-6-基)甲基]-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-6-氟-N-甲基-d3 吡啶-2-甲醯胺：

【0290】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之6-氟-N-甲基-d3-5-[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg, 0.71 mmol, 假設100%產率, 1.00 equiv)及7-(溴甲基)-3-乙基-8-氟-1H-喹噁啉-2-酮(204 mg, 0.71 mmol, 1.00 equiv)之混合物中添加KI (23 mg, 0.14 mmol, 0.20 equiv)及DIEA (463 mg, 3.59

mmol, 5.00 equiv)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物過濾，將濾餅用CH₂Cl₂/MeOH (10:1, 200 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(400 mg)藉由HP-急驟純化，將純分離份在真空下濃縮及凍乾，以得到5-{[(2R,3S)-1-[(2-乙基-5-氟-3-側氧基-4H-喹噁啉-6-基)甲基]-2-甲基吡丁啉-3-基]氧基}-6-氟-N-甲基-d3吡啶-2-甲醯胺(163.8 mg, 50.5%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 447.15。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.40 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.81 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23-1.19 (m, 6H)。 ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -84.70, 136.09。

实例113



步驟1至步驟2：製備N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2H-吡啶-3-甲醯胺：

【0291】 在90°C下，在氮氣氛圍下，將經攪拌之含於SOCl₂ (30 mL)中之2H-吡啶-3-甲酸(3.00 g，26.76 mmol，1.00 equiv.)之溶液攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。藉由過濾收集沉澱之固體及用甲苯(3 x 50 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物1,6,7,12-四氮雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-3,5,9,11-四烯-2,8-二酮(2.3 g)直接用於下個步驟無需進一步純化。

【0292】 在-10°C下，向經攪拌之含於THF (100 mL)中之1,6,7,12-四氮雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-3,5,9,11-四烯-2,8-二酮(2.30 g，12.22 mmol，1.00 equiv.)及3-溴-2,6-二氟苯胺(5.09 g，24.45 mmol，2.00 equiv.)之溶液中逐滴添加NaHMDS (2mol/L，30.56 mL，61.12 mmol，5.00 equiv.)。將所得混合物在-10°C下再攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將混合物用CH₃COOH中和至pH 7。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物溶解於H₂O (100 mL)中。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2H-吡啶-3-甲醯胺(6 g，74.4%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 301.9。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.49 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.25 (td, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109.45, -117.16。

步驟3：製備7-溴-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹啉-4-酮：

【0293】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMA (2 mL)

中之N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2H-吡啶-3-甲醯胺(5.80 g, 19.20 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中分部分添加NaH (1.15 g, 28.80 mmol, 1.50 equiv, 60%)。將所得混合物在120°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。在0°C下利用水(50 mL)中止反應。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物溶解於DMSO (20 mL)中。將殘留物藉由逆相急驟層析法純化，以得到7-溴-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(1.5 g, 26.3%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 281.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H)。

步驟4：製備6-氟-7-(羥甲基)-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮：

【0294】 在RT下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於二噁烷(16 mL)中之7-溴-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(1.00 g, 3.54 mmol, 1.00 equiv.)及(三丁基錫烷基)甲醇(1366 mg, 4.25 mmol, 1.20 equiv.)之溶液中添加第2代Xphos預觸媒(279 mg, 0.35 mmol, 0.10 equiv.)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM/MeOH=(1:5) (3 x 150 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到6-氟-7-(羥甲基)-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(400 mg, 45.9%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 234.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, J =

5.8, 1.5 Hz, 2H)。

步驟5：製備7-(氯甲基)-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮：

【0295】在RT下，向經攪拌之含於DCM (8 mL)中之6-氟-7-(羥甲基)-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(300 mg, 1.28 mmol, 1.00 equiv.)之溶液中逐滴添加SOCl₂ (765 mg, 6.43 mmol, 5.00 equiv.)及DMF (5 mg, 0.07 mmol, 0.05 equiv.)。將所得混合物在RT下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。藉由過濾收集沉澱之固體及用DCM (3 x 30 mL)洗滌。將粗產物(7-(氯甲基)-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮)直接用於下個步驟無需進一步純化。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 252.0

步驟6：製備5-([(2R,3S)-1-({6-氟-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

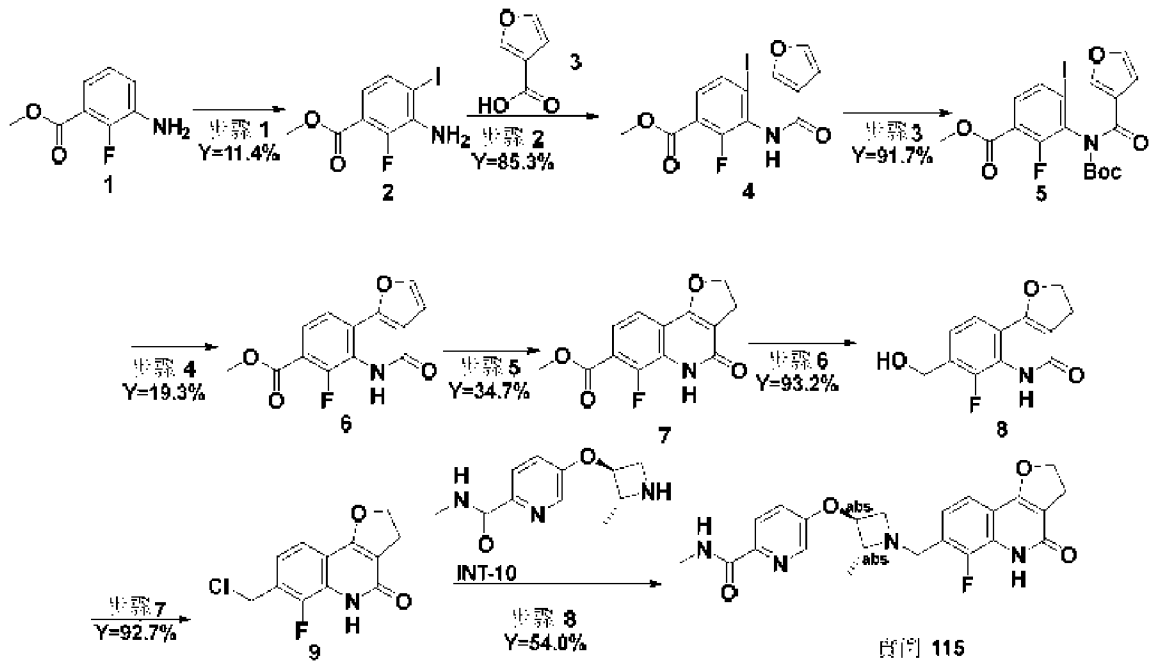
【0296】在RT下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (6 mL)中之7-(氯甲基)-6-氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(120 mg, 0.47 mmol, 1.00 equiv)及N-甲基-5-([(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(147 mg, 0.57 mmol, 1.20 equiv)之溶液中添加KI (15 mg, 0.09 mmol, 0.20 equiv)及DIEA (246 mg, 1.90 mmol, 4.00 equiv)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。允許將混合物冷卻降至RT。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-([(2R,3S)-1-({6-氟-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(88 mg, 42.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 437.1。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.9

Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H) 。 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.63 。

【0297】 使用與實例113所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
114	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99-7.76 (m, 2H), 7.49-7.25 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.76-0.56 (m, 4H) 。 ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -131.923 。	[M+Na] ⁺ =499.10
119	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 56.2, 4.1 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74-3.60 (m, 3H), 3.39 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.05, -131.62 。	[M+H] ⁺ =487.20

實例115



步驟1：製備3-胺基-2-氟-4-碘苯甲酸甲酯：

【0298】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於AcOH (250 mL)中之3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯(20.00 g，118.23 mmol，1.00 equiv)及NIS (23.94

g, 106.41 mmol, 0.90 equiv)之溶液攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將所得混合物用水(200 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相複合型急驟層析法純化，以得到3-胺基-2-氟-4-碘苯甲酸甲酯(4.00 g, 11.4%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 295.80。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆) δ 7.52(dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.81(dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

步驟2：製備2-氟-3-(呋喃-3-醯胺基)-4-碘苯甲酸甲酯：

【0299】 在室溫下，向250 mL圓底燒瓶中添加3-胺基-2-氟-4-碘苯甲酸甲酯(4.00 g, 13.55 mmol, 1.00 equiv)、3-呋喃甲酸(1.52 g, 13.55 mmol, 1.00 equiv)、T₃P (43.14 g, 67.78 mmol, 5.00 equiv, 50%含於EA中)及DIEA (2.08 g, 16.10 mmol, 5.00 equiv)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到2-氟-3-(呋喃-3-醯胺基)-4-碘苯甲酸甲酯(4.50 g, 85.3%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 389.85。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

步驟3：製備3-[N-(第三丁氧羰基)呋喃-3-醯胺基]-2-氟-4-碘苯甲酸

甲酯：

【0300】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCE (50 mL) 中之2-氟-3-(呋喃-3-醯胺基)-4-碘苯甲酸甲酯(2.60 g，6.68 mmol，1.00 equiv)及(Boc)₂O (2.92 g，13.36 mmol，2.00 equiv)之混合物中分部分添加DMAP (0.82 g，6.68 mmol，1.00 equiv)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由TLC (PE: EA=5:1)監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-[N-(第三丁氧羰基)呋喃-3-醯胺基]-2-氟-4-碘苯甲酸甲酯(3.00 g，91.7%)。

步驟4：製備6-氟-4-側氧基-5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯：

【0301】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (30 mL) 中之3-[N-(第三丁氧羰基)呋喃-3-醯胺基]-2-氟-4-碘苯甲酸甲酯(3.00 g，6.13 mmol，1.00 equiv)之溶液中添加PCy₃ (344 mg，1.22 mmol，0.20 equiv)、Pd(OAc)₂ (275 mg，1.22 mmol，0.20 equiv)、K₂CO₃ (1.69 g，12.26 mmol，2.00 equiv)。在120°C下，將最終反應混合物用微波輻射照射2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(50 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到6-氟-4-側氧基-5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯(310 mg，19.3%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H+MeCN]⁺=302.95。

步驟5：製備6-氟-4-側氧基-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯：

【0302】 在室溫下，向經攪拌之含於CF₃CH₂OH (50 mL)中之6-氟-

4-側氧基-5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯(200 mg, 0.76 mmol, 1.00 equiv)之溶液中添加Pd/C (163 mg, 10%)。將所得混合物在室溫下在氬氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物過濾；將濾餅用CH₂Cl₂/MeOH (10:1, 3 x 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到6-氟-4-側氧基-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯(70 mg, 34.7%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 263.95。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124.45。

步驟6：製備6-氟-7-(羥甲基)-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮：

【0303】 在0°C下，在氬氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (5 mL)中之6-氟-4-側氧基-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-甲酸甲酯(60 mg, 0.22 mmol, 1.00 equiv)之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (0.18 mL, 0.45 mmol, 2.00 equiv, 2.5M含於THF中)。將所得混合物在0°C下在氬氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。藉由在0°C下添加HCl.aq. (1M, 0.5 mL)中止反應。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到6-氟-7-(羥甲基)-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮(50 mg, 93.2%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 236.0

步驟7：製備7-(氯甲基)-6-氟-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮：

【0304】 在室溫下，在氬氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (10 mL)中之6-氟-7-(羥甲基)-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮(50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv)及DMF (2 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv)之溶液中逐滴

添加SOCl₂ (253 mg, 2.13 mmol, 10.00 equiv)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到7-(氯甲基)-6-氟-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮(50 mg, 92.7%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 254.0

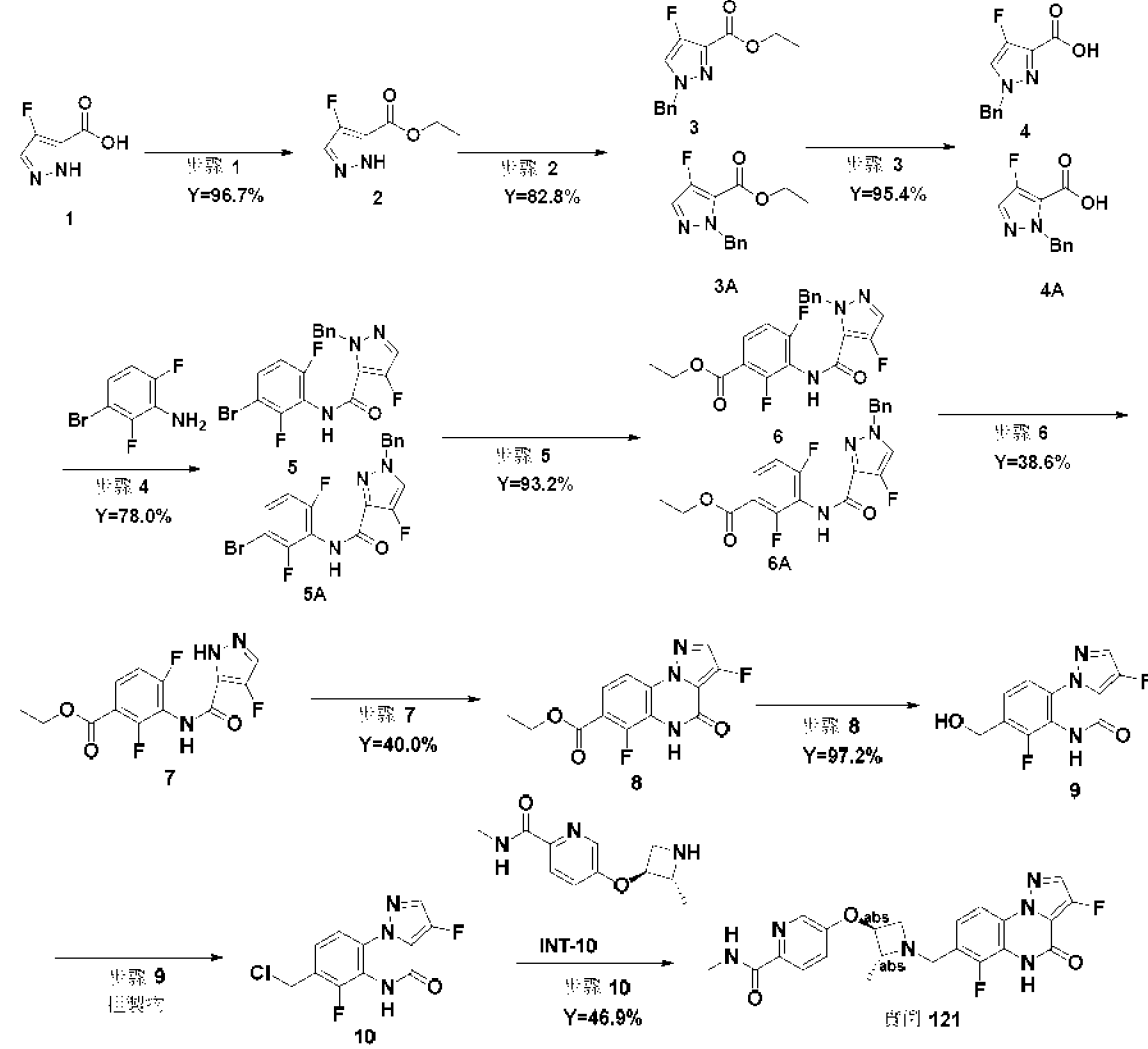
步驟8：製備5-([(2R,3S)-1-({6-氟-4-側氧基-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0305】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeCN (3 mL)中之N-甲基-5-([(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)吡啶-2-甲醯胺(62 mg, 0.28 mmol, 1.10 equiv)之溶液用DIEA (132 mg, 1.02 mmol, 4.00 equiv)處理5分鐘，接著添加KI (4 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv)及7-(氯甲基)-6-氟-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-4-酮(65 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到5-([(2R,3S)-1-({6-氟-4-側氧基-2H,3H,5H-呋喃并[3,2-c]喹啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(62.0 mg, 54.0%)。LC-MS: (ES+H, *m/z*): [M+H]⁺ = 439.10。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.58 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.81-2.74 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -133.55。

【0306】 使用與實例115所示相似程序製備下列實例：

Ex	NMR	LCMS (ESI) m/z
116	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.57 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.07 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.93-2.71 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.71-0.58 (m, 4H) 。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -133.55 。	[M+H] ⁺ =465.20
120	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01-7.95(m, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.35-5.91 (m, 1H), 4.82 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.05, -133.56 。	[M+H] ⁺ =489.25

實例121



步驟1：製備4-氟-2H-吡唑-3-甲酸乙酯：

【0307】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於EtOH (15 mL)

中之4-氟-2H-吡唑-3-甲酸(850 mg，6.53 mmol，1.00 equiv)之溶液中添

加 SOCl_2 (4.66 g, 39.21 mmol, 6.00 equiv)。將所得混合物在 70°C 下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。所需產物可藉由LCMS檢測。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到4-氟-2H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.00 g, Y=96.7%)。LC-MS: (ES-H, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 157.1$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步驟2：製備1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲酸乙酯及1-苄基-4-氟-1H-吡啶-5-甲酸乙酯：

【0308】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (30 mL) 中之4-氟-2H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.00 g, 6.32 mmol, 1.00 equiv)及 K_2CO_3 (2.62 g, 18.97 mmol, 3.00 equiv)之溶液中添加(溴甲基)苯(2.16 g, 12.64 mmol, 2.00 equiv)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用EtOAc (150 mL)稀釋。將所得混合物用2 x 100 mL水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲酸乙酯及1-苄基-4-氟-1H-吡啶-5-甲酸乙酯之混合物(1.30 g, Y=82.8%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249.0$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 - 7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H)。

步驟3：製備1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲酸及1-苄基-4-氟-1H-吡啶-5-甲酸：

【0309】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (15 mL)

中之1-苄基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯及1-苄基-4-氟-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.30 g, 5.23 mmol, 1.00 equiv)之溶液中添加LiOH (15 mL, 30.00 mmol, 5.73 equiv, 2M含於水中)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將水層用EtOAc (1 x 80 mL)萃取。將水層用檸檬酸酸化至pH 6。將水層用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到1-苄基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸及1-苄基-4-氟-1H-吡唑-5-甲酸(1.10 g, Y=95.4%)。LC-MS: (ES-H, m/z): [M-H]⁻ = 219.1。

步驟4：製備2-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5-氟吡唑-3-甲醯胺及1-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲醯胺：

【0310】 在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於T₃P (40 mL, 50%含於EA中)中之1-苄基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸及1-苄基-4-氟-1H-吡唑-5-甲酸(1.10 g, 4.99 mmol, 1.00 equiv)之溶液中添加DIEA (1.94 g, 14.98 mmol, 3.00 equiv)及3-溴-2,6-二氟苯胺(1.25 g, 5.99 mmol, 1.20 equiv)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌過夜。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用EtOAc (120 mL)稀釋。將所得混合物用2 x 100 mL水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到2-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5-氟吡唑-3-甲醯胺及1-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲醯胺之混合物(1.60 g, Y=78.0%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 410.0/412.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 7H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.40 (s,

2H)。

步驟5：製備3-(2-苄基-4-氟吡啶-3-醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯及3-(1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯：

【0311】於壓力槽中，向含於EtOH (8 mL)中之2-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-3-甲醯胺及1-苄基-N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡啶-3-甲醯胺(1.20 g, 2.92 mmol, 1.00 equiv)之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (214 mg, 0.29 mmol, 0.10 equiv)。將混合物用氮氣淨化10分鐘及然後在120°C下用一氧化碳加壓至50 atm過夜。將反應混合物冷卻至室溫及過濾，以移除不可溶固體。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3-(2-苄基-4-氟吡啶-3-醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯及3-(1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯之混合物(1.10 g, Y=93.2%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=404.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 10.00 (s, 2H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.86 (m, 3H), 7.78 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.25 (m, 16H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.40 (s, 4H), 4.38-4.3 (m, 6H), 1.35-1.28 (m, 9H)。

步驟6：製備2,4-二氟-3-(4-氟-2H-吡啶-3-醯胺基)苯甲酸乙酯：

【0312】於壓力槽中，向含於20 mL MeOH/HCl=10:1中之3-(2-苄基-4-氟吡啶-3-醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯及3-(1-苄基-4-氟-1H-吡啶-3-甲醯胺基)-2,4-二氟苯甲酸乙酯(500 mg, 1.24 mmol, 1.00 equiv)之溶液中添加Pd(OH)₂/C (1.04 g, 1.49 mmol, 1.20 equiv, 20%)。將混合物在室溫下在30 psi之氫氣壓力下氫化過夜，透過矽藻土墊過濾，用DCM: MeOH=10:1(3 x 50 mL)洗滌。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減

壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到2,4-二氟-3-(4-氟-2H-吡唑-3-醯胺基)苯甲酸乙酯(150 mg，Y=38.6%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 314.1$ 。

步驟7：製備3,6-二氟-4-側氧基-5H-吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸乙酯：

【0313】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DMF (10 mL)中之2,4-二氟-3-(4-氟-2H-吡唑-3-醯胺基)苯甲酸乙酯(160 mg，0.51 mmol，1.00 equiv)之溶液中添加 Cs_2CO_3 (499 mg，1.53 mmol，3.00 equiv)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。允許將混合物冷卻降至室溫。將所得混合物用水(40 mL)稀釋。將所得混合物用 CH_2Cl_2 : IPA=10:1 (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用水(2 x 40 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3,6-二氟-4-側氧基-5H-吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸乙酯(60 mg，Y=40.0%)。LC-MS: (ES-H, m/z): $[M-H]^- = 292.0$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步驟8：製備3,6-二氟-7-(羥甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]喹噁啉-4-酮：

【0314】在0°C下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (4 mL)中之3,6-二氟-4-側氧基-5H-吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸乙酯(60 mg，0.20 mmol，1.00 equiv)之溶液中逐滴添加 LiEt_3BH (0.61 mL，0.61 mmol，3.00 equiv，1M含於THF中)。將所得混合物在0°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。藉由在0°C下添加水(0.2 mL)中止反應。將

所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到3,6-二氟-7-(羥甲基)-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(50 mg，Y= 97.2%)。

LC-MS: (ES-H, m/z): $[M-H]^- = 249.9$ 。

步驟9：製備7-(氯甲基)-3,6-二氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮：

【0315】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於DCM (1 mL)中之3,6-二氟-7-(羥甲基)-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(50 mg，0.19 mmol，1.00 equiv)及DMF (1 mg，0.02 mmol，0.10 equiv)之溶液中添加SOCl₂ (118 mg，0.99 mmol，5.00 equiv)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。將所得混合物在減壓下濃縮，以得到7-(氯甲基)-3,6-二氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮(50 mg，粗製物)。LC-MS: (ES-H, m/z): $[M-H]^- = 268.0$ 。

步驟10：製備5-{[(2R,3S)-1-({3,6-二氟-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺：

【0316】在室溫下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於MeCN (5 mL)中之7-(氯甲基)-3,6-二氟-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-4-酮 (120 mg，0.44 mmol，1.00 equiv)及N-甲基-5-{[(2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(126 mg，0.49 mmol，1.10 equiv)之混合物中添加KI (15 mg，0.09 mmol，0.20 equiv)及DIEA (115 mg，0.89 mmol，2.00 equiv)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。藉由過濾收集沉澱之固體及用MeCN (3 x 5 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由用MeCN (10 mL)研磨而純化。藉由過濾收集沉澱之固體及用MeCN (3 x 5 mL)洗滌，以得到5-{[(2R,3S)-1-({3,6-二氟-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-基}甲基)-2-甲基吡啶-

3-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺(87 mg, 43.0%)。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 455.10$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.82-2.78 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -131.38, -168.36。

實例A：細胞生長抑制分析

【0317】 此研究之目標為透過於DLD-1 BRCA2(-/-)及親本等基因對及MDA-MB-436 (突變BRCA1)細胞系中之細胞活力分析評價本發明化合物對細胞增殖之作用。設計基於CellTiter-Glo (CTG)之細胞活力分析以藉由定量ATP來測定培養物中之活細胞之數目(因為化合物效應)，其指示代謝活性細胞之存在。

【0318】 將DLD-1 BRCA2(-/-)及親本等基因對於補充有10%胎牛血清(FBS)之RPMI 1640中培養，及將MDA-MB-436細胞於補充有10% FBS之DMEM中培養。二者均在37°C與5% CO_2 下培養。使用Echo音波液體操作器將本發明化合物分佈至384孔板(Corning, 3764)中以形成1:3連續稀釋之最終濃度，其中最高劑量為10或30 μM 。將細胞以50個細胞/孔(DLD-1親本)、200個細胞/孔(DLD-1 BRCA2(-/-))或500個細胞/孔(MDA-MB-436)之密度接種至板中。於短暫旋轉後，將細胞在不打擾下於良好潤濕之培育箱中在37°C與5% CO_2 下培養7天。藉由CellTiter Glo 2.0分析套組(Promega, G9243)量測細胞活力，及計算生長抑制率及針對最終化合物濃度繪圖，及將數據於Xfit中擬合，以生成 IC_{50} 。

實例B：生物化學(FP)分析

【0319】 由於均勻形式、穩健性能及缺少於其他分析中見到之干擾，於藥物發現中廣泛利用基於螢光偏振(FP)之分析。為表徵吾人化合物，吾人利用量測市售螢光標記之PARP 1/2抑制劑(PARPi-FL，Tocris Biosciences，#6461)之置換的分析，如WO2014/064149及WO2021/013735A1中所進行之分析中所例示。該分析係利用下列方法進行：

【0320】 將化合物溶解於DMSO中，利用Echo550液體操作器於Optiplate-384F板中製備所需濃度範圍之連續稀釋液。將100% DMSO用於高(具有蛋白質)及低(不具有蛋白質)對照樣品。將20 nL化合物或單獨DMSO添加至個別分析板孔中。

【0321】 將PARP1及PARP2蛋白質表現、純化、及於含有50 mM Tris pH 8.0、0.001% Triton X-100、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl之分析緩衝液中稀釋至20 nM之最終濃度。然後在3 nM之最終濃度下添加PARPi-FL。

【0322】 將分析板在1000 rpm下離心1分鐘及在室溫下培育4小時。

【0323】 使用Envision板閱讀器使用下列設置讀取螢光偏振：

激發濾波器——FITC FP 480-Ex狹槽3

發射濾波器——FITC FP P-pol 535-Em狹槽4

第2發射濾波器——FITC FP S-pol 535-Em狹槽3

鏡模塊——FITC FP Dual Enh-狹槽1

【0324】 使用置換之馬氏(Mahalanobis)距離大於對照樣品(mP值)之百分比根據以下方程式計算抑制率：

【0325】

mP _c ：化合物之mP值
mP _L ：低對照之mP值
mP _H ：高對照之mP值

$$\text{抑制}(\%) = \left(1 - \frac{mP_C - mP_L}{mP_H - mP_L}\right) \times 100\%$$

【0326】 使用XLFit (方程式201)計算各化合物之經報告之IC₅₀。

【0327】 表2中提供來自實例A及B之數據。

表2

Ex.	EC50 DLD-1 BRCA2(-/-)μM	EC50 DLD-1 親本μM	EC50 MDA-MB- 436 μM	IC50 FP PARP1 μM	IC50 FP PARP2 μM
1	>1		>1		
2	0.0033	>30	0.0016	0.0042	>10
3	0.013		0.0045	0.0064	>100
4	0.002		0.0011	0.0058	11
5	>1		>1		
6	0.073		0.042		
7	0.013		0.0083	0.0074	66
8	>1				
9	0.072		0.025		
10	0.0088		0.0068	0.0068	>100
11	0.028		0.019		
12	0.083		0.036	0.0066	62
13	0.038		0.012		
14	0.0098		0.0041	0.0052	14
15	>1				
16	0.049		0.018		
17	0.0012		0.00079	0.0073	21
18	>1		>1		
19	>1		>1		
20	0.04		0.035	0.0056	19
21	0.0018		0.0012	0.0066	14
22	0.037		0.027	0.0051	16
23	0.063		0.014	0.013	13
24	0.013		0.024	0.0091	17
25	0.036		0.041	0.011	25
26	0.055		0.06	0.012	>100
27	0.019		0.018	0.0067	9.1
28	0.015		0.0033	0.0039	>100
29	0.078		0.14	0.011	72

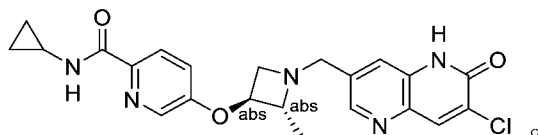
Ex.	EC50 DLD-1 BRCA2(-/-)μM	EC50 DLD-1 親本μM	EC50 MDA-MB- 436 μM	IC50 FP PARP1 μM	IC50 FP PARP2 μM
30	0.015		0.047	0.0077	>100
31	0.013		0.031	0.037	>100
32	0.0064		0.016	0.0068	>100
33	0.0042		0.0037	0.0055	33
34	0.15		0.084	0.013	12
35	0.0099		0.032	0.0036	>100
36	0.012		0.0037	0.005	15
37	0.08		0.066	0.0045	>100
38	0.0029		0.0023	0.0061	10
39	0.0013		0.0011	0.0043	5.9
40	0.18		0.13	0.0055	32
41	0.0032		0.003	0.0076	8.3
42	0.0021		0.0011	0.0058	6.3
43	0.0011		0.00046	0.0066	2.9
44	0.0035		0.0013	0.0067	11
45	0.0015		0.00087	0.005	6.9
46	0.09		0.1	0.0099	>100
47	0.1		0.1	0.0058	88
48	0.0057		0.0032	0.0062	3.5
49	0.0092		0.0095	0.0063	>100
50	0.0053		0.0087	0.011	83
51	0.0044		0.0079	0.0041	4.2
52	0.012		0.0098	0.0063	76
53	0.0022		0.0013	0.008	61
54	0.0012		0.00062	0.0045	0.9
55	0.038		0.012	0.0064	>100
56	0.045		0.012	0.0062	76
57	0.012		0.0068	0.0094	47
58	0.0033		0.0017	0.006	8.3
59	0.0098		0.0047	0.0055	>100
60	>1		>1	>0.1	>100
61	0.01		0.0088	0.018	23
62	0.086		0.14	0.018	52
63	0.0048		0.0036	0.0066	9.6
64	0.096		0.043	>0.1	2.6
65	0.093		0.091		
66	0.0021		0.001	0.0033	6.4
67	0.00097		0.00065		
68	0.015		0.018		
69	0.011		0.0056		
70	0.0013		0.0011	0.0041	2.4
71	0.00089		0.00049		
72	0.033		0.05		
73	0.0048		0.0021	0.0036	1.7
74	0.0039		0.0026	0.0089	25
75	0.0012		0.00072	0.004	5.2
76	0.0014		0.0011	0.0028	8.7
77	0.0038		0.0018	0.0038	>100
78	0.032		0.035		
79	0.0063		0.0019		
80	0.0043		0.0018	0.0038	5.3

Ex.	EC50 DLD-1 BRCA2(-/-)μM	EC50 DLD-1 親本μM	EC50 MDA-MB- 436 μM	IC50 FP PARP1 μM	IC50 FP PARP2 μM
81	0.003		0.0017		
82	0.0031		0.0021	0.0045	6.8
83	0.022		0.011		
84	0.003		0.0014	0.0088	48
85	0.0018		0.0013		
86	0.0034		0.0018		
87	0.02		0.012		
88	0.0063		0.0034		
89	0.0018		0.0011	0.0072	9.6
90	0.0028		0.0018	0.0085	3.1
91	0.023		0.027	0.011	>100
92	0.0016		0.0011		
93	0.0072		0.005		
94	0.043		0.011		
95	0.0035		0.0032		
96	>1		>1		
97	0.034		0.021		
98	0.061		0.029		
99	0.004		0.0017		
100	0.011		0.0059		
101	0.0054		0.0031		
102	0.049		0.11		
103	0.027		0.03		
104	0.0019		0.00085		
105	0.0022		0.00093		
106	0.0083		0.005		
107	0.03		0.017		
108	0.012		0.012		
109	0.0074		0.0042		
110	0.014		0.0094		
111	0.015		0.013		
112	0.0047		0.0026		
113	0.016		0.0087		
114	0.0059		0.0036		
115	0.17		0.17		
116	0.013		0.0033		
117	0.013		0.013		
118	0.024		0.022		
119	0.0068		0.0044		
120	0.021		0.0087		
121	0.0012		0.0018		

【發明申請專利範圍】

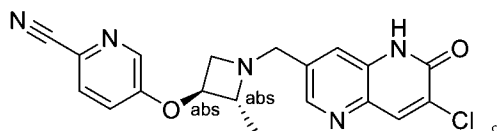
【請求項1】

一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



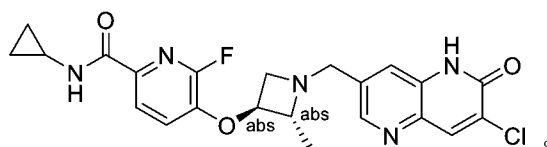
【請求項2】

一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



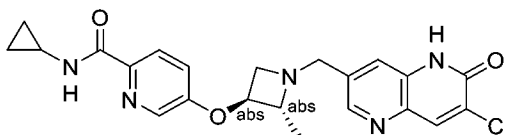
【請求項3】

一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



【請求項4】

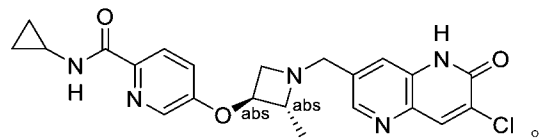
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係：



或其醫藥上可接受之鹽。

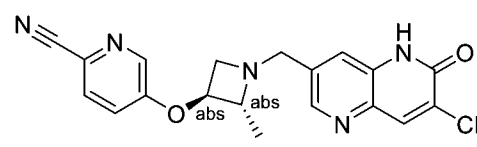
【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係：



【請求項6】

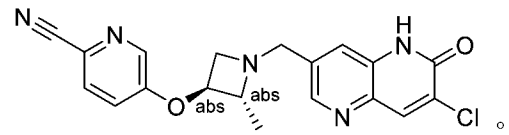
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係：



或其醫藥上可接受之鹽。

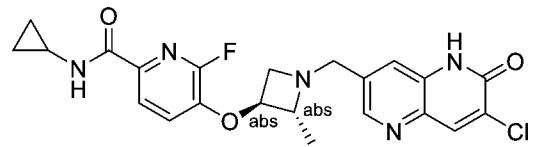
【請求項7】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係：



【請求項8】

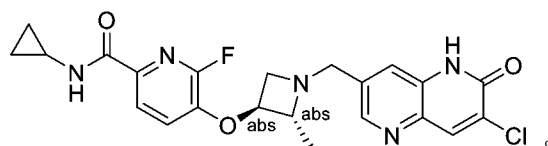
如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其：



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係：



【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含如請求項5之化合物，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項13】

一種醫藥組合物，其包含如請求項7之化合物，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含如請求項9之化合物，及醫藥上可接受之賦形劑。