



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718536 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105124501

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4706(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/08/03

美國

62/200,424

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

美國

(72)發明人：肖 海云 XIAO, HAI-YUN (US)；狄哈 T G 慕瑞 DHAR, T. G. MURALI (US)；李 寧 LI, NING (US)；段 敬武 DUAN, JINGWU (US)；江 斌 JIANG, BIN (US)；陸 忠輝 LU, ZHONGHUI (US)；吳 克揚 NGU, KHEHYONG (US)；畢茲 威廉 J PITTS, WILLIAM J. (US)；提諾 約瑟夫 TINO, JOSEPH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：5 共 393 頁

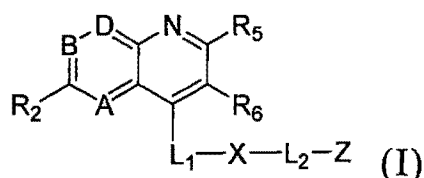
(54)名稱

可作為 TNF α 調節劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF TNF ALPHA

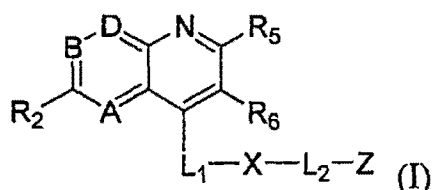
(57)摘要

本發明揭示式(I)化合物



或其鹽，其中：A 為 CR₁ 或 N；B 為 CR₃ 或 N；D 為 CR₄ 或 N；L₁ 為-(CR₇R₇)_m-；L₂ 為-(CR₇R₇)_n-；且 X、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 如本文所定義。本發明亦揭示使用此類化合物作為 TNF α 調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物適用於治療發炎及自體免疫疾病。

Disclosed are compounds of Formula (I)



or a salt thereof, wherein: A is CR₁ or N; B is CR₃ or N; D is CR₄ or N; L₁ is -(CR₇R₇)_m-; L₂ is -(CR₇R₇)_n-; and X, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆ are define herein. Also disclosed are methods of using such compounds as modulators of TNFα, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating inflammatory and autoimmune diseases.

指定代表圖：

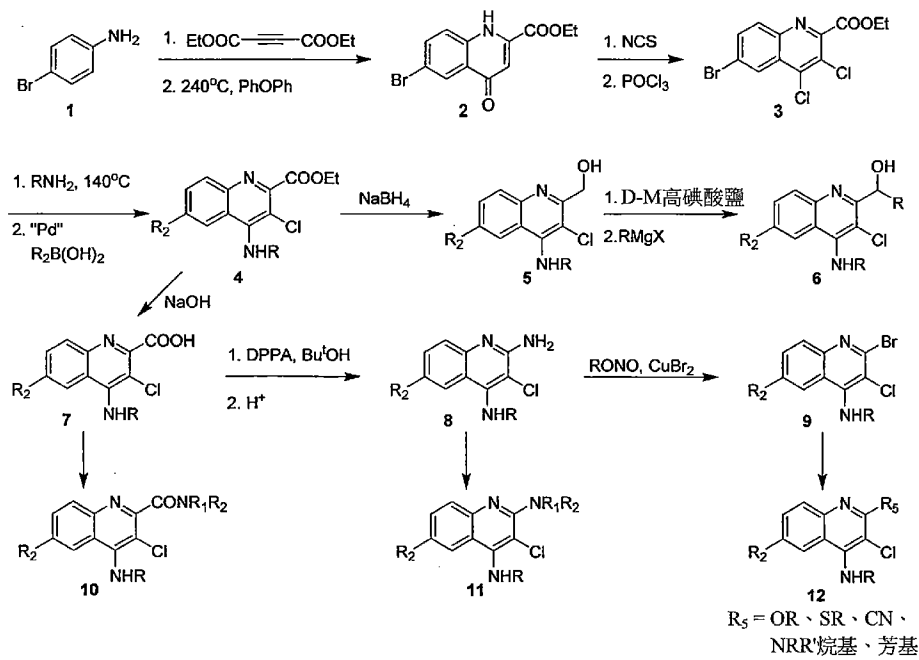
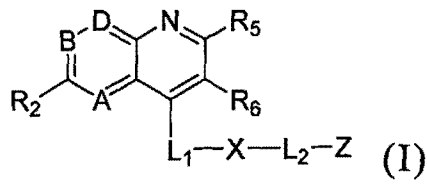


圖1

特徵化學式：



201718536

發明摘要

※ 申請案號：10512450

※ 申請日：105. 8. -2

※IPC 分類：

C07D 401/4, 401/12, 401/14 (2006.01)

405/14, 409/12, 413/12 (2006.01)

413/14, 417/12 (2006.01)

A61K 31/444, 31/4706, 31/4709 (2006.01)

31/497, 31/5377 (2006.01)

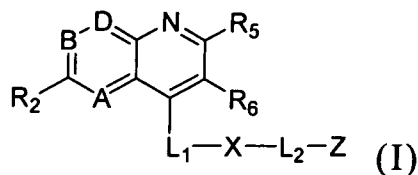
【發明名稱】

可作為TNF α 調節劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF
TNF ALPHA

【中文】

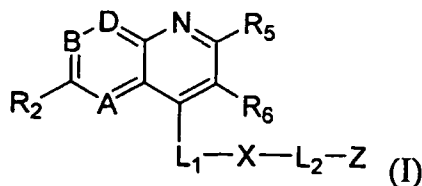
本發明揭示式(I)化合物



或其鹽，其中：A為CR₁或N；B為CR₃或N；D為CR₄或N；L₁為-(CR₇R₇)_m-；L₂為-(CR₇R₇)_n-；且X、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及R₆如本文所定義。本發明亦揭示使用此類化合物作為TNF α 調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物適用於治療發炎及自體免疫疾病。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I)



or a salt thereof, wherein: A is CR₁ or N; B is CR₃ or N; D is CR₄ or N; L₁ is -(CR₇R₇)_m-; L₂ is -(CR₇R₇)_n-; and X, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆ are define herein. Also disclosed are methods of using such compounds as modulators of TNF α , and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating inflammatory and autoimmune diseases.

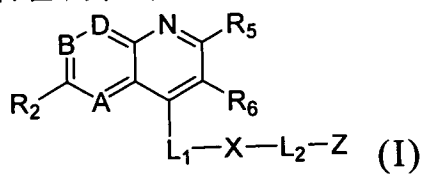
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

可作為TNF α 調節劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF
TNF ALPHA

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2015年8月3日申請的美國臨時申請案62/200424之權益，該案之全文併入本文中。

描述

本發明大體上係關於可作為TNF α 信號傳導調節劑之雜環化合物。本文提供雜環化合物、包含此類化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步係關於含有至少一種本發明化合物之醫藥組合物，其適用於治療與TNF α 活性有關之病狀，包括發炎及自體免疫病症。

TNF α 為配體之TNF超家族(TNFSF)的第一及典型成員。TNFSF配體參與調節數種關鍵生物過程，包括細胞分化、細胞存活、細胞死亡及發炎。TNF超家族之配體在多個層次面上調節及控制免疫及發炎反應中發揮關鍵作用。TNFSF配體之共同結構特徵為形成可結合於且活化特定TNFSF受體之三聚複合物。類似於數種其他家族成員，TNF α 為II型跨膜蛋白，其可在藉由金屬蛋白酶蛋白水解裂解後以可溶形式分泌。TNF α 之跨膜與可溶形式均形成生物學活性三聚複合物，其經由TNF受體1及2傳導信號。TNF α 可經由TNFR作用於多種細胞類型(T細胞、單核球、內皮細胞)以誘導免疫系統活化、發炎性細胞激素產生、破骨細胞生成(osteoclastogenesis)及細胞死亡。

基於其生理學及病理生理學功能，TNF及TNFSF配體參與多種發

炎及自體免疫病症之致病機制(參見例如 E.C. Keystone 等人, *J Rheumatol*, 2010, 37, 27-39 ; 及 L.M. Sedger 及 M.F. McDermott, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4), 453-72)。迄今為止, 多種 TNF α 調節劑業已開發出來且可商業購得。臨床上證實之針對 TNF α 之基於蛋白質之治療劑的作用機制為充當競爭性拮抗劑以抑制 TNF α 結合於 TNFR1 及 TNFR2。此等藥劑包括特定於 TNF α 之抗體, 包括阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab)及英利昔單抗(infliximab)。用於治療 TNF α 介導之病症的另一批准藥劑為依那西普(etanercept), 免疫球蛋白分子與 TNFR2 胞外域之嵌合體, 其亦阻止 TNF α 結合於該等細胞受體。

作為人類 TNF α 活性之調節劑, 雜環化合物係有利於治療及/或預防多種人類疾病。這些疾病包括發炎及自體免疫病症、神經及神經退化病症、疼痛及感受傷害性病症、心血管病症、代謝障礙、眼部病症及致癌病症。

WO 2013/186229、WO 2014/009295及WO 2014/009296揭示可作為 TNF α 調節劑之化合物。

鑒於諸多病狀預期受益於涉及 TNF調節之治療, 立即顯而易見, 能夠調節 TNF α 之信號傳導的新穎化合物及使用此等化合物之方法應向各種患者提供實質性治療益處。

本發明係關於一種新穎類別之雜環化合物, 發現其為 TNF α 活性之有效抑制劑。所提供之此等化合物適用作具有對於其可用藥性重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值的藥劑。

【發明內容】

本發明提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥, 其等可作為 TNF α 抑制劑且適用於治療發炎及自體免疫病症、神經及神經退化病症、心血管病症、代謝

障礙、眼部病症及致癌病症。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供一種調節TNF α 之方法，其包含投與需要此類治療之宿主治療有效量之至少一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供一種治療增生性、代謝、過敏性、自體免疫及發炎疾病之方法，其包含投與需要此類治療之宿主治療有效量之至少一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

一個實施例提供一種治療發炎及自體免疫疾病之方法。特定發炎及自體免疫疾病包括(但不限於)全身性紅斑狼瘡、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主疾病、同種異體移植排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、僵直性脊椎炎、隱熱蛋白相關之週期症候群(CAPS)、TNF受體相關之週期症候群(TRAPS)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis, sarcoidosis)、類肉瘤病、家族性地中海熱(FMF)、成人發作型斯蒂爾氏病(adult onset stills)、全身性發作型幼年型特發性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化、神經痛、痛風及痛風性關節炎。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其用於療法。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之用途，其係用於製備用於治療發炎及自體免疫疾病之藥物。

本發明亦提供式(I)化合物或醫藥組合物，其與使用該化合物或組合物之說明書一起在套組中。

本發明亦提供製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法及中間物。

本發明之此等及其他特徵係如本發明後續以擴充形式闡述。

【圖式簡單說明】

藉由參考下文所描述之隨附圖式來說明本發明。

圖1展示根據流程1之式(I)化合物之通用合成法。

圖2展示根據流程2之式(I)化合物的通用合成法。

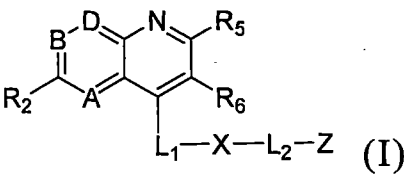
圖3展示根據流程3之式(I)化合物之通用合成法。

圖4展示式(I)化合物之通用合成法。

圖5展示式(I)化合物之通用合成法。

【實施方式】

本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其鹽，其中：

A為CR₁或N；

B為CR₃或N；

D為CR₄或N；

X為一鍵、-O-、-S-或-NR₈-；

L₁為-(CR₇R₇)_m-；

L₂為-(CR₇R₇)_n-；

Z為選自以下之環狀基團：碳環基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R_1 為 H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

R_2 為 H、 R_{1a} 、 C_{1-6} 鹵烷基、經 0 至 6 個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、經 0 至 4 個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 3 至 14 員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 5 至 7 員雜環基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)；

R_3 為 H、鹵基、-CN、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、經 0 至 6 個 R_{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 3 至 14 員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 5 至 7 員雜環基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之單環雜芳基)；

R_4 為 H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

R_5 及 R_6 獨立地為 H、鹵基、-OH、-CN、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經 0 至 6 個 R_a 取代之芳基硫基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經 0 至 6 個 R_a 取代之芳氧基、 $-C(O)OR_h$ 、 $-C(O)NR_hR_h$ 、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成 5 至 7 員碳環或雜環；

各 R_7 獨立地為 H、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 經基烷基、 C_{1-2} 胺基烷基、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 $-NR_hR_h$ ；或兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成 3 至 7 員螺碳環基或螺雜環基；

R_8 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

各 R_{1a} 獨立地為 F、Cl、Br、-CN、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經 0 至 7 個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經 0 至 6 個 R_a 取代之雜環基、經 0 至 6 個 R_a 取代之芳基、經 0 至 6 個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、-

$\text{OC(O)NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{OC(O)OR}_d$ 、 $-\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)R}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)OR}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{R}_b$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 或 $-\text{C(O)NR}_b(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_c\text{R}_c$ ；

各 R_a 獨立地為鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、經0至6個 R_w 取代之 C_{1-7} 烷基； C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羥基烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{C(O)OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C(O)}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{2-4}\text{烯基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{2-4}\text{炔基})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHC(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $-\text{C(=NH)}(\text{NH}_2)$ 、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{苯甲基})$ 、 $-\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{O}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S(O)}_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S(O)}_p(\text{芳基})$ 、 $-\text{S(O)}_p(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_2(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NH}(\text{經0至3個}\text{R}_x\text{取代之芳基})$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC(O)}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC(O)}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{OC(O)}(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC(O)}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{OC(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC(O)O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC(O)O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{OC(O)NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC(O)NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC(O)O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC(O)O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S(O)}_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S(O)}_2(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、

$N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)(\text{芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)(\text{雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)NH(\text{芳基})$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)NH(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-OC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)O(\text{芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)O(\text{雜環基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NHS(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-NHP(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NHS(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{雜環基})$ 或 $-Si(C_{1-3} \text{ 烷基})_3$ ，其中該碳環基、芳基、雜環基及雜芳基各經0至4個 R_z 取代；或連接於同一碳原子之兩個 R_a 形成 $=O$ ；

各 R_b 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_c 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個 R_c 形成經0至3個 R_g 取代之4至8員雜環；

各 R_d 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_e 獨立地為H、經0至7個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_f 獨立地為H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷

基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_g 獨立地為H、F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CF₃或苯基；

各 R_h 獨立地為H、經0至2個 R_x 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之芳基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_w 獨立地為F、-OH、-CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)或-C(O)NHS(O)₂(C_{1-3} 烷基)；

各 R_x 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_y 獨立地為 C_{1-5} 烷基；

各 R_z 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 經基烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-OC(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)、-C(O)(嗎啉基)、 C_{3-6} 環烷基及嗎啉基；或連接於同一碳原子之兩個 R_z 形成=O；

m 為0、1、2、3或4；

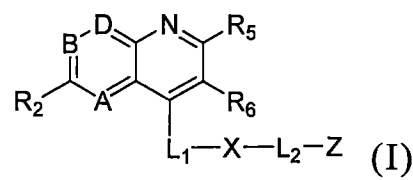
n 為0、1、2、3或4；

各 p 獨立地為0、1或2；且

各 r 獨立地為0、1、2、3或4；

其限制條件為當 R_5 及 R_6 中之至少一者為H時，則X為-O-、-S-或-NR₈-， m 及 n 中之一者為1、2、3或4，且 m 及 n 中之另一者為0、1、2、3或4。

本發明之第二態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其鹽，其中：

A為CR₁或N；

B為CR₃或N；

D為CR₄或N；

X為一鍵、-O-、-S-或-NR₈-；

L₁為-(CR₇R₇)_m-；

L₂為-(CR₇R₇)_n-；

Z為選自以下之環狀基團：碳環基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R₁為H、鹵基、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；

R₂為H、R_{1a}、C₁₋₆鹵烷基、經0至6個R_{1a}取代之C₂₋₆烯基、經0至4個R_{1a}取代之C₂₋₆炔基、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之芳基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環或雙環雜芳基)；

R₃為H、鹵基、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、經0至6個R_{1a}取代之C₁₋₆烷基、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之芳基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環雜芳基)；

R₄為H、鹵基、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；

R₅及R₆獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、

經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；

各 R_7 獨立地為H、 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 或 $-NR_hR_h$ ；或兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基或螺雜環基；

R_8 為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R_{1a} 獨立地為F、Cl、 $-CN$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之芳基、經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、 $-OC(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)OR_d$ 、 $-NR_cR_c$ 、 $-NR_bC(O)R_d$ 、 $-NR_bC(O)OR_d$ 、 $-NR_bS(O)_pR_d$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-S(O)_pR_b$ 、 $-S(O)_pNR_cR_c$ 或 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ ；

各 R_a 獨立地為鹵基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 $-(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-OC(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、 $-O(芳基)$ 、 $-O(苯甲基)$ 、 $-O(雜環基)$ 、 $-S(O)_p(C_{1-3}烷基)$ 、 $-S(O)_p(芳基)$ 、 $-S(O)_p(雜環基)$ 、 $-NHS(O)_2(芳基)$ 、 $-NHS(O)_2(雜環基)$ 、 $-NHS(O)_2NH(芳基)$ 、 $-NHS(O)_2NH(雜環基)$ 、 $-NH(經0至3個 R_x 取代之芳基)$ 、 $-NH(雜環基)$ 、 $-NHC(O)(芳基)$ 、 $-NHC(O)(C_{1-3}烷基)$ 、 $-NHC(O)(雜環基)$ 、 $-OC(O)(芳基)$ 、 $-OC(O)(雜環基)$ 、 $-NHC(O)NH(芳基)$ 、 $-NHC(O)NH(雜環基)$ 、 $-OC(O)O(C_{1-3}烷基)$ 、 $-OC(O)O(芳基)$ 、 $-OC(O)O(雜環基)$ 、

OC(O)NH(芳基)、-OC(O)NH(雜環基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)NH(芳基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(雜環基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHP(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)或-Si(C₁₋₃烷基)₃；或連接於同一碳原子之兩個R_a形成=O；

各R_b獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；

各R_c獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個R_c形成經0至3個R_g取代之4至8員雜環；

各R_d獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；

各R_e獨立地為H、經0至7個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之

之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；

各R_f獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₆烷基、經0至7個R_a取代之C₁₋₃烷氧基、經0至6個R_a取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_a取代之雜環基、經0至3個R_a取代之芳基或經0至3個R_a取代之單環或雙環雜芳基；

各R_g獨立地為H、F、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃或苯基；

各R_h獨立地為H、經0至2個R_x取代之C₁₋₅烷基、經0至2個R_x取代之C₃₋₇環烷基、經0至2個R_x取代之單環或雙環雜環基、經0至2個R_x取代之芳基或經0至2個R_x取代之單環或雙環雜芳基；

各R_x獨立地為H、鹵基、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；

各R_y獨立地為C₁₋₅烷基；

m為0、1、2、3或4；

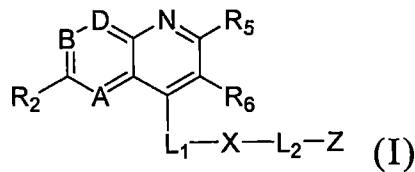
n為0、1、2、3或4；

各p獨立地為0、1或2；且

各r獨立地為0、1、2、3或4；

其限制條件為當R₅及R₆中之至少一者為H時，則X為-O-、-S-或-NR₈-；m及n中之一者為0、1、2、3或4，且m及n中之另一者為1、2、3或4。

本發明之第三態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其鹽，其中：

A為CR₁或N；

B為 CR_3 或N；

D為 CR_4 或N；

X為 $-\text{C}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)-$ 或 $-\text{NR}_8-$ ；

L_1 為 $-(\text{CR}_7\text{R}_7)_m-$ ；

L_2 為 $-(\text{CR}_7\text{R}_7)_n-$ ；

Z為經0至6個 R_q 取代之 C_{4-8} 烷基；

R_1 為H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

R_2 為H、 R_{1a} 、 C_{1-6} 鹵烷基、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至4個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)；

R_3 為H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環雜芳基)；

R_4 為H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

R_5 及 R_6 獨立地為H、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_h\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_h\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_h\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c$ 或 $-\text{NR}_h\text{S}(\text{O})_2\text{R}_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；

各 R_7 獨立地為H、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-2} 胺基烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 $-\text{NR}_h\text{R}_h$ ；或兩個 R_7

與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基或螺雜環基；

R_8 為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R_{1a} 獨立地為F、Cl、Br、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之芳基、經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、 $-OC(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)OR_d$ 、 $-NR_cR_c$ 、 $-NR_bC(O)R_d$ 、 $-NR_bC(O)OR_d$ 、 $-NR_bS(O)_pR_d$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-S(O)_pR_b$ 、 $-S(O)_pNR_cR_c$ 或 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ ；

各 R_a 獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、-N₃、經0至6個 R_w 取代之 C_{1-7} 烷基； C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羥基烷氧基、 $-O(CH=CH_2)$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_rC(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 烯基})$ 、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 炔基})$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(\text{苯基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、 $-(CH_2)_r(\text{芳基})$ 、 $-(CH_2)_r(\text{雜芳基})$ 、 $-O(\text{芳基})$ 、 $-O(\text{苯甲基})$ 、 $-O(\text{雜環基})$ 、 $-O(\text{雜芳基})$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2C(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(\text{芳基})$ 、 $-S(O)_p(\text{雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{芳基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{芳基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{雜環基})$ 、 $-NH(\text{經0至3個} R_x \text{ 取代之芳基})$ 、 $-NH(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)(\text{芳基})$ 、 $-OC(O)(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、

基)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{NHP}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 或 $-\text{Si}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_3$ ，其中該碳環基、芳基、雜環基及雜芳基各經0至4個 R_z 取代；或連接於同一碳原子之兩個 R_a 形成 $=\text{O}$ ；

各 R_b 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_c 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個 R_c 形成經0至3個 R_g 取代之4至8員雜環；

各 R_d 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或

經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_e 獨立地為H、經0至7個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_f 獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、-NH₂、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_g 獨立地為H、F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CF₃或苯基；

各 R_h 獨立地為H、經0至2個 R_x 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之芳基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_q 獨立地為H、鹵基、-CN、-OH、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_w 獨立地為F、-OH、-CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)或-C(O)NHS(O)₂(C_{1-3} 烷基)；

各 R_x 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_y 獨立地為 C_{1-5} 烷基；

各 R_z 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-OC(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)、-C(O)(嗎啉基)、 C_{3-6} 環烷基及嗎啉基；或連接於同一碳原子之兩個 R_z 形成=O；

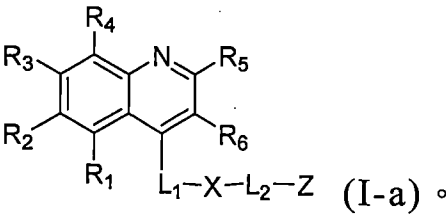
m為0、1、2、3或4；

n為0、1、2、3或4；

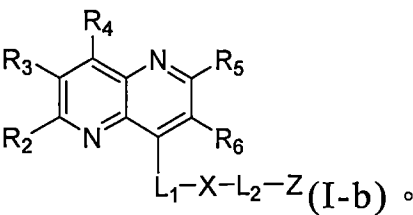
各p獨立地為0、1或2；且

各r獨立地為0、1、2、3或4。

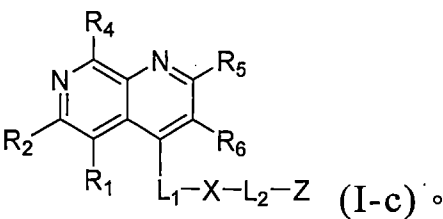
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁；B為CR₃；D為CR₄；且R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-a)之結構：



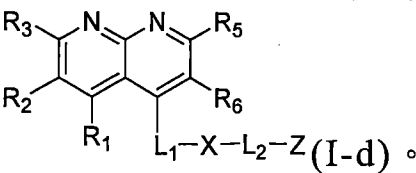
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為N；B為CR₃；D為CR₄；且R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-b)之結構：



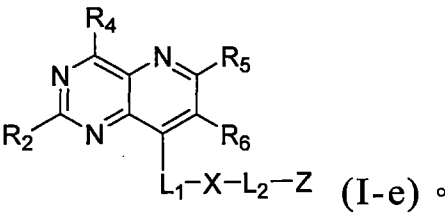
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁；B為N；D為CR₄；且R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-c)之結構：



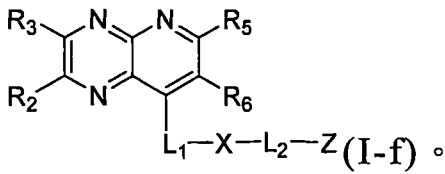
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁；B為CR₃；D為N；且R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-d)之結構：



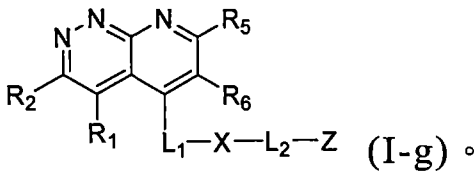
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為N；B為N；D為CR₄；且R₂、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-e)之結構：



一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為N；B為CR₃；D為N；且R₂、R₃、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-f)之結構：



一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁；B為N；D為N；且R₁、R₂、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-g)之結構：



一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁或N；B為CR₃或N；D為CR₄或N；其限制條件為A、B及D中僅一者為N；且R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-b)、式(I-c)及式(I-d)之結構。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為CR₁或N；B為CR₃或N；D為CR₄或N；其限制條件為A、B及D中僅兩者為N；且R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一或第二態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(I-e)、式(I-f)及式(I-g)之結構。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中

A為 CR_1 或N；B為 CR_3 或N；D為 CR_4 或N；其限制條件為A、B及D中沒有或其中一者為N；且其中：

X為一鍵、-O-、-S-或-NR₈-；

Z為選自以下之環狀基團：C₃₋₆環烷基、C₄₋₆環烯基、5至10員雜環基、苯基及5至10員雜芳基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R₁為H、F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或-OCH₃；

R₂為H、R_{1a}、C₁₋₃氟烷基、經0至6個R_{1a}取代之C₂₋₄烯基、經0至4個R_{1a}取代之C₂₋₄炔基、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之苯基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環或雙環雜芳基)；

R₃為H、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₂烷基、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-(CH₂)_r(經0至3個R_{1a}取代之苯基)、-(CH₂)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CH₂)_r(經0至3個R_{1a}取代之苯基)、-(CH₂)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CH₂)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環雜芳基)；

R₄為H、F、Cl、-CN、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基或C₁₋₂烷氧基；

R₅及R₆獨立地為H、F、Cl、-OH、經0至6個R_a取代之C₁₋₃烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₃烷氧基、-C(O)OR_h、-C(O)NR_hR_h或-NR_hR_h；

各R₇獨立地為H、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羥基烷基、C₁₋₂胺基烷基、-CH₂CH=CH₂、C₃₋₆環烷基、苯基或-NR_hR_h；或兩個R₇與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基；

m為0、1或2；

n為0、1、2或3；

各r為0、1或2；且L₁、L₂、R₈、R_{1a}、R_a、R_g、R_h及r如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：

X為一鍵或-NR₈-；

L₁為一鍵或-CH₂；

L₂ 為 一 鍵 、 -CH₂- 、 -CH(CH₃)- 、 -C(CH₃)₂- 、 -CH(CH₂F)- 、 -CH(CHF₂)- 、 -CH(CF₃)- 、 -CH(CH₂CH₃)- 、 -CH(CH₂CH₂F)- 、 -CH(CH₂CHF₂)- 、 -CH(CH₂CF₃)- 、 -CH(CH₂CH₂OH)- 、 -CH(CH₂N(CH₃)₂)- 、 -CH(C(CH₃)₂OH)- 、 -CH(CH₂CH=CH₂)- 、 -CH(CH₃)CH₂- 、 -CH(環丙基)- 、 -CH(CH(CH₃)₂)- 、 -CH(C(CH₃)₂F)- 、 -CH(CH₃)CH₂CH₂- 、 -CH(CH₃)CH₂C(OH)(苯基)- 、 環丙基或環丁基；

Z為選自以下之環狀基團：C₃₋₆環烷基、環戊烯基、苯基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基及噻吩基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R₁為H或F；

R₂為：

(i) H、F、Cl或Br；或

(ii)二氫吡啶酮基、苯基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，其各經0至3個R_{1a}取代；

R₃為H、F或Cl；

R₄為H、F或Cl；

R₅為H、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N₃、-C(O)OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₃、-CH₂NH(二甲基苯基)、-C(O)NH(吡啶基)、-C(O)NH(苯基)或-CH₂O(吡啶基)；

R₆為H、F、Cl或-CH₃；

R₈為H、-CH₃或-CH₂CH₃；

各 R_{1a} 獨立地 為 F 、 -CN 、 -CH₃ 、 -CH₂CH₃ 、 -CH₂OH 、 -

C(CH₃)₂OH 、 -CH(OH)CH₂OH 、 -CH(CH₃)(OH)CH₂OH 、 -
C(CH₂F)₂OH 、 -C(CH₃)₂NHC(O)CH₃ 、 -C(O)NH₂ 、 -
C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ 、 -C(O)NHCH₃ 、 -C(O)OH 、 -
CH(C(O)OCH₃)CH₂NH₂ 、 -CH(CH₂OH)NHC(O)CH₃ 、 -
CH(NH₂)CH₂OH 、 -CH(NH₂)CH₂C(O)OH 、 -CH₂CH(NH₂)C(O)OH 、 -
CH₂NH(CH₂CH₃) 、 -CH₂NHC(O)CH₃ 、 -CH₂NHC(O)NH₂ 、 -
CH(OH)CH₂NH(CH₃) 、 -NH(CH₃) 、 -NHCH₂CH₂OH 、 -
NHCH₂CH(OH)CH₂OH 、 -NHCH₂C(CH₃)₂OH 、 -NHCH(CH₂OH)₂ 、 -
NHCH₂C(O)NH₂ 、 -NHCH₂C(O)OH 、 -NHCH(CH₃)C(O)NH₂ 、 -
NHCH₂CH(OH)CH₂OH 、 -N(CH₃)C(O)CH=CH₂ 、 -OCH₂CH₃ 、 -
S(O)₂CH₃ 、 -S(O)₂NH(CH₃) 、 -CH₂(氮雜環丁烷基) 、 -CH₂(哌嗪基) 、 -
CH₂(丁氧基羰基哌嗪基) 、 -CH(OH)(環丙基) 、 -CH(OH)CH₂(嗎啉基) 、
-CH(OH)CH₂(羧基吡咯啉基) 、 -NH(胺甲醯基環丙基) 、 經1至2個獨立
地選自 -OH 、 -NH₂ 、 -NHC(O)NH₂ 、 -NHC(O)CH₃ 、 -NHCH₂CH₂OH 、 -
NHS(O)₂CH₃ 、 -CH₂OH 、 -C(O)OH 及 -C(O)CH₃ 之取代基取代之 C₃₋₆ 環
烷基；羥基丁醯基、羥基吡咯啉基、羧基吡咯啉基、甲氧基羰基吡咯
啉基、羥基丙基吡咯啉基、羥基哌喃基、羥基氧雜環丁烷基、羥基甲
基嗎啉基、二側氧基羥基四氫硫哌喃基、經1至2個獨立地選自 -NH₂ 、
-C(O)OH 、 -CH₂C(O)OH 、 -C(CH₃)₂OH 及 -C(O)OCH₂CH₃ 之取代基取代之哌
啉基；哌嗪基，其經0或1個選自以下之取代基取代：-CH₂OH 、
CH₂CN 、 -CH₂C(O)OH 、 -CH₂C(O)OCH₃ 、 -CH₂C(O)NH₂ 、 -
CH₂C(O)NHCH₃ 、 -CH(C(O)OCH₃)CH₂NHC(O)CH₃ 、 -
CH(C(O)OH)CH₂NH₂ 、 -CH₂C(O)NHS(O)₂CH₃ 、 -
CH₂C(O)NHCH₂C(O)OH 、 -CH(C(O)OH)CH₂NHC(O)CH₃ 、 -
CH(C(O)OH)CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃ 、 -C(O)OH 、 -C(O)CH(CH₃)OH 、 -
C(O)CH(NH₂)CH₂C(O)OH 、 -C(O)CH(NH₂)CH₂OH 、 -

$\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)CH=CH}_2$ 、 $-\text{C(O)C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (四唑基)及吡啶酮基；哌嗪酮基、羧基甲基哌嗪酮基、嗎啉基、二側氧基硫嗎啉基、羧基-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基或吡啶基；

各 R_a 獨立地為 F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH=CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ (苯基)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{C(O)CH}_3$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)}$ (吡唑基)、 $-\text{C(O)}$ (吡啶基)、 $-\text{C(O)NH}$ (苯基)、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH=NOH}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{OCH=CH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(O)CH}_3$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ 、 S(O)_2 (甲基吡唑基)、噁唑啉酮基、環戊烯基、咪唑啉-2,4-二酮基、咪唑啉酮基、甲基咪唑基、吡啶基、嗎啉酮基、嗎啉基、吡嗪基、噻嗪基、甲基噻嗪基、二甲氧基噻嗪基、吡啶酮基、吡咯啉基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、四氫吡啶基、四唑基、甲基四唑基、噻唑基、三唑基、甲基三唑基、經0至2個獨立地選自F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OC(O)C}(\text{CH}_3)_3$ 之取代基取代之苯基；經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡唑基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (嗎啉基)；經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、

NH_2 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})$ (嗎啉基)；或經0至1個選自以下之取代基取代之嘧啶基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、環丙基及嗎啉基；

且A、B及D如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中

X為一鍵或 $-\text{NR}_8-$ ；

L_1 為一鍵或 $-\text{CH}_2-$ ；

L_2 為一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CHF}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{環丙基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{苯基})-$ 、環丙基或環丁基；

Z為選自以下之環狀基團： C_{3-6} 環烷基、環戊烯基、苯基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基及噻吩基，其中該環狀基團經0至3個 R_a 取代；

R_1 為H或F；

R_2 為：

(i) H、F、Cl或Br；或

(ii) 二氫吡啶酮基、苯基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基或嘧啶基，其各經0至3個 R_{1a} 取代；

R_3 為H、F或Cl；

R_4 為H、F或Cl；

R_5 為H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ (二甲基苯

基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (吡啶基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{O}$ (吡啶基)；

R_6 為 H 、 F 、 Cl 或 $-\text{CH}_3$ ；

R_8 為 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

各 R_{1a} 獨立地為 F 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2$ (氮雜環丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基哌嗪基)、 $-\text{CH}(\text{OH})$ (環丙基)、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (嗎啉基)、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (羧基吡咯啶基)、 $-\text{NH}$ (胺甲醯基環丙基)、經1至2個獨立地選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 之取代基取代之 C_{3-6} 環烷基；羥基丁醯基、羥基吡咯啶基、羧基吡咯啶基、甲氧基羰基吡咯啶基、羥基丙基吡咯啶基、羥基哌喃基、羥基氧雜環丁烷基、羥基甲基嗎啉基、二側氧基羥基四氫硫哌喃基、經1至2個獨立地選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 之取代基取代之哌啶基；哌嗪基，其經0或1個選自以下之取代基取代： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、

CH(C(O)OH)CH₂NH₂ 、 -CH₂C(O)NHS(O)₂CH₃ 、 -
 CH₂C(O)NHCH₂C(O)OH 、 -CH(C(O)OH)CH₂NHC(O)CH₃ 、 -
 CH(C(O)OH)CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃ 、 -C(O)OH 、 -C(O)CH(CH₃)OH 、 -
 C(O)CH(NH₂)CH₂C(O)OH 、 -C(O)CH(NH₂)CH₂OH 、 -
 C(O)CH₂CH₂C(O)OH 、 -C(O)CH=CH₂ 、 -C(O)C≡CH 、 -CH₂(四唑基)及
 吡啶酮基；哌嗪酮基、羧基甲基哌嗪酮基、嗎啉基、二側氧基硫嗎啉
 基、羧基-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基或吡啶基；

各 R_a 獨立地為 F 、 Cl 、 Br 、 -CN 、 -OH 、 -CH₃ 、 -CH₂CH₃ 、 -
 CH=CH₂ 、 -C≡C(苯 基) 、 -CF₃ 、 -CH₂OH 、 -CH₂CH₂OH 、 -
 CH(CH₃)OH 、 -CH₂CH₂CH₂OH 、 -C(CH₃)₂OH 、 -CH(OH)CH₂OH 、 -
 CH₂CH(OH)CH₂OH 、 -C(CH₃)(OH)CH₂OH 、 -
 CH(OH)CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂ 、 -CH₂NH₂ 、 -CH(NH₂)CH₂OH 、 -
 CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃ 、 -CH₂C(O)NH₂ 、 -CH₂CH₂C(O)NH₂ 、 -
 CH₂(苯 基) 、 -C(O)CH₃ 、 -C(O)NH₂ 、 -C(O)NH(CH₃) 、 -
 C(O)NH(CH₂CH₃) 、 -C(O)N(CH₃)₂ 、 -C(O)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃ 、 -
 C(O)(吡 唑 基) 、 -C(O)(吡 啶 基) 、 -C(O)NH(苯 基) 、 -C(O)OH 、 -
 CH₂C(O)OH 、 -CH₂CH₂C(O)OH 、 -C(O)OCH₃ 、 -C(O)OC(CH₃)₃ 、 -
 CH=NOH 、 -OCHF₂ 、 -OCH₃ 、 -OCF₃ 、 -OCH₂CH₂OH 、 -
 OCH₂CH₂CH₂OH 、 -OCH₂C(O)OH 、 -OCH=CH₂ 、 -NH₂ 、 -
 NHC(O)OC(CH₃)₃ 、 -NHCH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₃ 、 -S(O)CH₃ 、 -
 S(O)₂NH₂ 、 -S(O)₂CH₂CH₂C(O)OCH₃ 、 S(O)₂(甲 基 吡 唑 基) 、 噁 唑 啶 酮
 基、環戊烯基、咪唑啉-2,4-二酮基、咪唑啉酮基、甲基咪唑基、吡啶
 基、嗎啉酮基、嗎啉基、吡嗪基、噻嗪基、甲基噻嗪基、二甲氧基噻
 嗪基、吡啶酮基、吡咯啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、四氫吡啶基、四
 唑基、甲基四唑基、噻唑基、三唑基、甲基三唑基、經0至2個獨立地
 選自 F 、 Cl 、 -CN 、 -CH₃ 、 -NH₂ 、 -OCH₃ 及 -OC(O)C(CH₃)₃ 之取代基取

代之苯基；經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (嗎啉基)；經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})$ (嗎啉基)；或經0至1個選自以下之取代基取代之嘧啶基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、環丙基及嗎啉基。

且A、B及D如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中

L_1 為一鍵；

L_2 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CHF}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (環丙基)-、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F})-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

X為 $-\text{NR}_8-$ ；

Z為選自以下之環狀基團：苯基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基或吡啶基、嘧啶基，其各經0至3個選自以下之取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ (苯基)、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

C(O)NH(苯基)、-C(O)(吡唑基)、-C(O)(吡啶基)、-NH₂、-CH₂NH₂、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂CH₂CH₂C(O)OCH₃、-S(O)₂(甲基吡唑基)、環戊烯基、苯基、甲基苯基、氰基苯基、胺基苯基、丁氧基羰基苯基、甲氧基苯基、噁唑啉酮基、吡啶基、甲基咪唑基、咪唑啉酮基、咪唑啉-2,4-二酮基、吡嗪基、噻嗪基、甲基噻嗪基、二甲氧基噻嗪基、吡咯啉基、吡啶酮基、氯苯基、氟苯基、嗎啉基、嗎啉酮基、甲基三唑基、三唑基、四唑基、甲基四唑基、四氫吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡唑基：-CH₃、-CH₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂(苯基)、-C(O)OH及-CH₂CH₂(嗎啉基)；經0至1個選自以下之取代基取代之嘧啶基：-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、環丙基及嗎啉基；或經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基：-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂及-C(O)(嗎啉基)；

R₂為二氫吡啶酮基、苯基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，其各經0至3個R_{1a}取代；

R₈為H、-CH₃或-CH₂CH₃；且A、B、D、R₅及R₆如第一態樣中所定義。

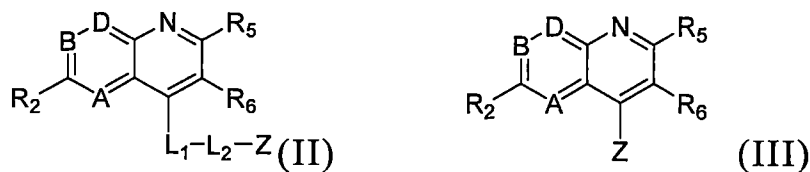
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中R₅及R₆獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；X為一鍵、-O-、-S-或-NR₈-；m為0、1、2、3或4；n為0、1、2、3或4；且A、B、D、L₁、L₂、Z、R₂、R₈、R_a、R_b、

R_c 、 R_h 及 R_y 如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-O-、-S-或-NR₈-；m及n中之一者為0、1、2、3或4且m及n中之另一者為1、2、3或4；且A、B、D、L₁、L₂、Z、R₂、R₅、R₆及R₈如第一態樣中所定義。

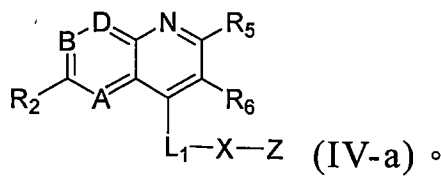
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中： R_5 及 R_6 中之一者為H；且 R_5 及 R_6 中之另一者為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷基、經0至6個 R_a 取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；X為-O-、-S-或-NR₈-；m及n中之一者為0、1、2、3或4且m及n中之另一者為1、2、3或4；且A、B、D、L₁、L₂、Z、R₂、R₈、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_h 及 R_y 如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為一鍵； R_5 及 R_6 獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷基、經0至6個 R_a 取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；m為0、1、2、3或4；n為0、1、2、3或4；且A、B、D、L₁、L₂、Z、R₂、R₈、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_h 及 R_y 如第一態樣中所定義。此實施例包括具有式(II)結構之化合物，其中m+n之總和為1、2或3；及具有式(III)結構之化合物，其中m與n均為0。



此實施例中包括式(II)化合物。此實施例中亦包括具有式(III)結構之化合物。

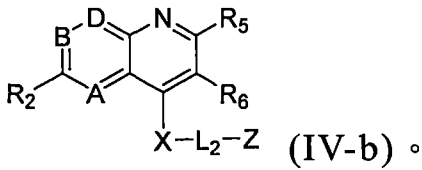
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中m為1、2、3或4；n為0；R₅及R₆獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；且A、B、D、X、L₁、L₂、Z、R₂、R_a、R_b、R_c、R_h、R_y及m如第一態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(IV-a)之結構：



此實施例中包括如下化合物，其中m為1或2。此實施例中亦包括如下化合物，其中m為1。

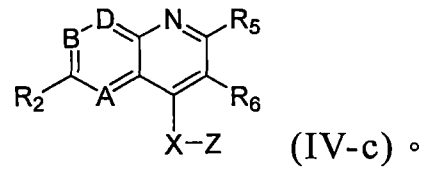
一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中m為0；n為1、2、3或4；R₅及R₆獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；且A、B、D、X、L₁、L₂、Z、R₂、R_a、R_b、R_c、R_h、R_y及n如第一態樣中所定義。此實施例之化合

物具有式(IV-b)之結構：



此實施例中包括如下化合物，其中n為1或2。此實施例中亦包括如下化合物，其中n為1。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中m為0；n為0；且R₅及R₆獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；且A、B、D、X、L₁、L₂、Z、R₂、R_a、R_b、R_c、R_h及R_y如第一態樣中所定義。此實施例之化合物具有式(IV-c)之結構：



一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-O-、-S-或-NR₈-；R₅及R₆獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；m為0、1、2、3或4；n為0、1、2、3或4；且A、B、D、L₁、L₂、Z、R₂、R₈、R_a、R_b、R_c、R_h及R_y如第一態樣中所定義。此實施例包括具有式(IV-a)、式(IV-b)及式(IV-c)

之結構的化合物。此實施例中包括式(IV-a)化合物，其中m為1或2。此實施例中亦包括具有式(IV-b)結構之化合物，其中n為1或2。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-O-；且A、B、D、R₂、R₅、R₆、L₁、L₂及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中R₅及R₆中之至少一者為H；且m及n中之一者為0、1、2、3或4且m及n中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中R₅及R₆獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；m為0、1、2、3或4；且n為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-S-；且A、B、D、R₂、R₅、R₆、L₁、L₂及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中R₅及R₆中之至少一者為H；且m及n中之一者為0、1、2、3或4且m及n中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中R₅及R₆獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基、經0至6個R_a取代之C₃₋₆環烷基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷基硫基、經0至6個R_a取代之芳基硫基、經0至6個R_a取代之C₁₋₅烷氧基、經0至6個R_a取代之芳氧基、-NR_hR_h、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_hC(O)R_y、-NR_bC(O)OR_b、-NR_bS(O)₂NR_cR_c或-NR_hS(O)₂R_y；或R₅及R₆與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；m為0、1、2、3或4；且n為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-NR₈-；且A、B、D、R₂、R₅、R₆、R₈、L₁、L₂及Z如第一態樣中所定義。此實施例

中包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 中之至少一者為H；且 m 及 n 中之一者為0、1、2、3或4且 m 及 n 中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環； m 為0、1、2、3或4；且 n 為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-O-、-S-或-NR₈-；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 L_1 、 L_2 及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 中之至少一者為H；且 m 及 n 中之一者為0、1、2、3或4且 m 及 n 中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環； m 為0、1、2、3或4；且 n 為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-O-或-NR₈-；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 L_1 、 L_2 及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 中之至少一者為H；且 m 及 n 中之一者為0、1、2、3或4且 m 及 n 中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 獨立地為鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取

代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環； m 為0、1、2、3或4；且 n 為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 X 為 $-O-$ 或 $-S-$ ；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 中之至少一者為 H ；且 m 及 n 中之一者為0、1、2、3或4且 m 及 n 中之另一者為1、2、3或4。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_5 及 R_6 獨立地為鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環； m 為0、1、2、3或4；且 n 為0、1、2、3或4。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 L_1 為 $-(CR_7R_7)_m-$ ； m 為1、2、3或4；各 R_7 獨立地為 H 、 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 或 $-NR_hR_h$ ；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 L_2 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_7 獨立地為 H 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_7 為 H 、 $-CH_3$ 或 $-OH$ 。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 L_2 為 $-(CR_7R_7)_n-$ ； n 為1、2、3或4；各 R_7 獨立地為 H 、 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 或 $-NR_hR_h$ ；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 L_1 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_7 獨立地為 H 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_7 為 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OH}$ 。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 Z 為選自以下之環狀基團：3至14員碳環基、5至10員雜環基、芳基及單環及雙環雜芳基，其中該環狀基團經0至3個 R_a 取代；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 Z 為選自以下之環狀基團： C_{3-7} 環烷基、5至7員雜環基、苯基、萘基及單環及雙環雜芳基，其各經0至3個 R_a 取代。此實施例中亦包括如下化合物，其中 Z 為選自以下之環狀基團： C_{3-6} 環烷基、5至7員雜環基、苯基及單環及雙環雜芳基，其各經0至3個 R_a 取代。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 Z 為經0至3個 R_a 取代之3至14員碳環基；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 Z 為經0至3個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基。亦包括如下化合物，其中 Z 為經0至3個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 Z 為經0至3個 R_a 取代之5至10員雜環基；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 Z 為經0至3個 R_a 取代之5至7員雜環基。亦包括如下化合物，其中 Z 為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫哌喃基，其各經0至3個 R_a 取代。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 Z 為芳基或單環或雙環雜芳基，其各經0至3個 R_a 取代；且 A 、 B 、 D 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、 X 及 Z 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 Z 為苯基、萘基或單環或雙環雜芳基，其各經0至3個 R_a 取代。此實施例中亦包括如下化合物，其中 Z 為苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩

基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、三嗪基、吡咯并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噻嗪基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、三唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基或喹啉基，其各經0至3個 R_a 取代。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中Z為經0至3個 R_a 取代之芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中Z為苯基或萘基，其各經0至3個 R_a 取代。此實施例中亦包括如下化合物，其中Z為經0至3個 R_a 取代之苯基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中Z為經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中Z為經0至3個 R_a 取代之單環雜芳基。適合單環雜芳基之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及噻嗪基。此實施例中亦包括如下化合物，其中Z為經0至3個 R_a 取代之雙環雜芳基。適合雙環雜芳基之實例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、三嗪基、吡咯并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噻嗪基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、三唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基及喹啉基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中A為 CR_1 ； R_1 為H、F、Cl、Br、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基或 C_{1-3} 烷氧基；且B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_1 為H、F、Cl、-CN、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{1-2} 烷氧基。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_1 為H、F、-CN、-CH₃、-CF₃或-OCH₃；如下化合物，其中 R_1 為H、F、-CN或-CH₃；如下化合物，其中 R_1 為H、F或-CH₃；如下化合物，其中 R_1 為H或-CH₃；及如下化合物，其中 R_1 為H。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 R_2 為H、 R_{1a} 、 C_{1-4} 鹵烷基、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至4個 R_{1a} 取代之 C_{2-4} 炔基、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)；且A、B、D、 R_5 、 R_6 、 R_{1a} 、 R_g 、 r 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_2 為H、 R_{1a} 、 C_{1-4} 氟烷基、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之 C_{3-7} 環烷基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_2 為H、 R_{1a} 、 C_{1-3} 氟烷基、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之 C_{3-7} 環烷基)、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)。此外，此實施例中包括如下化合物，其中 R_2 為H、F、Cl、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-2} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ 烷基)₂、 $-OC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-OC(O)N(C_{1-3}$ 烷基)₂、 $-OC(O)OH$ 、 $-OC(O)O(C_{1-3}$

烷基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ ；其中p如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中B為 CR_3 ； R_3 為H、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環雜芳基)；及A、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_{1a} 、 R_b 、 R_c 、 R_e 、 R_g 、p、r、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_3 為H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{1-3} 烷基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之 C_{3-7} 環烷基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環雜芳基)。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_3 為H、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{1-3} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之 C_{3-7} 環烷基)、 $-(\text{CH}_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(\text{CH}_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(\text{CH}_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環雜芳

基)。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中D為 CR_4 ； R_4 為H、F、Cl、Br、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；且A、B、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_4 為H、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{1-2} 烷氧基。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_4 為H、F、-CN、-CH₃、-CF₃或-OCH₃。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中m + n之總和不為0；各 R_7 獨立地為H、 C_{1-3} 烷基、-OH、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)或-N(C_{1-3} 烷基)₂；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_7 為H、-CH₃、-OH或-NH₂。亦包括如下化合物，其中 R_7 為H或-CH₃。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中m + n之總和不為0；兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基或螺雜環基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_7 為3至7員螺碳環基。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_7 為3至7員螺雜環基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中X為-NR₈-； R_8 為H或 C_{1-2} 烷基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 L_1 、 L_2 及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_8 為H或-CH₃。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_8 為H。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_{1a} 獨立地為F、Cl、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、5至7員經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之苯基、經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、-C(O) R_b 、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_c、-OC(O) R_b 、-OC(O)NR_cR_c、-

OC(O)OR_d 、 $-\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)R}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)OR}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_b\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{R}_b$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 或 $-\text{C(O)NR}_b(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_c\text{R}_c$ ；且 A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、p、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_{1a} 獨立地為F、Cl、 $-\text{CN}$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC(O)NH}_2$ 、 $-\text{OC(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC(O)N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NR}_b\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC(O)N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHS(O)}_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS(O)}_p\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS(O)}_p\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S(O)}_p(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 或 $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_{1a} 獨立地為經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、5至7員經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之苯基或經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各R_a獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基、-(CH₂)_rC(O)OH、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-OC(O)(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(=NH)(NH₂)、C₃₋₇環烷基、苯基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、-O(苯基)、-O(苯甲基)、-O(雜環基)、-S(O)_p(C₁₋₃烷基)、-S(O)_p(苯基)、-S(O)_p(雜環基)、-NHS(O)₂(苯基)、-

NHS(O)₂(雜環基)、-NHS(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂NH(雜環基)、-NH(經0至3個R_x取代之芳基)、-NH(雜環基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(雜環基)、-OC(O)(苯基)、-OC(O)(雜環基)、-NHC(O)NH(苯基)、-NHC(O)NH(雜環基)、-OC(O)O(C₁₋₃烷基)、-OC(O)O(苯基)、-OC(O)O(雜環基)、-OC(O)NH(苯基)、-OC(O)NH(雜環基)、-NHC(O)O(苯基)、-NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH(苯基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)O(苯基)、-C(O)O(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)NH(苯基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(雜環基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHP(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)或-Si(C₁₋₃烷基)₃；或連接於同一碳原子之兩個R_a形成=O；且A、B、D、R₂、R₅、R₆、L₁、L₂、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各R_a獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。此實施例中亦包括如下化合物，其中連接於同一碳原子之兩個R_a形成=O。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各R_b獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₃烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、5至7員經

0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_f 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_b 獨立地為H或經0至6個 R_f 取代之 C_{1-3} 烷基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_b 獨立地為經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_c 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個 R_c 形成經0至3個 R_g 取代之4至8員雜環；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_f 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_c 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基。此實施例中亦包括如下化合物，其中連接於同一氮原子之兩個 R_c 形成經0至3個 R_g 取代之4至8員雜環。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_d 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_f 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_d 獨立地為H或經0至6個 R_f 取代之 C_{1-3} 烷基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_d 獨立地為經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_e 獨立地為H、經0至7個 R_f 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之5至7員雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_f 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_e 獨立地為H或經0至7個 R_f 取代之 C_{1-3} 烷基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_e 獨立地為經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之5至7員雜環基、經0至3個 R_f 取代之苯基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_f 獨立地為H、F、Cl、Br、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_f 獨立地為H、F、Cl、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷基或經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_f 獨立地為經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基、5至7員經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_g 獨立地為H、F、-OH、-CN、 C_{1-2} 烷基、-CF₃或苯基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_a 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_g 獨立地為H、F、-OH、-CN、-CH₃或-CF₃。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_g 獨立地為H或-CH₃。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_h 獨立地為H、經0至2個 R_x 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2

個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之苯基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_x 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_h 為H或經0至2個 R_x 取代之 C_{1-3} 烷基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_h 獨立地為經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之苯基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_x 獨立地為H、F、Cl、Br、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基或 C_{1-3} 烷氧基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_x 獨立地為H、F、Cl、-CN、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{1-3} 烷氧基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各 R_x 獨立地為H、F、Cl、-CN、-CH₃、-CF₃或-OCH₃。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各 R_y 獨立地為 C_{1-3} 烷基；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_y 獨立地為 C_{1-2} 烷基。亦包括如下化合物，其中各 R_y 為-CH₃。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各p獨立地為1或2；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各p為2。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中各r獨立地為0、1、2或3；且A、B、D、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 、X及Z如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中p為0、1或2。亦包括如下化合物，其中各p為0或1。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：A為 CR_1 ；B為 CR_3 ；D為 CR_4 ； R_2 為 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳

基)； R_5 為經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷基； R_6 為F、Cl或-CN； m 為0或1； n 為0或1； X 為 $-NR_8-$ ；及 Z 為經0至3個 R_a 取代之苯基；且 L_1 、 L_2 、 r 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_{1a} 、 R_a 或 R_g 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中各 R_a 獨立地為-OH或-NH(經0至2個 R_x 取代之苯基)。亦包括如下化合物，其中 R_1 為H； R_3 為H；及 R_4 為H。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中： A 為CH； B 為CH； D 為CH； R_2 為吡啶基、吡啶基或嘧啶基，其各經-CN、-CH₃或-C(CH₃)₂OH取代； R_5 為-CH₃、-CH₂OH或-CH₂NH(二甲基苯基)； R_6 為Cl； L_1 為一鍵； L_2 為一鍵； X 為-NH-；且 Z 為二甲基苯基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 R_2 為H、F、Cl或Br；且 A 、 B 、 D 、 L_1 、 L_2 、 X 、 Z 、 R_5 及 R_6 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_2 為F、Cl或Br。此實施例中亦包括如下化合物，其中 R_2 為H。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 R_2 為經0至3個 R_{1a} 取代之苯基或嘧啶基；且 A 、 B 、 D 、 L_1 、 L_2 、 X 、 Z 、 R_5 、 R_6 及 R_{1a} 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_2 為經-C(CH₃)₂OH取代之苯基或嘧啶基。亦包括如下化合物，其中 R_2 為經-C(CH₃)₂OH取代之嘧啶基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 R_2 為經0至3個 R_{1a} 取代之嘧啶基；且 A 、 B 、 D 、 L_1 、 L_2 、 X 、 Z 、 R_5 、 R_6 及 R_{1a} 如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中 R_2 為經-C(CH₃)₂OH取代之嘧啶基、-CH(CH₃)(OH)CH₂OH、經-CH₂C(O)OH取代之哌嗪基、哌嗪酮基或氰基吡啶基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中 Z 為經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-NH₂、-CH₂OH、-OCH₃、-C(O)NH₂、-CH(OH)CH₂OH、苯基及吡啶

基、嘧啶基、吡啶基；且A、B、D、L₁、L₂、X、R₂、R₅及R₆如第一態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中Z為二甲基苯基、氟苯基、二氟苯基、溴、氟苯基及三氟甲基苯基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中Z為經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基：F、Cl、Br、-NH₂及-C(O)NH₂；且A、B、D、L₁、L₂、X、R₂、R₅及R₆如第一態樣中所定義。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：X為-C(OH)-、-C(O)-、-C(NH₂)-或-NR₈-；Z為經0至6個R_q取代之C₄₋₈烷基；R₈為H或C₁₋₂烷基；且A、B、D、L₁、L₂、R₂、R₅、R₆、R₈及R_q如第三態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中L₁為一鍵。亦包括如下化合物，其中L₂為一鍵。此外，此實施例中包括如下化合物，其中L₁為一鍵且L₂為一鍵。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：X為-C(OH)-、-C(O)-、-C(NH₂)-或-NH-；Z為經0至6個R_q取代之C₄₋₈烷基；各R_q獨立地為H、F、-CN、-OH、-CF₃或-OCH₃；L₁為一鍵；L₂為一鍵；且A、B、D、R₂、R₅及R₆如第三態樣中所定義。此實施例中包括如下化合物，其中A、B及D中沒有或其中一者為N。亦包括如下化合物，其中A為CR₁、B為CR₃且D為CR₄。此外，此實施例中包括如下化合物，其中Z為經0至3個R_q取代之C₅₋₇烷基。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1)；3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-胺(2)；5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(3)；2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(4)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-

甲酸乙酯(5)；4-(4-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)苯甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6)；3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)喹啉-4-胺(7)；5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)-N-甲基吡啶鹽胺(8)；5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶甲酸(9)；2-(5-(3-氯-4-((2-氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(10)；2-(5-(3-氯-4-((苯基胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(11)；2-(5-(3-氯-4-((2-(二甲基胺基)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(12)；(S)-(4-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯甲基)甘胺酸(13)；(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(14)；(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(15)；(S)-2-(4-(4-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(16)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(2-(甲基胺基)嘧啶-5-基)喹啉-4-胺(17)；4-(5-(3,8-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(18)；3,8-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(2-(甲基胺基)嘧啶-5-基)喹啉-4-胺(19)；3,8-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-胺(20)；2-(4-(3,8-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(21)；4-(3,8-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-N-甲基苯磺鹽胺(22)；6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶鹽胺(23)；6-(1-((3-氯-6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶鹽胺(24)；6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶鹽胺(25及26)；6-(1-((3-氯-6-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶鹽胺(27)；6-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶鹽胺(28)；

(R)-3-氯-6-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(29)；(R)-6-(4-(氮雜環丁烷-1-基甲基)苯基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(30)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸(31)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(32)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-甲基喹啉-2-甲醯胺(33)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N,N-二甲基喹啉-2-甲醯胺(34)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-苯基喹啉-2-甲醯胺(35)；3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-(吡啶-4-基)喹啉-2-甲醯胺(36)；6-(6-胺甲醯基吡啶-3-基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(37)；6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟-N-苯基吡啶醯胺(38)；6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-N-乙基-5-氟吡啶醯胺(39)；5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(40)；5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(吡啶-3-基氧基)甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(41)；5-(2-(疊氮基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(42)；5-(2-(胺基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(43)；2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(44)；2-(4-(5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(45)；2-(4-(5-(2-胺基-3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(46)；2-(5-(3-氯-4-(吡啶-1-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(47)；2-(5-(3-氯-4-((2-甲基吡啶-1-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(48)；1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(49)；2-(5-(3-氯-4-((1-環丁基丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶

-2-基)丙-2-醇(50)；2-(5-(3-氯-4-((2-甲基-1-(吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(51)；2-(5-(3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(52)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(53)；2-(5-(3-氯-4-(2-甲基-2-苯基胍基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(54)；2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(55)；2-(5-(4-((4-溴-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(56)；2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-苯基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(57)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-環己基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(58)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((1-環己基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(59)；(S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(60)；(R)-3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(61)；2-(5-(3-氯-4-((1-(4-氯吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(62)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(63)；2-(5-(4-((1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(64)；N-(4-胺基丁基)-5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶鹽胺(65)；2-(5-(3-氯-4-((乙基(苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(66)；2-(5-(3-氯-4-(((2-氟苯基)(甲基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(67)；2-(5-(3-氯-4-((乙基(2-氟苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(68)；1-((5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇(69)；2-((5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)乙-1-醇(70)；2-((5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)丙-1,3-二醇(71)；4-(5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺

基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(72)；3-((5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)丙-1,2-二醇(73)；(S)-4-(5-(3-氯-4-(((S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-甲酸(74)；(S)-4-胺基-1-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(75)；(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-2-側氧基哌嗪-1-基)乙酸(76)；2-(4-(5-(3-氯-4-(((S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙酸(77)；(S)-2-(1-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸(78)；(S)-4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(79)；(S)-1-((5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇(80)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)-2-側氧基哌嗪-1-基)乙酸(81)；(R)-2-(1-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸(82)；((R)-4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)嗎啉-2-基)甲醇(83)；((S)-4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-2-基)甲醇(84)；((R)-4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)嗎啉-3-基)甲醇(85)；((S)-4-(5-(3-氯-4-(((S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)甲醇(86)；((S)-4-(5-(3-氯-4-(((S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)嗎啉-2-基)甲醇(87)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-4-胺(88)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙醯胺(89)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醯胺(90)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-

基)哌嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺(91)；(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(92)；(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸(93)；(S)-3-胺基-2-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸(94)；(S)-3-乙酰胺基-2-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸(95)；2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(96及97)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(98)；(S)-3-胺基-2-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(99)；2-胺基-2-(4-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)乙-1-醇(100)；(R)-N-(4-胺基丁基)-5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶酰胺(101)；(R)-6-(4-(1-胺基環丙基)苯基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(102)；(S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(103)；(R)-3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酰胺(104)；2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-1-乙基哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(105)；3-((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)丙-1,2-二醇(106)；1-((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)乙酮(107)；1-((R)-3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)乙-1-酮(108)；(S)-3-乙酰胺基-2-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯(109)；(R)-N-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)乙酰胺(110)；(R)-N-(1-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-

6-基)苯基)環丁基)甲烷磺醯胺(111)；3-(4-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-酮(112)；(R)-N-(1-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)環丁基)乙醯胺(113)；(R)-4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羥基環己-1-酮(114)；3-胺基-3-(4-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙酸(115)；2-胺基-3-(4-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙酸(116)；(R)-2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-1,3-二氟丙-2-醇(117)；(R)-6-(4-(1-胺基環丁基)苯基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(118)；(R)-3-胺基-3-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)環丁-1-醇((119)；(R)-1-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環戊-1-醇(120)；(1R,2R)-1-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環戊-1,2-二醇(121)；6-溴-3,8-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(122)；(R)-1-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(123)；(R)-N-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-N-甲基丙烯醯胺(124)；(R)-1-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-炔-1-酮(125)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-乙基吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(126)；1-(6-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇(127)；6-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶甲酸(128)；6-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶醯胺(129)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-(羥基甲基)吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(130)；(R)-N-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羥基環己基)乙醯胺(131及132)；2-(5-(3-氯-4-((1-(呋喃-2-

基)丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(133)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2,3,3-三甲基環戊-1-烯-1-基)丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(134)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(3-嗎啉并苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(136)；2-(5-(3-氯-4-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(137)；4-(2-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)丙基)-2-甲基異喹啉-1(2H)-酮(138)；2-(5-(3-氯-4-(庚-2-基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(139)；2-(5-(3-氯-4-((1-環戊基丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(140)；2-(5-(3-氯-4-((4-(6-甲基-1H-吡啶-3-基)丁-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(141)；2-(5-(3-氯-4-((1-(1-(4-氯苯基)環戊基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(142)；3-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)-1,1-二苯基丁-1-醇(143)；2-(5-(4-((1-(1H-吡啶-4-基)丙-2-基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(144)；2-(5-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯甲基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(145)；2-(5-(3-氯-4-((2-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(146)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(147)；2-(5-(3-氯-4-((4-(二氟甲氧基)苯甲基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(148)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2,5-二甲基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(149)；2-(5-(3-氯-4-((1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(150)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(151)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(152)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(153)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-苯基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(154)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(155)；2-(5-(3-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹

啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(156)；2-(5-(3-氯-4-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(157)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)環丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(158)；2-(5-(3-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(159)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(160)；2-(5-(3-氯-4-((1-苯基環丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(161)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟吡啶-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(162)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(163)；2-(5-(3-氯-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(164)；2-(5-(3-氯-4-((3,3,3-三氟-1-苯基丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(165)；2-(4-(3-氯-4-((1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(166)；3-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(167)；2-(5-(3-氯-4-((3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(168)；2-(5-(3-氯-4-((3,3,3-三氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(169)；2-(4-(3-氯-4-((1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(170)；2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(171)；2-(4-(3-氯-4-((1-(異噻唑-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(172)；2-(4-(3-氯-4-((1-(嘧啶-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(173)；2-(4-(3-氯-4-((1-(異噻唑-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(174)；2-(4-(3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(175)；2-(4-(3-氯-4-((1-(吡啶-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(176)；2-(4-(3-氯-4-((1-(嘧啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(177)；2-(4-(3-氯-4-((1-(4-甲基嘧啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(178)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噻唑-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(179)；2-

(5-(4-(2,5-二甲基苯基胺基)-2-甲氧基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(180)；4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-3-甲基喹啉-2-醇(181)；2-(5-(3-氯-4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(182)；2-(5-(4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(183)；2-(5-(4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(184)；2-(5-(3-氯-4-((2-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(185)；5-(4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)-N-甲基吡啶鹽胺(186)；2-(4-(5-(4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(187)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(188)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(189)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(190)；2-(5-(3-氯-4-((環丙基(2-氟苯基)甲基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(191)；2-(4-(3-氯-4-((1-(呋喃-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(192)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-苯基乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(193)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噻唑-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(194)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(195)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噻吩-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(196)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(197)；2-(4-(3-氯-4-((1-(吡嗪-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(198)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噻吩-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(199)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(200)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(201)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噻唑-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-

基)苯基)丙-2-醇(202)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噁唑-5-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(203)；2-(4-(3-氯-4-((1-(呋喃-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(204)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(205)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噁唑-4-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(206)；(S)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(207)；(S)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-苯基乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(208)；2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(209)；2-(4-(3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(210)；2-(4-(3-氯-4-((1-(噁唑-5-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(211)；2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-苯基乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(212)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-6-甲基-8-((1-苯基乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(213)；2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-苯基乙基)胺基)-3-氟-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(214)；(R)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(215)；2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(3-乙基苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(216)；(R)-2-(5-(3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(217)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(218)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(2-嗎啉并嘧啶-5-基)喹啉-4-胺(219)；(R)-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)甲醇(220)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(6-(甲基磺基)吡啶-3-基)喹啉-4-胺(221)；(R)-3-氯-6-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(222)；(R)-3-氯-6-(2-乙基嘧啶-5-基)-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(223)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-

2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(224)；(R)-4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)硫嗎啉1,1-二氧化物(225)；(R)-4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(226)；(R)-3-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氧雜環丁烷-3-醇(227)；(R)-2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(228)；2-(5-(3-氯-4-((2-氟-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(229)；2-(5-(3-氯-4-((3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(230)；2-(4-(3-氯-4-((3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(232)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙腈(233)；(R)-6-(2-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(237)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(238)； $\pm$ 2-(5-(8-((1-(3-胺基苯基)乙基)胺基)-7-氯-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(239)；(R)-2-(5-(4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(240)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(同對掌性物)(241)；2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(242)；乙基-1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸酯(243)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(244)；2-(1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(245)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(246)；2-(5-(3-氯-8-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(247)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(248)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-

基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(249)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(250)；4-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-4-羟基环己烷-1-甲酸(251)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(252)；2-(5-(3-氯-5-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(253)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-1,2-二醇(254)；5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-甲腈(255)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)乙-1,2-二醇(256)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-1,2-二醇(257)；2-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-2-氟苯基)丙-2-醇(258)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-1,2-二醇(259)；(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)(环丙基)甲醇(260)；(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)(环丙基)甲醇(261)；(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)(环丙基)甲醇(262)；(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)(环丙基)甲醇(263)；(1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)环丙基)甲醇(264)；(1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)环丙基)甲醇(265)；2-(1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙酸(266)；2-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-2,6-二氟苯基)丙-2-醇(267)；2-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-2,6-二氟苯基)丙-2-醇(268)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-7-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(269)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-7-氟喹啉-6-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(270)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-(((1S,2R)-2-苯基环丙

基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(271)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-嗎啉并乙-1-醇(272)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2-嗎啉并乙-1-醇(273)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2-嗎啉并乙-1-醇(274)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2-嗎啉并乙-1-醇(275)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2-嗎啉并乙-1-醇(276)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-嗎啉并乙-1-醇(277)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)環丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(278)；2-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)環丙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(279)；(R)-2-(4-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(280)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(281)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲酸(282)；2-(1-(5-(3-氯-7-氟-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)丙-2-醇(283)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)吡咯啉-3-醇(284)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(285)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-嗎啉并乙-1-醇(286)；4-(5-(7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-醇(287)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-嗎啉并乙-1-醇(288)；4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羥基四氫-2H-硫哌喃1,1-二氧化物(289)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)乙-1,2-二醇(290)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)乙-

1,2-二醇(291)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-1-甲氧基丙-2-醇(292)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-1-甲氧基丙-2-醇(293)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(294)；4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羟基环己烷-1-甲酸(295)；2-(5-(3,5-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(296)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-8-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(297)；2-(5-(3-氯-8-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(298)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-8-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(299)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二醇(300)；2-(5-(3-氯-8-氟-4-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(301)；(R)-3-(1-((3-氯-8-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(302)；(R)-3-(1-((3-氯-8-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酰胺(303)；(R)-(2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)吡嗪-1-基)乙基)甘氨酸(304)；(S)-2-(4-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-8-氟-2-甲基喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(305)；2-(5-(3-氯-8-氟-2-甲基-4-((1-苯基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(306)；2-(5-(3-氯-8-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(307)；± 2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(308)；2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)吡嗪-1-基)乙酸(309)；4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)硫吗啉1,1-二氧化物(310)；3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-2-甲基-6-(2-吗啉并嘧啶-5-

基)喹啉-4-胺(311)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酰胺(312)；(R)-3-(1-((3-氯-2-甲基-6-(2-吗啉并嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酰胺(313)；(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(314)；(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲酰胺(315)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(316)；2-(5-(3-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(317)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(318)；(R)-2-(5-(4-((1-(3-溴苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(319)；(S)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(320)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(321)；(R)-2-(5-(3-氯-2-甲基-4-((1-苯基乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(322)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(323)；(R)-2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(324)；(R)-2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(325)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(326)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(327)；(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(328)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(329)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(330)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(4-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙

基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(331)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(4-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(332)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(5-(環戊-1-烯-1-基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(333)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(334)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(335)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡啶-3-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(336)；(R)-4-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(337)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(338)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(339)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(340)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(吡嗪-2-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(341)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(342)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(343)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(344)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(嘧啶-2-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(345)；(R)-2-(4-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)乙酸(346)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(噻啶-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(347)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-(6-胺基吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-

氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(348)；(R)-1-(4-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(349)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-(2-胺基吡啶-4-基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(350)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(351)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(352)；2-(5-(4-([1,1'-聯苯]-2-基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(353)；(S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸甲酯(354)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)胺基甲酸第三丁酯(359)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-胺基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(360)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)吡咯啶-2-酮(361)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)吡咯啶-2-酮(362)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(363)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(吡咯啶-1-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(364)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(365)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(366)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)噁唑啶-2-酮(367)；(R)-2-(5-(4-((1-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(368)；(R)-4-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)嗎啉-3-酮(369)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)

喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)咪唑啉-2-酮(370)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(371)；(S)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)咪唑啉-2-酮(372)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)咪唑啉-2-酮(373)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-氨基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(374)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(375)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(376)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(377)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(378)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(379)；(S)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(380)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(381)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(382)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(383)；(R)-3-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-2-甲酸乙酯(384)；(R)-3-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲酰胺(385)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(386)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酰胺(387)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-

基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺(388)；(R)-2-(4-(5-(4-((1-(5-胺甲醯基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(389)；(S)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲醯胺(390)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲醯胺(391)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺(392)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺(393)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲醯胺(394)；(R)-4-((1-(5-胺甲醯基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(395)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-苯甲基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(396)；1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(397)；1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(398)；3-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)丙-1,2-二醇(399)；1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(400)；1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(401)；1-(3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(402)；2-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)丙-1,2-二醇(403)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯酚(404)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-

4-氟苯酚(405)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(406)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸(407)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 TFA 鹽(408)；(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1-酮(409)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(410)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(苯基乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(411)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(412)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(413)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(414)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸甲酯(415)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺(416)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺(417)；(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(418)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(419)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(420)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(421)；5-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)咪唑啉-2,4-二酮(422及423)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-

5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛肟(424)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(甲基磺酰基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(425)；(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯磺酰胺(426)；(R)-3-((3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)磺酰基)丙酸甲酯(427)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-甲酸(428)；(R)-2-(5-(4-((1-(5-(胺基甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(429)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羟基甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(430)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羟基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(431)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羟基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)-4,5-二氢嘧啶-2-基)丙-2-醇(432)；2-(5-(3-氯-4-(((1R)-1-(2-氟-5-(1-羟基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(433)；2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-胺基-2-羟基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(434)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(435)；(R)-2-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酸(436)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(437)；(R)-2-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯氧基)乙酸(438)；(R)-2-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯氧基)乙酸(439)；(R)-2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(440)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(441)；(R)-2-(5-(3-氯-7-

氟-4-((1-(2-氟-5-(2-羟基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(442)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯氧基)丙-1-醇(443)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯氧基)丙-1-醇(444)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)丙脒胺(445)；(R)-3-(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)丙酸(446)；(R)-3-(1-((3-氯-2-甲基-6-(2-(3-侧氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲脒胺(447)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-2-甲基-6-(2-(3-侧氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲脒胺(448)；(R)-5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-7-氟-2-甲基喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮(449)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-2-甲基-6-(6-侧氧基-1,6-二氢吡啶-3-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲脒(450)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)喹啉-4-胺(451)；(R)-N-(1-(5-烯丙基-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(452)；3-氯-N-(1-(2-氟苯基)丙基)喹啉-4-胺(453)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(454)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(455)；(R)-6-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)喹啉-4-胺(456)；(R)-N-(1-(5-(烯丙氧基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(457)；(R)-3-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯氧基)丙-1-醇(458)；(R)-3-氯-N-(1-(4-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)喹啉-4-胺(459)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(460)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(吡啶-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(461)；(R)-3-氯-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)喹啉-4-胺(462)；3-氯-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(463)；(R)-3-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)丙-1-醇(464)；(R)-1-(4-(3-(1-((3-氯喹啉-4-

基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(465)；(R)-N-(1-(5-(1-苯甲基-1H-吡啶-4-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(466)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(2-嗎啉并嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(467)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(吡啶-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(468)；(R)-2-(5-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(469)；N-(5-溴-2-甲基苯基)-3-氯-2-甲基喹啉-4-胺(470)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(471)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(472)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(473)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(474)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(475)；(S)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)喹啉-4-胺(476)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(6-甲基噻吩-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(477)；(R)-N-(1-(5-(6-胺基吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(478)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(479)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1-(2-嗎啉并乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(480)；(R)-N-(1-(5-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(481)；N-(1-(4-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-羥基乙基)乙醯胺(482)；(R)-1-(1-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)環丁基)脲(483)；4-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(484)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲酸(485)；(R)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(486)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲醯胺(487)；1-

(3-((R)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(488)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(489)；(R)-2-(4-(3-氯-4-((1-(吡嗪-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(490)；1-(3-((S)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(491)；1-(3-((S)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(492)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲酰胺(493)；(S)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)-3-氟-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(494)；(S)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(495)；(S)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(羟基甲基)苯基)乙基)胺基)-3-氟-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(496)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲酰胺(497)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(498)；(S)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯甲腈(499)；(R)-2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(500)；(S)-2-(5-(7-氯-8-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(羟基甲基)苯基)乙基)胺基)-3-氟-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(501)；2-(4-(3-氯-2-甲基-4-((1-(噻吩-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(502)；2-(4-(3-氯-2-甲基-4-((1-(噻吩-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇(503)；1-(3-((R)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(504)；

(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啉-2-基)嘧啉-2-基)丙-2-醇(505)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(6-(二甲基胺基)吡啉-3-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(506)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(5-甲基吡啉-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(507)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(6-乙基吡啉-3-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(508)；(S)-N-(1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)-3-氯喹啉-4-胺(509)；(R)-N-(1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)-3-氯喹啉-4-胺(510)；(R)-N-(1-(5-(5-胺基吡啉-3-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(511)；(R)-N-(1-(5-(2-胺基吡啉-3-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(512)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(3,6-二甲氧基噻嗪-4-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(513)；(R)-5-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)2-氰基吡啉(514)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(噻嗪-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(515)；N-(5-溴-2-氟苯基)-3-氯喹啉-4-胺(516)；3-氯-N-(2-氟-5-甲氧基苯基)喹啉-4-胺(517)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(6-甲基吡啉-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(518)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(2-環丙基嘧啉-5-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(519)；(R)-5-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲氧基菸鹼腈(520)；(R)-N-(1-(5-(5-胺基-6-甲氧基吡啉-3-基)-2-氟苯基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(521)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(5-甲氧基吡啉-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(522)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(4-(甲基胺基)吡啉-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(523)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(524)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(525)；(R)-N-(1-(3'-胺基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(526)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(5-氟-2-甲氧基吡啉-4-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(527)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1H-吡啶-2-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(528)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(4-甲基吡啉-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(529)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啉-5-

基)苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(530)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(531)；(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(532)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(533)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(534)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(535)；(R)-3-氯-N-(1-(5-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(536)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(537)；(R)-N-(1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-3-氯-2-甲基喹啉-4-胺(538)；(R)-3'-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲腈(539)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-6-(吡啶-4-基)喹啉-4-胺(540)；(R)-5-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)菸鹼腈(541)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(噻唑-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(542)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(543)；(R)-3-氯-6-氟-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(544)；(R)-3,6-二氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(545)；(R)-6-溴-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(546)；(R)-N-(1-(2'-胺基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)-3-氯喹啉-4-胺(547)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(548)；(R)-3-氯-N-(1-(4-氟-2'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)喹啉-4-胺(549)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-胺(550)；(R)-(5-(3-(1-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)(嗎啉并)甲酮(551)；(R)-3'-((3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-4'-氟-[1,1'-聯苯]-2-甲腈(552)；(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(吡啶-3-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(553)；(R)-2-(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-

氟苯基)乙醯胺(554)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-1,5-噻啶-4-胺(555)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-2-甲基-1,8-噻啶-4-胺(556)；(S)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)丙基)喹啉-4-胺(557)；(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)丙基)喹啉-4-胺(558)；(S)-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)喹啉-4-胺(559)；(R)-4-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-7-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(560)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-2-甲基-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(561)；4-(5-(4-((1-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(562)；2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(563)；2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(564)；((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮(565)；2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-1-(嘧啶-5-基)哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(567)；(R)-2-((1-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)環丁基)胺基)乙-1-醇(568)；(R)-1-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯甲基)脲(569)；1-(3-((R)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(570)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-6-甲基-8-((1-(3-乙烯基苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(571)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(572)；(R)-1-((5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)環丙烷-1-甲醯胺(587)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(588)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-

5-基)-2-甲基-1,5-噻啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(589)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(590)；2-((5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)丙酯胺(591)；N-(2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-基)乙酯胺(592)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙酸(593)；(R)-2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-基)乙酸(594)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(595)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二醇(596)；1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二醇(597)；3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(4-(吗啉-3-基)苯基)喹啉-4-胺(598)；3-(1-((3-氯-6-(4-(1,2-二羟基乙基)苯基)-7-氟喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(599)；1-(4-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)-2-(甲基胺基)乙-1-醇(600)；3-(1-((3-氯-6-(4-(1,2-二羟基乙基)苯基)-7-氟喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酯胺(601)；4-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-侧氧基丁酸(602)；1-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(603)；(2S)-2-胺基-1-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-羟基丙-1-酮(604)；(3S)-3-胺基-4-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-侧氧基丁酸(605)；(2R)-2-胺基-1-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-羟基丙-1-酮(606)；(3R)-3-胺基-4-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-侧氧基丁酸(607)；3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹

啉-4-胺(608)；2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)環丁基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(609)；1-(2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-2-羥基乙基)哌啶-4-甲酸(610)；(1R,5S,8r)-3-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸(611)；或2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-8-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(612)。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：1-(3-((R)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯基)乙-1,2-二醇(573)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(3-乙烯基苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(574)；1-(3-((R)-1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯基)乙-1,2-二醇(575)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(3-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(576)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(577)；(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(3-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-6-甲基-1,5-噻啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(578)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸(579)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯甲醯胺(580)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯甲醯胺(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)苯甲醯胺(581)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸(582)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺(583)；(R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啶-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺

(584) ; (R)-2-((5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)乙醯胺(585) ; (R)-3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基-1,5-噻啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(586) ; 或(R)-2-(5-(7-氯-3-氟-8-((1-(2-氟-5-(吡啶-3-基)苯基)乙基)胺基)-6-甲基-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：(S)-2-(5-(3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基胺基)-1,7-噻啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(234) ; 或(2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(235及236)。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：2-(4-(6-氯-5-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,8-噻啉-3-基)苯基)丙-2-醇(231) ; 或((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮(566)。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：2-(5-(3-氯-4-((4-甲基戊-2-基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(135) ; 1-(3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2,4-二甲基戊-1-醇(355) ; $\pm$ 1-(3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-酮(356) ; 或2-(5-(4-(1-胺基-2-甲基戊基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(357及358)。

一個實施例提供一種式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1) ; 3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-胺(2) ; 5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(3) ; 或2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(4)。

定義

一般技術者在閱讀以下實施方式後可更容易地理解本發明之特徵及優勢。應瞭解，在單獨實施例之情形下，為了清楚起見，上文及下文所描述之本發明之某些特徵亦可組合形成單一實施例。相反地，為簡潔起見，描述於單一實施例之上下文中之本發明之各種特徵亦可組合形成其次組合。本文中鑑別為例示性或較佳的實施例意欲為說明性的且不具限制性。

除非本文中另外特別陳述，否則以單數形式提及亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a/an)」可指一個或一或多個。

如本文所用，片語「化合物」係指至少一種化合物。舉例而言，式(I)化合物包括式(I)化合物；及兩種或更多種式(I)化合物。

除非另外指明，否則具有不飽和價數之任何雜原子假定具有足以使價數飽和之氫原子。

本文所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

下文列舉用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義適用於術語，因為其單獨地或作為較大群組的一部分而用於整個本說明書中(除非在特定情況下以其他方式加以限制)。

在整個說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

根據此項技術中使用之慣例，

$$\left. \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{—}$$

在本文之結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。
 術語「氰基」係指基團-CN。

術語「胺基」係指基團-NH₂。

術語「羥基」係指基團-OH。

術語「硝基」係指基團-NO₂。

術語「側氧基」係指基團=O。

如本文所使用，術語「烷基」係指含有例如1至12個碳原子、1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字以下標形式出現在符號「C」後時，下標以較多特異性定義特定基團可含有之碳原子數目。舉例而言，「C₁₋₆烷基」表示具有一至六個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

如本文所用，術語「鹵烷基」意欲包括經一或多個鹵素原子取代之分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C₁₋₄鹵烷基」意欲包括經一或多個鹵素原子取代之C₁、C₂、C₃及C₄烷基。鹵烷基之代表性實例包括(但不限於)-CF₃、-CCl₃、-CFCl₂及-CH₂CF₃。

如本文所用，術語「氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C₁₋₄氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氟烷基之代表性實例包括(但不限於)-CF₃及-CH₂CF₃。

術語「羥基烷基」包括經一或多個羥基取代之分支鏈與直鏈飽和烷基。舉例而言，「羥基烷基」包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH及C₁₋₄羥基烷基。

術語「胺基烷基」包括經一或多個胺基取代之分支鏈與直鏈飽和烷基。舉例而言，「胺基烷基」包括-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂及C₁₋₄胺基烷基。

術語「烯基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性此類基團包括乙烯基或烯丙基。舉例而言，「C₂₋₆烯基」表示具有二至六個碳原子之直鏈及分支鏈烯基。

術語「炔基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性此類基團包括乙炔基。舉例而言，「C₂₋₆炔基」表示具有二至六個碳原子之直鏈及分支鏈炔基。

如本文所用，術語「環烷基」係指藉由自飽和單環或多環烴分子之飽和環碳原子移除一個氫原子獲得的基團。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環戊基及環己基。當數字以下標形式出現在符號「C」後時，下標以較多特異性定義特定環烷基可含有之碳原子之數目。舉例而言，「C₃₋₆環烷基」指示具有三至六個碳原子之環烷基。

如本文所用，術語「環烯基」係指藉由自具有至少一個碳-碳雙鍵之非芳族單環或多環烴分子之飽和環碳原子移除一個氫原子獲得的基團。環烯基之代表性實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。當數字以下標形式出現在符號「C」後時，下標以較多特異性定義特定環烷基可含有之碳原子之數目。舉例而言，「C₄₋₆環烯基」表示具有四至六個碳原子之環烯基。

如本文所用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接於母分子部分之烷基，例如，甲氧基(-OCH₃)。舉例而言，「C₁₋₃烷氧基」表示具有一至三個碳原子之烷氧基。

術語「鹵烷氧基」及「-O(鹵烷基)」表示如上文所定義之鹵烷基，其經由氧鍵聯(-O-)連接。舉例而言，「C₁₋₄鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃及C₄鹵烷氧基。

術語「氟烷氧基」及「-O(氟烷基)」表示如上文所定義之氟烷基，其經由氧鍵聯(-O-)連接。舉例而言，「C₁₋₄氟烷氧基」意欲包括

C₁、C₂、C₃及C₄羧基。

術語「羧基烷基」及「-O(羧基烷基)」表示如上文所定義之羧基烷基，其經由氧鍵聯(-O-)連接。舉例而言，「C₁₋₄羧基烷基」意欲包括C₁、C₂、C₃及C₄羧基烷基。

如本文所用，術語「烷基硫基」係指經由硫原子連接於母分子部分之烷基，例如，甲基硫基(-SCH₃)。舉例而言，「C₁₋₃烷基硫基」表示具有一至三個碳原子之烷基硫基。

如本文所用，術語「芳基硫基」係指經由硫原子連接於母分子部分之芳基，例如，苯基硫基(-S(苯基))。

術語「碳環」或「碳環基」可互換地使用且指具有至少一個飽和或部分飽和非芳族環之環狀基團，其中所有環之所有原子為碳。碳環基環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。因此，該術語包括非芳族環，諸如環烷基、環烯基及環炔基環。例示性雙環碳環基包括茛滿基、茛基、二氫萘基、四氫萘基、六氫萘基、八氫萘基、十氫萘基、雙環庚烷基、雙環辛烷基及雙環壬烷基。

如本文所用，術語「芳基」係指藉由移除一個鍵結於芳族環之氫自含有芳族環之分子獲得的原子基團。具有兩個或大於兩個環之雜芳基必須僅包括芳族環。芳基之代表性實例包括(但不限於)苯基及萘基。芳環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。

如本文中所使用，術語「苯甲基」係指一個氫原子經苯基置換的甲基。苯環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。

如本文所用，術語「芳氧基」係指經由氧原子連接於母分子部分之芳基，例如，苯氧基(-O(苯基))。

術語「雜原子」係指氧(O)、硫(S)及氮(N)。

術語「雜環」或「雜環基」可互換使用且指具有至少飽和或部分飽和非芳族環之環狀基團，且其中一或多個環具有至少一個雜原子

(O、S或N)，含有該雜原子之環較佳具有1至3個獨立地選自O、S及/或N之雜原子。此類含有雜原子之基團的環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四或小於四，且另外其限制條件為環含有至少一個碳原子。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經四級鉍化。雜環基可在任何可用氮或碳原子處連接。雜環環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。

例示性單環雜環基包括吡咯啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、4-哌啉酮基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧雜環戊烷、四氫-1,1-二側氧基噻吩基、二氫異吡啶基及四氫喹啉基。

術語「雜芳基」係指經取代及未經取代之芳族5或6員單環基團及9或10員雙環基團，其在至少一個環中具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子環較佳具有1、2或3個獨立地選自O、S及/或N之雜原子。含有雜原子之雜芳基的各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四或小於四，且各環具有至少一個碳原子。完成雙環基團之稠環為芳族的且可僅含有碳原子。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經四級鉍化。雙環雜芳基必須僅包括芳族環。雜芳基可在任何環之任何可用的氮或碳原子處連接。雜芳基環系統可未經取代或可含有一或多個取代基。

例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡啶基、吡啶啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啉基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及三嗪基。

例示性雙環雜芳基包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜環

戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基吡啶基、喹啉基、吲唑基及吡咯并吡啶基。

術語「螺碳環」或「螺碳環基」係指如下碳環基環，其藉由碳環基環中與分子部分共用之碳原子連接於該分子部分。

術語「螺雜環」或「螺雜環基」係指如下雜環基環，其藉由雜環基環中與分子部分共用之碳原子連接於該分子部分。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

式(I)化合物可以非晶形固體或結晶固體形式提供。可採用凍乾提供呈非晶形固體狀之式(I)化合物。

應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦屬於本發明範疇。術語「溶劑合物」意謂式(I)化合物與一或多種溶劑分子(有機抑或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、異丙醇化物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶劑化方法為此項技術中已知的。

前藥之各種形式為此項技術中熟知的且描述於以下中：

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth等人, 第31章, (Academic Press, 1996)；

b) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985)；

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson及H. Bundgaard編, 第5章, 第113-191頁(Harwood Academic

Publishers, 1991)；及

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa及 Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

另外，式(I)化合物在其製備後可經分離及純化以獲得含有以重量計量等於或大於99%式(I)化合物(「實質上純」)之組合物，其隨後如本文所述使用或調配。本文中亦涵蓋此類「實質上純」式(I)化合物作為本發明之一部分。

「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固以能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。本發明意欲包括穩定化合物。

「治療有效量」意欲包括能有效地用作TNF α 抑制劑或能有效地治療或預防自體免疫及/或發炎疾病病況(諸如多發性硬化症及類風濕性關節炎)之單獨本發明化合物的量或所主張之化合物之組合的量或與其他活性成分組合之本發明化合物的量。

如本文所用，「治療」涵蓋治療哺乳動物，尤其人類之疾病病況，且其包括：(a)預防哺乳動物出現該疾病病況，尤其在此類哺乳動物易患上該疾病病況但尚未診斷為患有該疾病病況時；(b)抑制該疾病病況，亦即遏制其產生；及/或(c)緩解該疾病病況，亦即使得疾病病況消退。

本發明化合物意欲包括本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括原子序數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘(D)及氚(T)。碳同位素包括¹³C及¹⁴C。本發明之同位素標記化合物可一般藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用適當同位素標記試劑替代其他情況下使用的非標記試劑來製備。舉例而言，甲基(-CH₃)亦包括氘化甲基，諸如-CD₃。

式(I)化合物可藉由適用於待治療病狀之任何手段投與，其可視定點治療需要或待遞送式(I)化合物之量而定。

本發明內亦包涵包含式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之無毒載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(在本文中統稱為「載劑」材料)及(必要時)其他活性成分之一類醫藥組合物。式(I)化合物可藉由任何適合的途徑投與，較佳呈適於此類途徑之醫藥組合物形式且呈預期治療有效之劑量。本發明之化合物及組合物可以含有醫藥學上可接受之習知載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式例如經口，經黏膜或非經腸(包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌內及胸骨內)投與。舉例而言，醫藥載劑可含有甘露糖醇或乳糖與微晶纖維素之混合物。混合物可含有其他組分，諸如潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及崩解劑，諸如交聯普維酮(crospovidone)。載劑混合物可填充至明膠膠囊中或壓縮為錠劑。醫藥組合物可例如以口服劑型或輸注形式投與。

對於經口投與，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量活性成分之劑量單位形式製備。舉例而言，醫藥組合物可以包含約0.1至1000 mg，較佳約0.25至250 mg，且更佳約0.5至100 mg範圍內之量的活性成分的錠劑或膠囊形式提供。用於人類或其他哺乳動物之適合日劑量可視患者之病況及其他因素而廣泛變化，但可使用常規方法確定。

本文中涵蓋之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且適合的經口製劑經口遞送。例示性口服製劑包括(但不限於)例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、溶液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿劑及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知之任何方法製備以便製造意欲經口投與之醫藥組合物。為了提供醫藥學上適口的製劑，本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之試

劑。

錠劑可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合來製備。例示性賦形劑包括(但不限於)例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，諸如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啉酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可為未經塗佈的或藉由已知技術經塗佈以掩蔽口味較差藥物之不佳味道，或延緩活性成分在胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之作用維持較長時間段。例示性水溶性味覺掩蔽材料包括(但不限於)羥基丙基-甲基纖維素及羥基丙基-纖維素。例示性延時材料包括(但不限於)乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

硬明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土)混合來製備。

軟明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種水溶性載劑(諸如聚乙二醇)及至少一種油介質(諸如花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製備。

水性懸浮液可例如藉由將至少一種式(I)化合物與適用於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑混合來製備。適用於製備水性懸浮液之例示性賦形劑包括(但不限於)例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基-纖維素、褐藻酸鈉、褐藻酸、聚乙烯-吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，諸如天然產生之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七仲乙基-氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯之

縮合產物，諸如聚乙炔脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於)例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

油性懸浮液可例如藉由使至少一種式(I)化合物懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為了提供適口的油性懸浮液，可將上文已描述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種調味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括(但不限於)例如抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及 α -生育酚。

可分散粉末及顆粒可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑混合來製備。適合的分散劑、濕潤劑及懸浮劑如上文已描述。例示性防腐劑包括(但不限於)例如抗氧化劑，例如抗壞血酸。另外，可分散粉末及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如甜味劑、調味劑及著色劑。

至少一種式(I)化合物之乳液可例如製備成水包油乳液。包含式(I)化合物之乳劑之油相可以已知方式由已知成分構成。油相可由(但不限於)例如以下提供：植物油，諸如橄欖油及花生油；礦物油，諸如液體石蠟；及其混合物。雖然該相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油之混合物。適合乳化劑包括(但不限於)例如天然產生之磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙炔脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，親水性乳化劑與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。亦較佳包括

油與脂肪。乳化劑與穩定劑一起或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適合用於本發明調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括例如 Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或含蠟之二硬脂酸甘油酯或此項技術中所熟知之其他材料。

式(I)化合物亦可例如經由任何醫藥學上可接受且適合的可注射形式靜脈內、皮下及/或肌內遞送。例示性可注射形式包括(但不限於)例如包含可接受之媒劑及溶劑之無菌水溶液，該等媒劑及溶劑諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液；無菌水包油微乳液；及水性或油性懸浮液。

用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可自無菌粉末或顆粒，使用針對用於經口投與之調配物所提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來製備。化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃耆膠及/或各種緩衝液中。其他佐劑及投藥模式為醫藥技術中熟知且廣泛已知。活性成分亦可藉由以具有適合載劑(包括生理食鹽水、右旋糖或水)或具有環糊精(亦即Captisol)、共溶劑增溶(亦即丙二醇)或膠束增溶(亦即Tween 80)之組合物形式注射來投與。

無菌可注射製劑亦可為非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可使用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，

諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

無菌可注射水包油微乳液可例如藉由以下製備：1)將至少一種式(I)化合物溶解於油相，諸如大豆油與卵磷脂之混合物中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)處理該組合以形成微乳液。

無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知之方法製備。舉例而言，無菌水性溶液或懸浮液可用非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)製備；且無菌油性懸浮液可用可接受之無菌無毒溶劑或懸浮介質(諸如無菌不揮發性油(例如合成單甘油酯或二甘油酯)及脂肪酸(諸如油酸))製備。

可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDES)，諸如d- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用於醫藥劑型之界面活性劑，諸如Tweens、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR界面活性劑(BASF))或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物；水；鹽或電解液，諸如魚精蛋白硫酸鹽；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精)或經化學修飾之衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-羥丙基-環糊精及3-羥丙基-環糊精)或其他溶解的衍生物亦可有利地用於增強本文所描述之式之化合物的遞送。

醫藥組合物可存在於可含有一或多種包括式(I)化合物之單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可隨附投藥說明書。

本發明之醫藥學上活性化合物可根據藥劑學習知方法處理以製備用於向包括人類及其他哺乳動物之患者投與之藥劑。醫藥組合物可進行諸如滅菌之習知醫藥操作及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外用腸溶衣來製備。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

所投與之化合物之量及用本發明之化合物及/或組合物治療疾病病狀之給藥方案視多種因素而定，該等因素包括個體之年齡、體重、性別、醫學病狀；疾病類型；疾病嚴重程度；投與途徑及頻率；及所採用之特定化合物。因此，給藥方案可廣泛變化，但可常規地使用標準方法確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳約0.0025與約50 mg/kg體重之間且最佳約0.005至10 mg/kg體重之間的日劑量可為適當的。日劑量可以每天一至四次劑量投與。其他給藥時程包括每週一次劑量及每兩天週期一次劑量。

出於治療目的，本發明之活性化合物通常與一或多種適用於指示投與途徑的佐劑組合。若經口投與，則化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇混合且隨後經製錠或囊封以便於投與。此類膠囊或錠劑可含有如活性化合物於羥丙基甲基纖維素中之分散液中可提供之控制釋放調配物。

本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物且視情況包含選自醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之其他試劑。本發明之替代組合物包含本文所描述之式(I)化合物或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

醫藥組合物可含有其他治療劑且可例如藉由根據諸如醫藥調配

技術中熟知之技術的技術使用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及適於所要投藥模式之類型的醫藥添加劑(例如賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等)調配。

本發明亦涵蓋製品。如本文所用，製品意欲包括(但不限於)套組及包裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：第一治療劑，其包含：本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；及(c)闡述該醫藥組合物可用於治療心血管及/或發炎性病症(如上文所定義)的藥品說明書。在另一實施例中，藥品說明書陳述醫藥組合物可與第二治療劑組合用於治療心血管及/或發炎性病症。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於第二容器中，且組分(c)位於第二容器中或外部。位於第一及第二容器內意謂各別容器將條目保持於其邊界內。

第一容器為用於容納醫藥組合物之盛器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如對於乳霜製劑)或任何其他用於製造、容納、儲存或分配醫藥產品之容器。

第二容器為用於容納第一容器及視情況存在之藥品說明書的容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如卡紙板或塑膠)、板條箱、紙盒、袋(例如紙或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著於第一容器之外部，或其可不藉助於附著於第一容器之任何物理方式留在第二容器內部。或者，藥品說明書位於第二容器外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸而非物理附著。

藥品說明書為敘述與第一容器內之醫藥組合物有關之資訊的標記、標籤、標記物等。所述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管

機構(例如美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration))決定。在一個實施例中，藥品說明書尤其敘述醫藥組合物已批准用於之適應症。藥品說明書可由任何材料製成，個人可在上面讀取其中或其上所含之資訊。舉例而言，藥品說明書為上面已形成(例如印刷或塗覆)所要資訊的可印刷材料(例如紙張、塑膠、卡紙板、箔、黏著劑背襯之紙張或塑膠等)。

效用

本發明化合物調節TNF α 之活性。因此，式(I)化合物可用於治療與調節TNF α 相關之病狀。

本發明化合物有益於治療及/或預防多種人類病痛。本發明之化合物可有利地作為獨立療法或與其他療法組合而治療上可提供更大益處。使用本發明化合物可具有益處之病痛包括自體免疫及發炎病症；神經及神經退化病症；疼痛及感受傷害性病症；心血管病症；代謝障礙；眼部病症；及腫瘤病症。

發炎及自體免疫病症包括全身性自體免疫病症、自體免疫內分泌病症及器官特異性自體免疫病症。全身性自體免疫病症包括全身性紅斑狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節病、脈管炎、多發性肌炎、硬皮病、多發性硬化、全身性硬化症、僵直性脊椎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、非特異性發炎性關節炎、青少年發炎性關節炎、青少年特發性關節炎(包括其少關節及多關節形式)、慢性疾病之貧血、斯蒂爾氏病(Still's disease)(青少年及/或成年發作)、白塞氏病(Behcet's disease)及休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)。自體免疫內分泌病包括甲狀腺炎。器官特異性自體免疫病症包括阿狄森氏病(Addison's disease)、溶血性或惡性貧血、急性腎臟損傷、糖尿病性腎病、阻塞性尿路病(包括順鉑誘發之阻塞性尿路病)、腎絲球腎炎(包括古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、免疫複合物介導之腎絲

球腎炎及抗中性白血球細胞質抗體(ANCA)相關之腎絲球腎炎)、狼瘡性腎炎、微小病變病、格雷夫氏病(Graves' disease)、特發性血小板減少性紫癜、發炎性腸病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、未確定型結腸炎及貯存袋炎)、天疱瘡、異位性皮膚炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、自體免疫性肺炎、自體免疫性心臟炎、重症肌無力、自發性不孕症、骨質疏鬆、骨質減少、侵蝕性骨病、軟骨炎、軟骨變性及/或破壞、纖維化病症(包括肝臟及肺纖維化之各種形式)、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病、呼吸道窘迫症候群、敗血症、發熱、肌肉萎縮症(包括杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy))及器官移植排斥(包括腎臟同種異體移植排斥)。

神經及神經退化病症包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、局部缺血、中風、肌肉萎縮性側索硬化、脊髓損傷、頭部損傷、癲癇發作及癲癇。

心血管病症包括血栓、心臟肥大、高血壓、心臟不規則收縮(心臟衰竭期間)及心肌梗塞。

代謝障礙包括糖尿病(包括胰島素依賴型糖尿病及青少年糖尿病)、血脂異常及代謝症候群。

眼部病症包括視網膜病(包括糖尿病性視網膜病、增生性視網膜病、非增生性視網膜病及早產兒視網膜病)、黃斑水腫(包括糖尿病性黃斑水腫)、年齡相關之黃斑變性、血管形成(包括角膜血管形成及新血管生成)、視網膜靜脈栓塞以及葡萄膜炎及角膜炎之各種形式。

可為急性或慢性之腫瘤病症包括增生性病症，尤其癌症及癌症相關之併發症(包括骨絡併發症、惡病質及貧血)。特定類別之癌症包括血液惡性病(包括白血病及淋巴瘤)及非血液惡性病(包括實體腫瘤癌症、肉瘤、腦膜瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑色素

瘤、胃癌及腎細胞癌)。慢性白血病可為骨髓或淋巴性的。

一個實施例提供一種治療選自以下之病症的方法：自體免疫及發炎病症；神經及神經退化病症；疼痛及感受傷害性病症；心血管病症；代謝障礙；眼部病症；及腫瘤病症，其包含投與需要治療之哺乳動物患者如技術方案1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。患者較佳為人類。舉例而言，可在本發明實施例之方法中投與用於治療病症之治療有效量。

一個實施例提供一種治療與TNF α 活性相關之疾病或病症之方法，其包含投與需要治療之哺乳動物患者如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。患者較佳為人類。舉例而言，可在本發明實施例之方法中投與用於治療病症之治療有效量。

一個實施例提供用於療法之式(I)化合物。在本實施例中，療法中之使用可包括投與治療有效量之式(I)化合物。

本發明亦提供式(I)化合物之用途，其用於製備治療或預防過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病之藥物。在本實施例中，用於製備藥物之用途可包括投與治療有效量之式(I)化合物以治療預防過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病。

本發明亦提供式(I)化合物之用途，其用於製備供治療癌症用之藥物。本發明實施例可包括製備藥物之用途，其包括投與治療有效量之式(I)化合物以治療癌症。

本發明提供式(I)化合物作為藥理學工具在搜尋新穎藥理學藥劑或開發新穎生物學分析中之用途。在一個實施例中，式(I)化合物可用作放射性配體或可偶合於螢光團且用於分析中來鑑別藥理學活性化合物。

在一個實施例中，如藉由TNF誘導之HEK-Blue分析所量測，式(I)化合物以低於10 μ M (例如0.001至低於10 μ M)之IC₅₀值抑制TNF α 功

能活性。較佳地，式(I)化合物以低於1 μM (例如0.001至低於1 μM)之 IC_{50} 值抑制 $\text{TNF}\alpha$ 功能活性。其他較佳化合物以100 nM及低於100 nM (例如1至100 nM)之 IC_{50} 值抑制 $\text{TNF}\alpha$ 功能活性。

在下述一或多種分析中測試如以下「實例」部分中指定之式(I)化合物之實例。

製備方法

本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者熟知之多種方法合成。下文描述用於製備本發明化合物之通用合成流程。此等流程為說明性的且不意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示之化合物的可能技術。製備本發明化合物之不同方法對於熟習此項技術者顯而易見。另外，合成中之各個步驟可以交替次序進行以得到所要化合物。下文所述之製備及實例部分中給出藉由通用流程中所述之方法製備之本發明化合物之實例。同對掌性實例之製備可藉由熟習此項技術者已知之技術來進行。舉例而言，同對掌性化合物可藉由對掌性相製備型HPLC分離外消旋產物來製備。或者，實例化合物可藉由已知產生對映異構性增濃產物之方法來製備。

此部分中描述之反應及技術在適於所用試劑及材料之溶劑中進行且適合於所進行之轉化。另外，在下述合成方法之說明中，應瞭解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所提出之試劑及反應物相容。熟習此項技術者顯而易知對與反應條件相容之取代基的此類限制，且隨後須使用替代方法。有時需要作出判斷以修改合成步驟順序或選擇一種特定方法流程而非另一種來獲得所要本發明化合物。亦應認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物

中存在之反應性官能基的保護基。向經培訓之醫生描述多種替代方案之權威說明為Greene等人 (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley and Sons (1999))。

流程1(圖1)說明I型化合物之通用合成。經適當取代之苯胺1與乙炔二甲酸二乙酯在熱條件下進行康拉德-林巴赫反應(Conrad-Limpach reaction), 得到2型喹諾酮。或者, 此反應可在溫和條件下使用伊通氏試劑(Eaton's reagent)進行(*J. Org. Chem.*, 2007, 72, 4276)。舉例而言, 使用NCS在3位鹵化, 得到3-鹵基喹諾酮, 其與POCl₃反應後, 得到3-鹵基-4-氯喹啉中間物3。在熱條件或布赫瓦爾德-哈特維希條件(Buchwald-Hartwig condition)(*Aldrichimica Acta*, 2012, 45, 59 及 *Synlett*, 2011, 268)下用經適當取代之苯胺置換3中之4-氯基, 得到4-苯胺基衍生物, 其在鈴木-宮浦交叉偶合條件(Suzuki-Miyaura cross-coupling condition)(*Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270)下得到中間物4。舉例而言, 使用硼氫化鈉還原4中之酯基, 得到5, 用例如戴斯-馬丁高碘烷試劑(Dess-Martin periodane reagent)氧化, 繼而與有機金屬化合物(例如格林納試劑(Grignard reagent))反應後, 得到二級醇6。舉例而言, 可使用氫氧化鈉水溶液將中間物4水解成酸7, 庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)(*Synthesis*, 2011, 1477)後, 得到胺8。將胺重氮化, 繼而例如用溴化銅(II)鹵化, 可得到2-溴喹啉9。9中之2-溴部分可藉由多種親核試劑(例如用醇鹽、硫代醇鹽、腈、胺、經取代之胺等)置換或可經受鈴木-宮浦交叉偶合條件, 得到類型12之類似物。可使用偶合試劑(例如T3P (正丙烷磷酸酐))使酸7與一級或二級胺反應, 得到類型10之醯胺。類型11之醯胺及經取代之胺可使用布赫瓦爾德-哈特維希條件或使用T3P與酸偶合來合成。

本發明中所主張之喹啉的替代方案描述於流程2 (圖2)中。苯胺與β-酮酯(14)之熱反應得到類型15之喹諾酮, 其與POCl₃反應, 得到4-氯

喹啉16。使用布赫瓦爾德-哈特維希條件(*Aldrichimica Acta*, 2012, 45, 59及*Synlett*, 2011, 268)進行鈀介導之偶合，得到17之4-苯胺基衍生物。或者，鈴木-宮浦交叉偶合條件(*Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270)產生中間物，即17之碳連接之類似物。三溴化硼介導之甲氧基裂解產生醇衍生物，三氟甲磺酸酯化及鈴木-宮浦交叉偶合後，得到18。

流程3 (圖3)概述本發明所主張之1,7-噻啉替代方法。用強鹼(如*n*-BuLi)將5-胺基-2-甲氧基吡啶直接金屬化，繼而用類型20之韋因萊醯胺(Weinreb amide)處理，可得到中間物21。使用二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛環化得到4-羥基噻啉中間物22，其可如流程1中所述處理得到產物24及25。

縮寫

AcOH	乙酸
Ac ₂ O	乙酸酐
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BOC-BETA-ALA-OSU	Boc-β-丙胺酸N-羥基丁二醯亞胺酯
Boc ₂ O	二碳酸二-第三丁酯
BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參-(二甲基胺基)-鎂
BuLi	丁基鋰
DAST	三氟化(二乙胺基)硫
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺

DMAP	二甲基胺基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
h	小時
H-DAP(BOC)-OME HCl	(<i>S</i>)-2-胺基-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯鹽酸鹽
HOAc	乙酸
HPLC	高壓液相層析
LCMS	液相層析-質譜
MeCN	乙腈
MeOD	氘化甲醇
MeOH	甲醇
min	分鐘
mmol	毫莫耳
NCS	<i>N</i> -氯丁二醯亞胺
NH ₄ OAc	乙酸銨
NMO	<i>N</i> -甲基嗎啉- <i>N</i> -氧化物
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振光譜法
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀
Pd ₂ (dba) ₃	參-(二苯亞甲基丙酮)二鈀

<i>t</i> -BuOH	第三丁醇
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS-Cl	氯三甲基矽烷

實例

以下實例說明本發明之特定及較佳實施例但並不限制本發明之範疇。除非另外規定，否則化學縮寫及符號以及科學縮寫及符號具有其常見及習用含義。實例及本申請案別處所用之其他縮寫如上文所定義。常見中間物一般適用於製備超過一種實例且進行依序鑑別(例如中間物1、中間物2等)且縮寫為Int. 1、Int. 2等。實例之化合物藉由製備其之實例及步驟鑑別(例如「1-A」表示實例1步驟A)，或在化合物為該實例之標題化合物時僅藉由實例鑑別(例如「1」表示實例1之標題化合物)。在一些情況下，描述中間物或實例之替代製備。熟習合成技術之化學家常可基於如下一或多種考慮因素設計可能適宜之替代製法，諸如：較短反應時間、較廉價之起始物質、操作簡易性、易受催化劑影響、避免毒性劑、專用儀器之可及性及線性步驟之數目減少等。描述替代製法之意圖進一步使得能夠製備本發明之實例。在一些情況下，所述實例及申請專利範圍中之一些官能基可經此項技術中已知之熟知生物電子等排替代置換，例如用四唑或磷酸酯基部分置換羧酸基團。

以下實例說明本發明之特定及較佳實施例但並不限制本發明之範疇。除非另外規定，否則化學縮寫及符號以及科學縮寫及符號具有其常見及習用含義。實例及本申請案別處所用之其他縮寫如下文所定義。常見中間物一般適用於製備超過一種實例且藉由製備其之中間物編號及步驟依序鑑別(例如中間物1步驟A)或在化合物為標題化合物時

僅藉由中間物編號鑑別。若實例之化合物為中間物，則化合物藉由製備其之實例編號及步驟鑑別(例如實例1步驟A)或在化合物為實例之標題化合物時僅藉由實例編號鑑別。在一些情況下，描述中間物或實例之替代製法。熟習合成技術之化學家常可基於如下一或多種考慮因素設計可能適宜之替代製法，諸如：較短反應時間、較廉價之起始物質、操作或分離之簡易性、改良之產率、對催化劑之適用性、避免毒性劑、專用儀器之可及性及線性步驟之數目減少等。描述替代製法之意圖進一步使得能夠製備本發明之實例。在一些情況下，所述實例及申請專利範圍中之一些官能基可經此項技術中已知之熟知生物電子等排替代置換，例如用四唑或磷酸酯基部分置換羧酸基團。製備未明確展示之起始物質及中間物可購得，為文獻中已知或可類似於文獻中已知之類似化合物製備。

使用Biotage® Initiator微波合成儀於密封小瓶中經由微波照射進行反應混合物加熱。藉由在減壓下濃縮執行溶劑移除。管柱層析一般使用急驟層析技術(J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)或用預裝填之矽膠筒柱使用CombiFlash®自動層析裝備(Teledyne Isco)用指示溶劑或溶劑混合物溶離執行。使用對於個別情況所述之條件執行對映異構體或非對映異構體之對掌性超臨界流體層析(SFC)分離。藉由液相層析質譜(LCMS)使用電噴霧電離獲得質譜資料。使用ChemBioDraw Ultra 14.0.0.126版(PerkinElmer Inc.)測定化學名稱。

分析型HPLC條件

條件A：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；溫度：50℃；梯度：0至100% B，經3分鐘，隨後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.0 mL/min。

條件B：管柱：Phenomenex Kinetex，C18 (2.1×50) mm，2.6微

米；移動相A：10:90乙腈:含0.1% TFA之水；移動相B：90:10乙腈:含0.1% TFA之水；梯度：0至100% B，經1.5分鐘，隨後在100% B下保持0.5分鐘；流速：1 mL/min。

條件C：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1% TFA之水；移動相B：95:5乙腈:含0.1% TFA之水；溫度：50℃；梯度：2-98% B，經1分鐘，隨後在98% B下保持0.5分鐘；流速：0.8 mL/min。

條件D：管柱：Supelco Ascentris Express 4.6×50 mm，2.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM NH₄OAc之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM NH₄OAc之水；梯度：0-100% B，經4分鐘，4.0 mL/min；偵測：UV，在220 nm下。

條件E：管柱：Supelco Ascentris Express 4.6×50 mm，2.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：0-100% B，經4分鐘，流速：4 mL/min；偵測：UV，在220 nm下。

條件F：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM NH₄OAc之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM NH₄OAc之水；溫度：50℃；梯度：0-100% B，經3分鐘，隨後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

管柱G：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；溫度：50℃；梯度：0-100% B，經1分鐘，隨後在98% B下保持0.5分鐘；流速：0.8 mL/min。

製備型LC/MS或HPLC條件

條件A：管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相

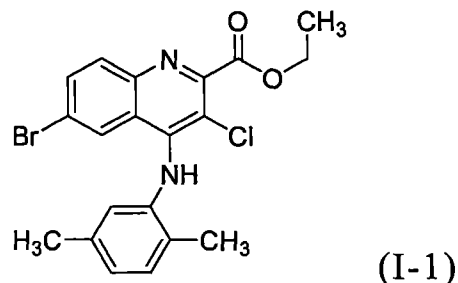
A : 5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水 ; 移動相B : 95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水 ; 流速 : 20 mL/min。

條件B : 管柱 : XBridge C18 , 19×200 mm , 5 μm粒子 ; 移動相A : 5:95乙腈:含0.1% TFA之水 ; 移動相B : 95:5乙腈:含0.1% TFA之水 ; 流速 : 20 mL/min。

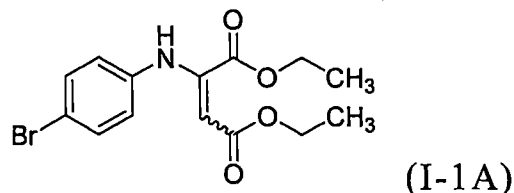
條件C : 管柱 : Phenomenex Luna C18 , 30×100 mm , 5 μm粒子 ; 移動相A : 10:90 MeOH:含0.1% TFA之水 ; 移動相B : 95:5 MeOH:含0.1% TFA之水 ; 流速 : 25 mL/min。

中間物I-1

6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯

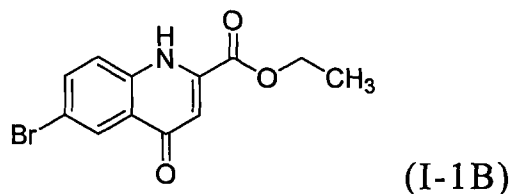


中間物I-1A : 2-((4-溴苯基)胺基)丁-2-烯二酸二乙酯



在室溫下攪拌4-溴苯胺(20 g , 116 mmol)及丁-2-炔二酸二乙酯(21.76 g , 127.89 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液3天, 隨後在減壓下濃縮。殘餘物不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC/MS (M+H): 342.1, 344.1。

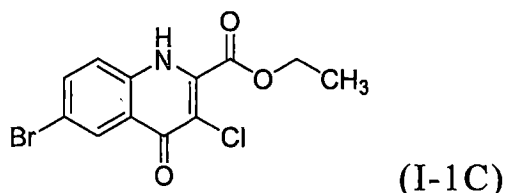
中間物I-1B : 6-溴-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯



將二苯醚(70 mL)添加至三頸燒瓶中。將溶劑加熱至220~230℃。

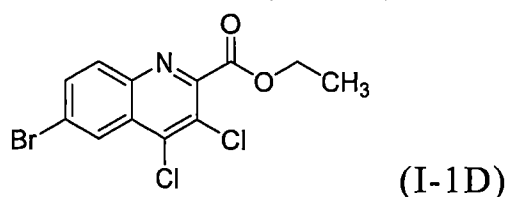
將2-((4-溴苯基)胺基)丁-2-烯二酸二乙酯(35.3 g, 103 mmol)於二苯醚(40 mL)中之溶液逐滴添加至燒瓶中以保持內部溫度在220℃與225℃之間。隨後在相同溫度下加熱反應混合物15分鐘，隨後冷卻至約70℃。添加己烷(100 mL)。冷卻漿液至室溫，過濾且用己烷(60 mL)洗滌，得到6-溴-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(9.7 g, 32.8 mmol, 31.8% 產率)。LC/MS (M+H): 298, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.78 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.43 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

中間物I-1C：6-溴-3-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯



在90℃下攪拌6-溴-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(5 g, 16.89 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(2.367 g, 17.73 mmol)於乙腈(120 mL)及乙酸(6 mL)中之懸浮液5小時。過濾固體且用MeCN洗滌，得到呈固體狀之6-溴-3-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(5.23 g, 15.82 mmol, 94 %產率)。LC/MS (M+H): 330, 332; LC滯留時間：0.980分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.53 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間物I-1D：6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸乙酯



依序將6-溴-3-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(5.2 g, 15.73 mmol)及POCl₃ (23 mL)添加至100 mL燒瓶中。在105℃下在氮氣

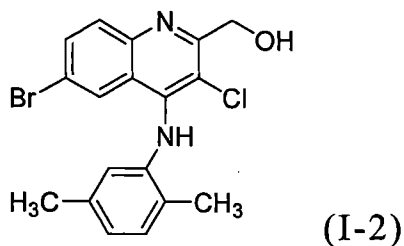
下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物與EtOAc (10 mL)混合。在冰-水浴冷卻下依序添加冰(20 g)、濃氫氧化銨(30 mL)及EtOAc (40 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。過濾固體且依序用水及EtOAc洗滌，得到第一批呈白色固體狀之產物(2.06 g)。分離濾液。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮，得到第二批呈固體狀之產物(3.44 g)。兩批固體經鑑別為6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸乙酯(5.5 g, 15.76 mmol, 100%產率)。LC/MS (M+H): 349.9; LC滯留時間: 1.463分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.56 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間物I-1:

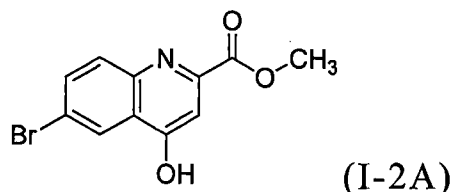
在140°C下在氮氣氛圍下攪拌6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸乙酯(3.24 g, 9.28 mmol)、(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(1.078 g, 4.64 mmol)及2,5-二甲基苯胺(4.5 mL, 36.0 mmol)之混合物2.5小時。冷卻混合物。依序添加EtOAc (30 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)。經由矽藻土墊過濾混合物且用EtOAc洗滌濾餅。分離濾液。用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(80 g矽膠管柱，用0至30%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈液體狀之粗6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯(7.5 g) (含有2,5-二甲基苯胺)。混合物不經進一步純化即原樣用於下一步驟中。LC/MS (M+H): 433, 435; LC滯留時間: 1.457分鐘(分析型HPLC方法B);

中間物I-2

(6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-基)甲醇

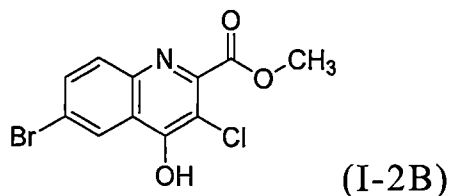


中間物I-2A：6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸酯



在0℃下，在氮氣氛圍下，向4-溴苯胺(6 g, 34.9 mmol)於無水MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加乙炔二甲酸二甲酯(4.49 mL, 36.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加乙炔二甲酸二甲酯(1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且在減壓下濃縮以移除MeOH。向殘餘物中添加二苯醚(10 mL, 63.0 mmol)。將混合物置於預熱至220℃之砂浴上。在180℃ (內部溫度)下攪拌混合物1小時，冷卻且添加己烷(10 mL)。過濾固體且用Et₂O洗滌，得到呈固體狀之6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.7 g, 2.481 mmol, 7.11%產率)。LC/MS (M+H): 282, 284；LC滯留時間：0.838分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.37 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

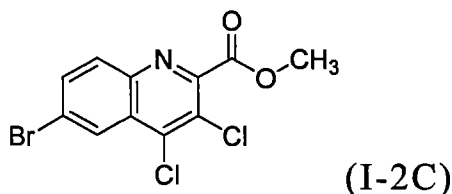
中間物I-2B：6-溴-3-氯-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯



在90℃下攪拌6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.61 g, 2.162 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(0.303 g, 2.271 mmol)於乙腈(17 mL)及乙酸(0.85 mL)中之懸浮液5小時。過濾固體且用Et₂O洗滌，得到呈固體狀之6-溴-3-氯-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.635 g, 2.006 mmol, 93%產率)。

LC/MS (M+H): 316, 318 ; LC滯留時間 : 0.915分鐘(分析型HPLC方法B) ; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

中間物I-2C : 6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯



依序將6-溴-3-氯-4-羟基喹啉-2-甲酸甲酯(0.63 g, 1.990 mmol)及POCl₃ (3 mL)添加至25 mL燒瓶中。在105℃下在氮氣下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下濃縮混合物。用冰(15 g)淬滅殘餘物，隨後用濃氫氧化銨(5 mL)鹼化。添加EtOAc (5 mL)及己烷(5 mL)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。過濾固體且依序用水及EtOAc與己烷之混合物洗滌，得到白色固體(339 mg)。分離濾液。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮，得到白色固體(330 mg)。兩種固體經鑑別為6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯(0.669 g, 1.997 mmol, 100%產率)。LC/MS (M+H): 334, 336, 338 ; LC滯留時間 : 1.370分鐘(分析型HPLC方法B) ; ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.41 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

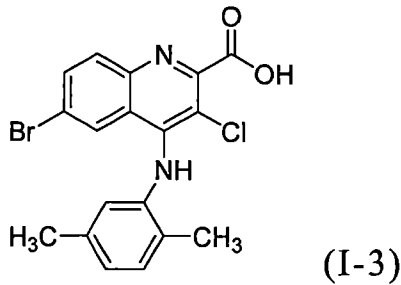
中間物I-2 :

在140℃下攪拌2,5-二甲基苯胺(0.157 mL, 1.254 mmol)、6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯(140 mg, 0.418 mmol)、(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(48.5 mg, 0.209 mmol)及無水DMA (0.3 mL)之混合物2小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)。用乙酸乙酯(4×1 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM (2 mL)及MeOH (2 mL)中。添加NaBH₄ (31.6 mg, 0.836

mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後濃縮。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)。用乙酸乙酯(5 mL, 3×2 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化得到(6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-基)甲醇(36 mg, 0.092 mmol, 21.99%產率)。LC/MS (M+H): 391, 393; LC滯留時間: 0.943分鐘(分析型HPLC方法B); 其TFA鹽之¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.14 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

中間物I-3

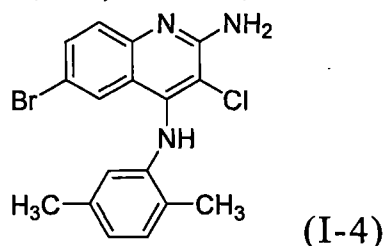
6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸



向6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯(中間物I-1, 1.3 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加1 N NaOH水溶液(3.90 mL, 3.90 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時且在70℃下攪拌混合物1.5小時。再添加1 N NaOH水溶液(1 mL)且在70℃下攪拌反應混合物1小時。冷卻固液混合物。添加己烷(3 mL)。傾析有機相。在0℃下用AcOH (0.447 mL, 7.80 mmol)中和剩餘之固液混合物。攪拌1小時後，過濾固體，依序用水(3×1 mL)及己烷與EtOAc (3×1 mL)之混合物洗滌，得到固體。用Et₂O濕磨固體，得到呈黃色固體狀之6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸(0.52 g, 1.282 mmol, 99%產率)。LC/MS (M+H): 405, 407; LC滯留時間: 0.953分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-4

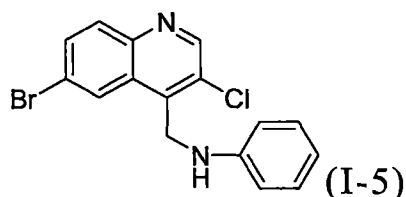
6-溴-3-氯-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺



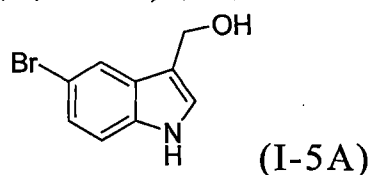
在室溫下，在氮氣下，依序向6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸(中間物I-3，0.2 g，0.493 mmol)於無水DMF (1.972 mL)中之懸浮液中添加DIEA (0.172 mL，0.986 mmol)及DPPA (0.212 mL，0.986 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液2小時且在60℃下攪拌1.5小時。冷卻混合物且用水(2 mL)稀釋。藉由過濾分離固體且用水及Et₂O洗滌，得到6-溴-3-氯-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺(0.2 g，108%產率)。LC/MS (M+H): 376, 378；LC滯留時間：0.978分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-5

N-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)甲基)苯胺



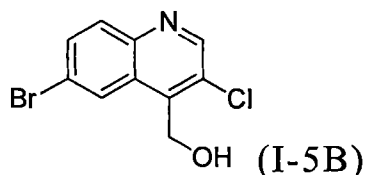
中間物I-5A：(5-溴-1H-吡啶-3-基)甲醇



將5-溴吡啶-3-甲醛(1 g，4.46 mmol)溶解於DCM (6 mL)、MeOH (6 mL)及THF (6 mL)中。在室溫下逐份添加NaBH₄ (0.169 g，4.46 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時且濃縮。將殘餘物與EtOAc (20 mL)及飽和 NH₄Cl水溶液(6 mL)混合。分離水層且用乙酸乙酯(3×2

mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且在減壓下濃縮。急驟層析純化得到呈固體狀之5-溴-1H-吡啶-3-基)甲醇(0.98 g, 4.33 mmol, 97%產率)。LC/MS (M+H-H₂O): 210.0; LC滯留時間: 0.855分鐘(分析型HPLC方法B);

中間物I-5B: (6-溴-3-氯喹啉-4-基)甲醇



將氫氧化鈉(0.347 g, 8.67 mmol)溶解於水(0.4 mL, 22.20 mmol)中。在0℃下將溶液逐滴添加至(5-溴-1H-吡啶-3-基)甲醇(0.98 g, 4.33 mmol)及氯化四丁銨(0.181 g, 0.650 mmol)於CHCl₃ (20 mL, 248 mmol)中之懸浮液中。隨後在室溫下攪拌混合物1天。再添加NaOH且在60℃下攪拌混合物1小時。冷卻混合物。添加水(10 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且在減壓下濃縮。急驟層析純化(24 g矽膠管柱, 用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液之梯度溶離)得到呈固體狀之(6-溴-3-氯喹啉-4-基)甲醇(0.28 g, 1.027 mmol, 23.70%產率)。LC/MS (M+H): 271.9, 273.9; LC滯留時間: 0.838分鐘(分析型HPLC方法B)。

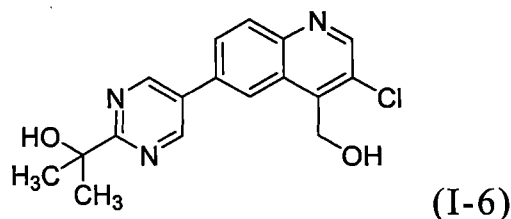
中間物I-5:

在-78℃下, 在氮氣下, 向(6-溴-3-氯喹啉-4-基)甲醇(167 mg, 0.613 mmol)及三苯基磷(193 mg, 0.735 mmol)於無水CH₂Cl₂ (1 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(120 mg, 0.674 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘且在0℃下攪拌1.5小時。在0℃下添加苯胺(0.224 mL, 2.451 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在室溫下攪拌3天。用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)淬滅混合物。分離水層且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液, 過濾且

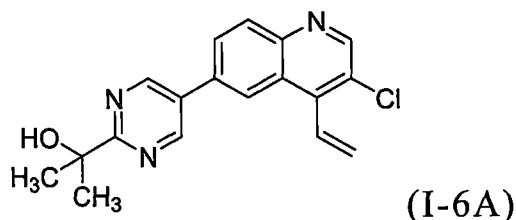
在減壓下濃縮。急驟層析純化，繼而使用逆相HPLC (Phen Luna 5u 30×100 mm (Axia)；30至100%溶劑B之梯度，經7分鐘；溶劑A：10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA；溶劑B：90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)進一步純化。濃縮含有所要產物之溶離份。用K₂CO₃鹼化殘餘物且用EtOAc萃取，得到呈固體狀之N-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)甲基)苯胺 (18 mg, 0.052 mmol, 8.45%產率)。LC/MS (M+H): 347.0, 349.0；LC 滯留時間：1.353分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 6.84 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 4.78 (s, 2H)。

中間物I-6

2-(5-(3-氯-4-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



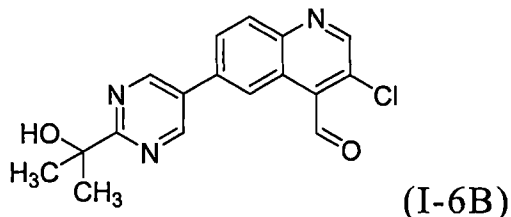
中間物I-6A：2-(5-(3-氯-4-乙烯基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



用氫氣鼓泡乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.264 mL, 1.556 mmol)、2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物I-45, 0.4 g, 1.197 mmol)、K₂CO₃ (0.992 g, 7.18 mmol)及二噁烷 (4 mL)之混合物2分鐘，隨後添加肆(三苯基磷)鈰(0)(0.277 g, 0.239 mmol)。再用氫氣鼓泡2分鐘且在90℃下於密封壓力小瓶中攪拌反應混合物20小時。添加水(5 mL)且用EtOAc(5 mL, 3×3 mL)萃取混合物。經合併之有機溶液經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。急驟層析純化(24 g矽膠管柱，用10至

100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈固體狀之2-(5-(3-氯-4-乙炔基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(0.39 g, 1.197 mmol, 100%產率)。LC/MS (M+H): 326.1; LC滯留時間: 1.083分鐘(分析型HPLC方法B);

中間物I-6B: 3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-甲醛



向2-(5-(3-氯-4-乙炔基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(0.39 g, 1.197 mmol)於1,4-二噁烷 (9.58 mL)中之攪拌溶液中添加水(2.394 mL)、2,6-二甲基吡啶(0.279 mL, 2.394 mmol)、四氧化鐵(0.751 mL, 0.060 mmol) (2.5 wt% t-BuOH溶液)及過碘酸鈉(1.024 g, 4.79 mmol)。在室溫下攪拌所得濃稠懸浮液3小時。再添加過碘酸鈉且在50℃下加熱反應混合物1小時。添加水(10 mL)、EtOAc (5 mL)及己烷(5 mL)。分離水層且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(12 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈固體狀之3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-甲醛(0.3 g, 0.915 mmol, 76%產率)。LC/MS (M+H): 328.1; LC滯留時間: 0.993分鐘(分析型HPLC方法B)。

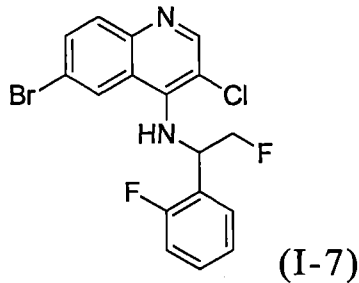
中間物I-6:

在室溫下攪拌3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-甲醛(188 mg, 0.574 mmol)及氰基硼氫化鈉(108 mg, 1.721 mmol)及MeOH (2 mL)之混合物3小時。濃縮反應混合物且用1 M NaOH水溶液處理殘餘物。用THF及EtOAc萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，經由矽膠墊過濾且在減壓下濃縮。用EtOAc與己烷之混合物濕磨

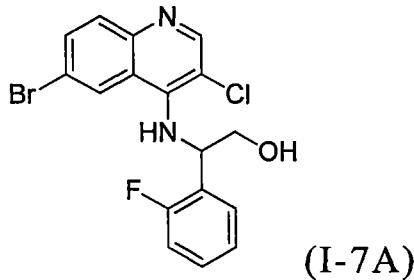
殘餘物，得到呈固體狀之2-(5-(3-氯-4-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇(90 mg，0.273 mmol，47.6%產率)。LC/MS (M+H): 330.1；LC滯留時間: 0.815分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.23 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.65 (s, 6H)。

中間物I-7

±6-溴-3-氯-N-(2-氟-1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺



中間物I-7A：2-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-2-(2-氟苯基)乙醇



根據中間物I-1之最後合成步驟中所用的通用方法製備2-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-2-(2-氟苯基)乙醇。LC/MS (M+H): 395.0, 397.0；LC滯留時間: 0.842分鐘(分析型HPLC方法B)。

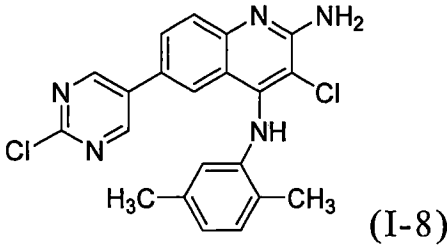
中間物I-7

在-78℃下向2-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-2-(2-氟苯基)乙醇(43 mg，0.109 mmol)於無水CH₂Cl₂ (4 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加DAST (0.072 mL，0.543 mmol)。在0℃下攪拌混合物3小時，在室溫下攪拌17小時且在45℃下攪拌1小時。在0℃下添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4

g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到6-溴-3-氯-N-(2-氟-1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(26 mg，0.065 mmol，60.2%產率)。LC/MS (M+H): 397.0, 399.0；LC滯留時間: 0.980分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.48-5.33 (m, 2H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H)。

中間物I-8

3-氯-6-(2-氯嘧啶-5-基)-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺

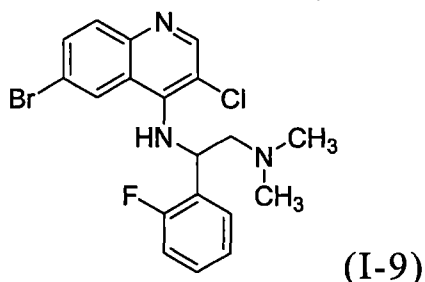


向6-溴-3-氯-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺(中間物I-4，0.46 g，1.221 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(0.465 g，1.832 mmol)、乙酸鉀(0.180 g，1.832 mmol)、1,4-二噁烷(15 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.089 g，0.122 mmol)之混合物中用氮氣鼓泡2分鐘，隨後在90℃下攪拌2小時。將5-溴-2-氯嘧啶(0.472 g，2.442 mmol)及碳酸鉀(2 M溶液) (1.527 mL，3.05 mmol)添加至反應物中。氮氣鼓泡2分鐘且在100℃下攪拌反應混合物3小時。冷卻反應混合物且用己烷(5 mL)及EtOAc (10 mL)稀釋。分離水層且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(24 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)純化殘餘物，得到混雜有少量雜質之所要產物。使用EtOAc/己烷進一步結晶，得到呈固體狀之3-氯-6-(2-氯嘧啶-5-基)-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺(0.11 g，0.268

mmol，21.95%產率)。LC/MS (M+H): 410.1；LC滯留時間: 0.943分鐘 (分析型HPLC方法B)。

中間物I-9

(±) N1-(6-溴-3-氯喹啉-4-基)-1-(2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙-1,2-二胺

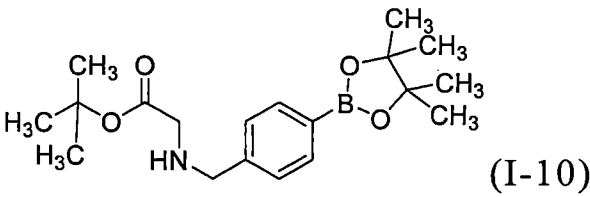


在0℃下，在氮氣下，向2-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-2-(2-氟苯基)乙醇(中間物I-7A，20 mg，0.051 mmol)於無水THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(5.88 μ l，0.076 mmol)。在相同溫度下逐滴添加三乙胺(0.021 mL，0.152 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時。隨後，添加2 M二甲胺之THF溶液(0.253 mL，0.505 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物18小時。(反應不完全)。濃縮反應混合物且將殘餘物與無水THF (1 mL)及DMF (0.1 mL)在密封管中混合。於乾冰浴中冷卻該管且1 mL二甲胺冷凝。密封該管且在80℃下攪拌透明溶液3小時且在90℃下攪拌2小時。冷卻反應混合物，濃縮，用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)使殘餘物呈鹼性且用EtOAc (3 $\times$ 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之乙酸乙酯萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到N1-(6-溴-3-氯喹啉-4-基)-1-(2-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙-1,2-二胺(20 mg，0.047 mmol，94%產率，含有20%非所要區位異構物)。LC/MS (M+H): 422.1, 424.1；LC滯留時間: 0.777分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, J =2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J =8.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J =8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.24 (d, J =6.0 Hz, 1H), 5.39 (dt, J =7.9, 5.7 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m,

1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.31 (s, 6H)。

中間物I-10

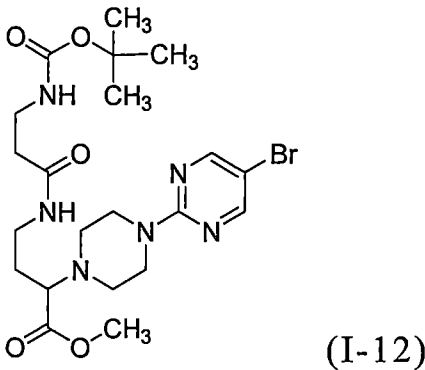
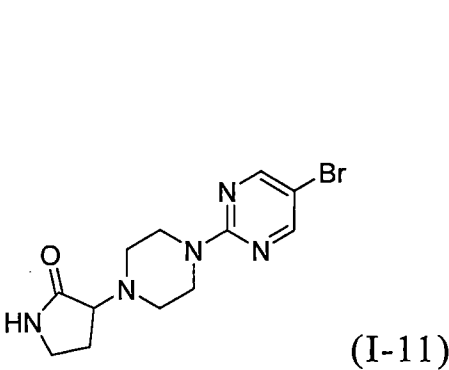
2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唵-2-基)苯甲基)胺基)乙酸第三丁酯



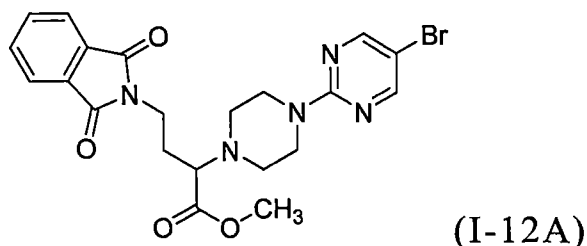
向甘胺酸第三丁酯(0.177 g, 1.347 mmol)及K₂CO₃ (0.186 g, 1.347 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌混合物中添加4-(溴甲基)苯醌酸頻哪醇酯(0.4 g, 1.347 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。添加EtOAc (10 mL)。經由矽藻土墊過濾固體且濃縮。急驟層析純化(12 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唵-2-基)苯甲基)胺基)乙酸第三丁酯(0.068 g, 0.196 mmol, 14.54%產率)。LC/MS (M+H): 348.3; LC滯留時間: 0.948分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-11及I-12

± 3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-酮(I-11)及± 2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯胺基)丁酸甲酯(I-12)

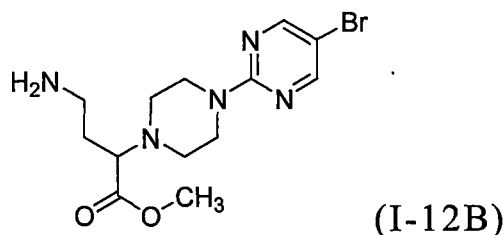


中間物I-12A: ± 2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁酸甲酯



在60℃下在氮氣氛圍下攪拌2-溴-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸甲酯(0.52 g, 1.594 mmol)、5-溴-2-(哌嗪-1-基)嘧啶(0.388 g, 1.594 mmol)、DIEA (0.3 mL, 1.718 mmol)及無水THF (7 mL)之混合物3小時且在50℃下攪拌64小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及己烷(4 mL)。分離水層且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。使用ISCO (12 g矽膠管柱，用5至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)進行急驟層析純化，得到2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸甲酯(0.47 g, 0.962 mmol, 60.4%產率)。LC/MS (M+H): 488.1, 490.0; LC滯留時間: 1.037分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-11及中間物I-12B: 4-胺基-2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯



向2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸甲酯(0.47 g, 0.962 mmol)於THF (3 mL)及100%乙醇(6 mL)中之透明溶液中添加水合肼(0.093 mL, 1.925 mmol)。在70℃下攪拌溶液2小時且在減壓下濃縮。將殘餘物與MeOH-THF-DCM混合且濾出固體。層析(24 g矽膠管柱; 依序用10-100% EtOAc及2-20% MeOH之DCM溶液溶離)濾液，得到3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-酮(中間物I-11, 0.19 g, 0.582 mmol, 60.5%產率)及4-胺基-2-(4-(5-溴

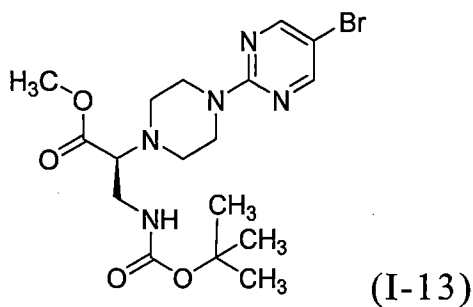
嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯(中間物I-12B, 0.045 g, 0.126 mmol, 13.05%產率)。3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-酮(中間物I-11)之分析資料: LC/MS (M+H): 328.0; LC滯留時間: 0.710分鐘(分析型HPLC方法B)。4-胺基-2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯(中間物I-12B)之分析資料: LC/MS (M+H): 358.0; LC滯留時間: 0.752分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-12:

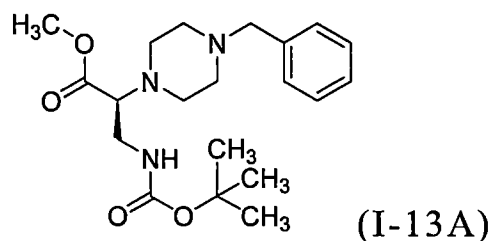
在室溫下, 在氮氣下, 依序向4-胺基-2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯(40 mg, 0.112 mmol)及無水CH₂Cl₂ (5 mL)之經攪拌混濁混合物中添加BOC-BETA-ALA-OSU (47.9 mg, 0.167 mmol)及DIEA (0.039 mL, 0.223 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時。使用ISCO (4 g矽膠管柱, 用0至10% MeOH之DCM溶液的梯度溶離)進行急驟層析純化, 得到2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯胺基)丁酸甲酯(36 mg, 0.068 mmol, 60.9%產率), LC/MS (M+H): 531.1; LC滯留時間: 0.890分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-13

(S)-2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯

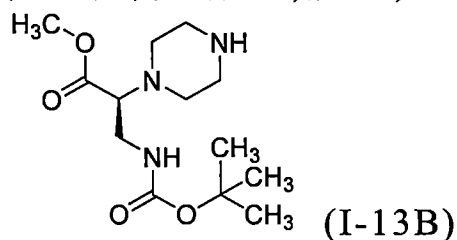


中間物I-13A: (S)-2-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯



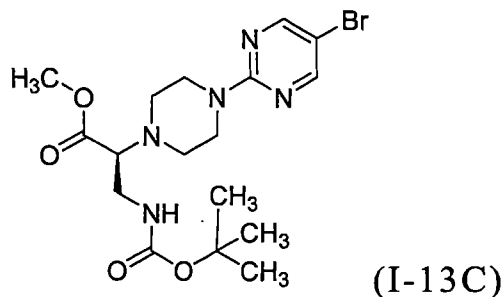
在 0℃ 下向 N-苯甲基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺 (250 mg, 1.077 mmol) 及 H-DAP(BOC)-OME HCL (274 mg, 1.077 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之攪拌溶液中添加 DIPEA (1.881 mL, 10.77 mmol) 且在 120℃ 下攪拌所得無色溶液 12 小時。用水 (100 mL) 淬滅後，用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取混合物。分離有機層且用水 (100 mL)、鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析用 20-30% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化粗化合物。濃縮所要溶離份，得到無色油狀物。LC/MS (M+H): 378.4。

中間物 I-13B: (S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯



向 (S)-2-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯 (2.5 g, 6.62 mmol) 於三氟乙醇 (40 mL) 中之攪拌溶液中添加 Pd/C (0.141 g, 1.325 mmol) 且在 1 kg/cm³ 氫氣壓力下攪拌所得深色溶液 4 小時。濾出 Pd/C 且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之化合物，其不經進一步純化即原樣用於後續步驟。LC/MS (M+H): 288.2。

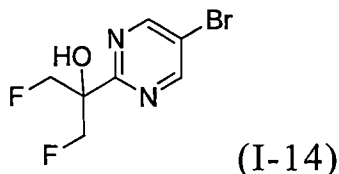
中間物 I-13C: (S)-2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯



在室溫下，向(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯(1.2 g, 4.18 mmol)於DIPEA (10 mL)及乙醇 (10 mL)中之攪拌溶液中添加5-溴-2-氯嘧啶(0.808 g, 4.18 mmol)。於微波中在120℃下攪拌所得黃色溶液4小時。冷卻反應混合物至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌有機溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠層析用20-30%乙酸乙酯之己烷溶液溶離純化粗化合物。濃縮所要溶離份，得到白色固體。LC/MS (M+H): 444.2。

中間物I-14

2-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3-二氟丙-2-醇

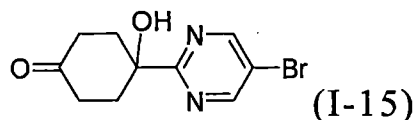


在-78℃下，在氮氣下，向2.5 M BuLi之己烷溶液(0.702 mL, 1.755 mmol)與無水甲苯(4 mL)之混合物中逐滴添加5-溴-2-碘嘧啶(0.5 g, 1.755 mmol)於無水甲苯(2 mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌所得懸浮液15分鐘。隨後，在-78℃下，經2分鐘逐滴添加1,3-二氟丙酮(0.248 g, 2.63 mmol)。在-78℃下攪拌混合物0.5小時且使溫度經1小時緩慢升至0℃。用飽和氯化銨水溶液(3 mL)淬滅反應物。分離水層且用DCM (2 × 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且過濾。急驟層析純化(12 g矽膠管柱，用5至100%乙酸乙酯之己烷溶液之梯度溶離)得到呈固體狀之2-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3-二氟丙-2-醇(0.228 g，

0.901 mmol, 51.3%產率)。LC/MS (M+H): 254.9; LC滯留時間: 0.782分鐘(分析型HPLC方法B), ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.94-8.77 (m, 2H), 4.86-4.71 (m, 4H)。

中間物I-15

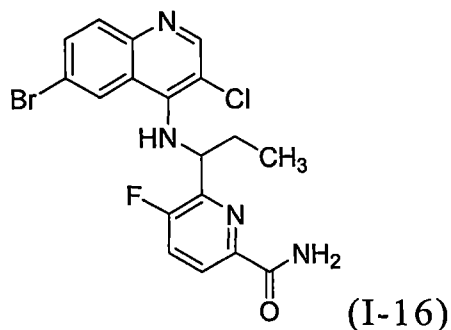
4-(5-溴嘧啶-2-基)-4-羥基環己酮



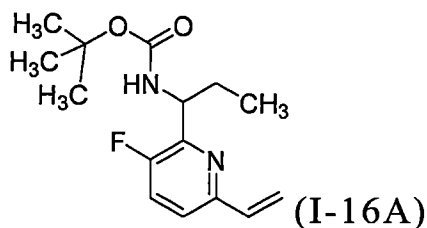
在60°C下攪拌8-(5-溴嘧啶-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(1 g, 1.586 mmol, 以類似於中間物I-14之方式製備)、THF (8 mL)、1 M HCl水溶液(8 mL, 8.00 mmol)之混合物1小時。冷卻混合物且用碳酸氫鈉(1 g, 11.90 mmol)使其呈鹼性。分離水層且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液, 過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(24 g矽膠管柱, 用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈固體狀之4-(5-溴嘧啶-2-基)-4-羥基環己酮(0.5 g, 1.844 mmol)。LC/MS (M+H): 273; LC滯留時間: 0.762分鐘(分析型HPLC方法B), ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (s, 2H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.00-0.81 (m, 4H), 0.53-0.43 (m, 2H)。

中間物I-16

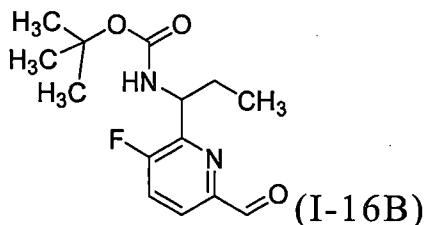
± 6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶-3-羧胺



中間物I-16A: ± (1-(3-氟-6-乙基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯



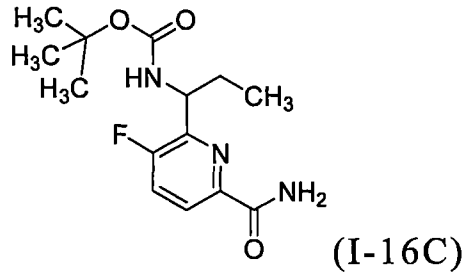
向乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.291 mL, 1.716 mmol)、1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙-1-胺(中間物I-75, 200 mg, 0.858 mmol)、碳酸鉀(2 M溶液, 1.073 mL, 2.145 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(70.1 mg, 0.086 mmol)於1,4-二噁烷 (2 mL)中之混合物中用氮氣鼓泡2分鐘且在100℃下攪拌反應混合物2小時。用EtOAc (3×1 mL)萃取混合物, 經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且過濾。將Boc₂O (562 mg, 2.57 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物2.5小時。濃縮反應混合物。急驟層析純化(12 g矽膠管柱, 用2至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到(1-(3-氟-6-乙烯基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(170 mg, 0.606 mmol, 70.7%產率)。LC/MS (M+H): 281.2; LC滯留時間: 1.273分鐘(分析型HPLC方法B)。中間物I-16B: ± (1-(3-氟-6-甲醯基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯



在室溫下向(1-(3-氟-6-乙烯基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(170 mg, 0.606 mmol)及NMO水溶液(0.126 mL, 0.606 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加2.5%四氧化鐵之第三丁醇溶液(0.305 mL, 0.024 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物80分鐘且用過碘酸鈉(195 mg, 0.910 mmol)於水(2 mL)中之溶液處理。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物60分鐘。用乙酸乙酯(3×4 mL)萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液, 過濾且在減壓下濃縮, 得到(1-(3-氟-6-甲醯基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯, 其不經進一步純化即用於

後續步驟。LC/MS (M+H): 282.9。

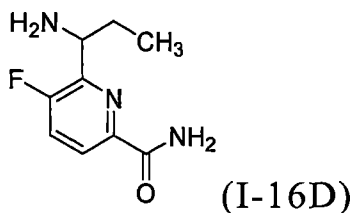
中間物I-16C：± (1-(6-胺甲酯基-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯



在室溫下，將亞氯酸鈉(0.170 g，1.500 mmol)及磷酸二氫鉀(0.408 g，3.00 mmol)於水(3 mL)中之溶液添加至(1-(3-氟-6-甲酯基吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.169 g，0.6 mmol)於THF (2.5 mL)及第三丁醇(2.5 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時且依序用EtOAc (5 mL)及DCM (3×2 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機溶離份。在減壓下移除有機溶劑，得到6-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-5-氟吡啶甲酸，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

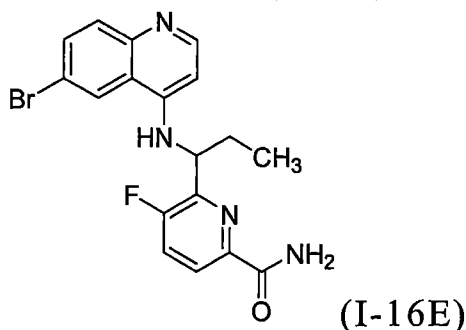
將來自以上步驟之酸與氯化銨(0.257 g，4.80 mmol)、CH₂Cl₂ (5 mL)及DIEA (0.6 mL，3.44 mmol)混合。添加BOP (0.398 g，0.900 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(12 g矽膠管柱，用5至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到(1-(6-胺甲酯基-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.11 g，0.370 mmol，61.7%產率)。LC/MS (M+Na): 320.1；LC滯留時間：0.968分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-16D：± 6-(1-胺基丙基)-5-氟吡啶胺



在室溫下攪拌(1-(6-胺甲醯基-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.11 g, 0.370 mmol)於DCM (3 mL)及TFA (2 mL)中之溶液1小時。添加二氯乙烷(2 mL)且濃縮混合物。用 K_2CO_3 水溶液使殘餘物呈鹼性且與THF (5 mL)混合。經硫酸鈉乾燥混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到6-(1-胺基丙基)-5-氟吡啶醯胺(55 mg, 0.279 mmol, 75%產率)。LC/MS (M+H): 198.0; LC滯留時間: 0.487分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-16E: $\pm$ 6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶醯胺



在120℃下在氮氣氛圍下攪拌6-溴-4-氯喹啉(133 mg, 0.548 mmol)、6-(1-胺基丙基)-5-氟吡啶醯胺(54 mg, 0.274 mmol)、(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(12.72 mg, 0.055 mmol)、DIEA (0.019 mL, 0.110 mmol)及無水NMP (0.1 mL)之混合物1小時。添加DCM、MeOH及DBU (0.050 mL, 0.329 mmol)。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶醯胺(50 mg)。LC/MS (M+H): 403, 405; 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.5, 4.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.7$

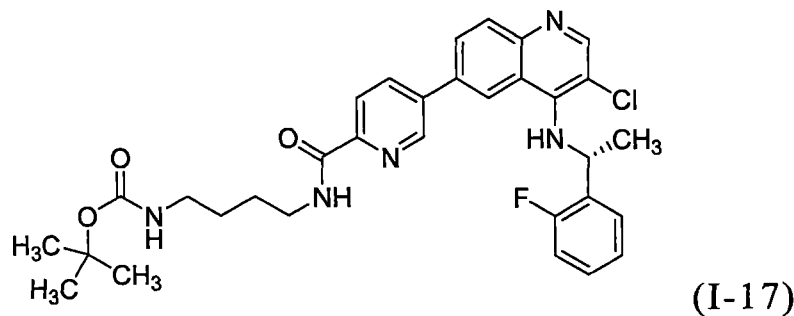
Hz, 1H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

中間物I-16：

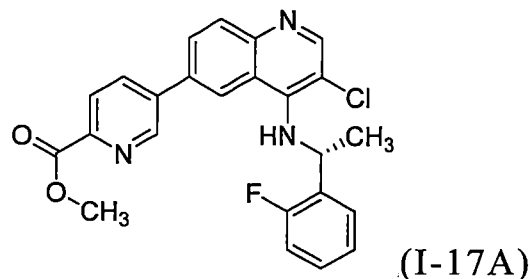
在0℃下向6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶鹽胺(150 mg, 0.112 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(14 mg, 0.105 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘且在室溫下攪拌隔夜。在0℃下再添加N-氯丁二醯亞胺(14 mg, 0.105 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在0℃下再添加N-氯丁二醯亞胺(7 mg, 0.05 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物90分鐘。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)丙基)-5-氟吡啶鹽胺(47 mg, 0.054 mmol, 48.1%產率)。LC/MS (M+H): 437.0, 439.0；LC滯留時間: 0.850分鐘(分析型HPLC方法B)，¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.48 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 8.04 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.64 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.62 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.31-2.00 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

中間物I-17

(R)-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶甲醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁酯



中間物I-17A：(R)-5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶甲醯胺基甲酸甲酯



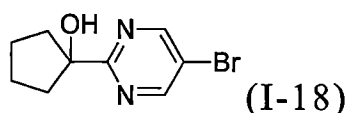
中間物I-17A根據中間物I-1C中所揭示之通用方法使用中間物I-58製備。LC/MS (M+H): 436.1 ; LC滯留時間: 0.885分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-17:

中間物I-17根據實例89中所揭示之通用方法自相應胺及酯製備。LC/MS (M+H): 592.3 ; LC滯留時間: 1.010分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-18

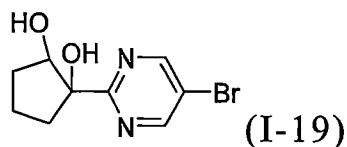
1-(5-溴嘧啶-2-基)環戊醇



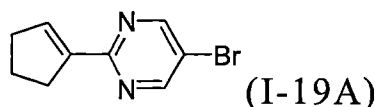
此化合物根據中間物I-14中所揭示之通用方法。LC/MS (M+H): 242.8 ; LC滯留時間: 0.902分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-19

1-(5-溴嘧啶-2-基)環戊-1,2-二醇(單一非對映異構體)



中間物I-19A: 5-溴-2-(環戊-1-烯-1-基)嘧啶



在室溫下，在氮氣下，向1-(5-溴嘧啶-2-基)環戊醇(中間物I-18，280 mg，1.152 mmol)於無水吡啶(2000 μ l，24.73 mmol)中之攪拌溶液中添加磷醯氯(161 μ l，1.728 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時且在100℃下攪拌10分鐘。冷卻反應混合物至室溫，添加水(3 mL)且

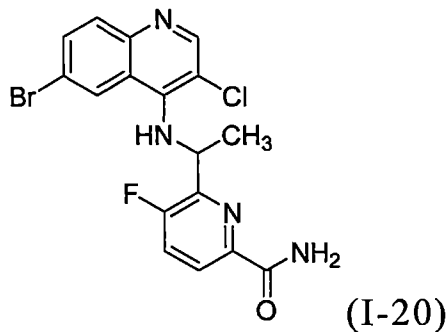
用乙醚(2×2 mL)及乙酸乙酯(3×1 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用0至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈固體狀之5-溴-2-(環戊-1-烯-1-基)嘧啶，其不經進一步純化即用於後續步驟。LC/MS (M+H): 226.9；LC滯留時間: 1.160分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-19：

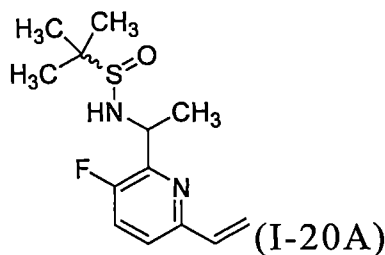
在室溫下向5-溴-2-(環戊-1-烯-1-基)嘧啶(160 mg, 0.711 mmol)及NMO水溶液(0.147 mL, 0.711 mmol)及四氫呋喃(5 mL)之溶液中添加四氧化鐵之第三丁醇溶液(0.357 mL, 0.028 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且層析(4 g矽膠管柱, 用0至20%MeOH之DCM溶液的梯度溶離), 得到標題化合物, 其不經進一步純化即原樣用於後續步驟。LC/MS (M+H): 259.0; LC滯留時間: 0.743分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-20

$\pm$ 6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶鹽胺



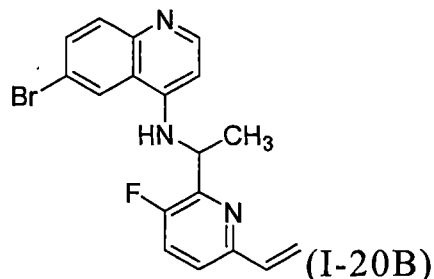
中間物I-20A：N-(1-(3-氟-6-乙烯基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞
 磺醯胺



根據合成中間物I-65A及I-65B(用甲基格林納試劑)及B中所用之

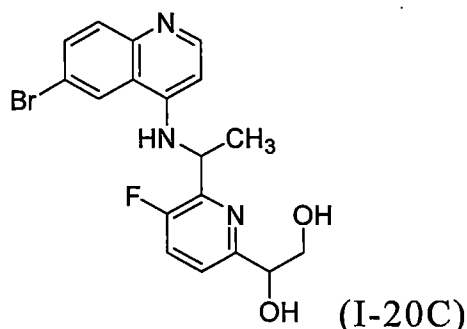
通用方法製備N-(1-(3-氟-6-乙炔基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。LC/MS (M+H): 271.1; LC滯留時間: 0.985, 1.053分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-20B: 6-溴-N-(1-(3-氟-6-乙炔基吡啶-2-基)乙基)喹啉-4-胺



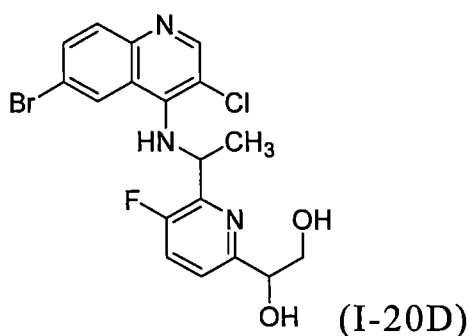
在0℃下向N-(1-(3-氟-6-乙炔基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(500 mg, 1.849 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(1.387 mL, 5.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。添加DIEA (1.938 mL, 11.10 mmol)且在減壓下濃縮混合物。添加6-溴-4-氯喹啉(1.35 g, 5.55 mmol)。在120℃下加熱反應混合物2小時。冷卻反應混合物至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)、EtOAc (30 mL)及DCM (15 mL)且在室溫下攪拌30分鐘。過濾固體且用EtOAc洗滌。分離濾液。用乙酸乙酯(3×3 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(12 g 矽膠管柱，用0至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到6-溴-N-(1-(3-氟-6-乙炔基吡啶-2-基)乙基)喹啉-4-胺(210 mg, 0.564 mmol, 30.5%產率)。LC/MS (M+H): 372.0; LC滯留時間: 0.918分鐘(分析型HPLC方法B)，¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.12 (五重峰, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.62 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

中間物I-20C：1-(6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇



在室溫下向6-溴-N-(1-(3-氟-6-乙基吡啶-2-基)乙基)喹啉-4-胺 (210 mg, 0.564 mmol)及50% NMO水溶液(0.117 mL, 0.564 mmol)及四氫呋喃(5 mL)之溶液中添加2.5%四氧化鐵之第三丁醇溶液(0.283 mL, 0.023 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物80分鐘。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且層析(4 g矽膠管柱，用0至20%MeOH之DCM溶液的梯度溶離)，得到1-(6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇(188 mg, 0.463 mmol, 82%產率)。LC/MS (M+H): 406.0, 408.0；LC滯留時間: 0.758分鐘(分析型HPLC方法B)。

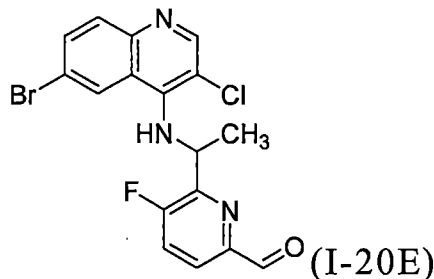
中間物I-20D：1-(6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇



在0℃下向1-(6-(1-((6-溴喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇(188 mg, 0.463 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(68.0 mg, 0.509 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘且在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物至0.5 mL體積，過濾所得固體且用MeOH洗滌，得到1-(6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-

基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇(132 mg, 0.294 mmol, 63.4%產率)。LC/MS (M+H): 440.1, 442.0; LC滯留時間: 0.790分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-20E: $\pm$ 6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛



在室溫下向1-(6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-二醇(74 mg, 0.168 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(71.8 mg, 0.336 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3小時。用乙酸乙酯(4 mL, 3 $\times$ 1 mL)萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮，得到6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛(70 mg, 0.171 mmol, 102%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS (M+H): 408.0, 410.0; LC滯留時間: 0.907分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-20:

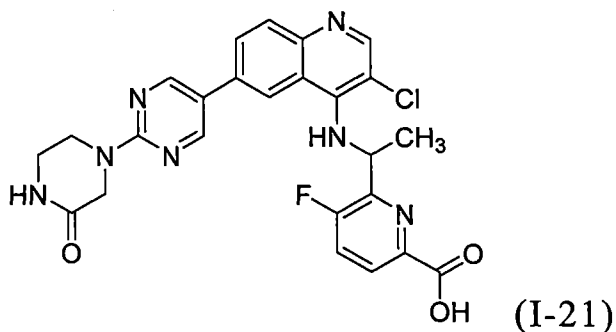
在室溫下將磷酸二氫鉀(117 mg, 0.856 mmol)於水(1 mL)中之溶液添加至6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛(70 mg, 0.171 mmol)及2 M 2-甲基-2-丁烯之THF溶液(0.856 mL, 1.713 mmol)於THF (2 mL)及第三丁醇(2.5 mL)中之攪拌溶液中，繼而添加亞氯酸鈉(19.37 mg, 0.171 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。再添加亞氯酸鈉(10 mg)且在室溫下攪拌混合物1小時。依序用EtOAc (5 mL)及DCM (1 mL)萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物。在減壓下移除有機溶劑，得到酸，其不經進一步純化即用於下一

步驟。

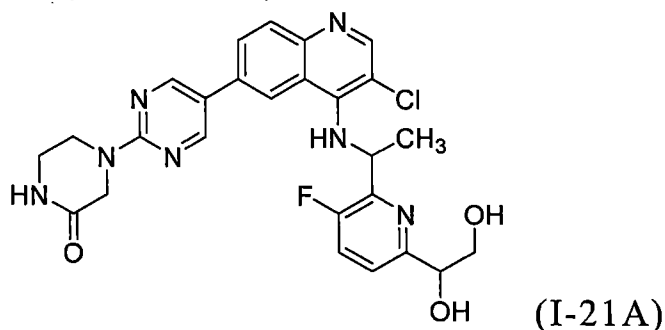
將酸與氯化銨(73.3 mg, 1.370 mmol)、無水CH₂Cl₂ (5 mL)及DIEA (0.150 mL, 0.856 mmol)混合。添加BOP (114 mg, 0.257 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)以淬滅反應物。分離水層且用DCM (3 × 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用10至100%EtOAc之己烷溶液的梯度溶離)得到呈固體狀之6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶鹽胺(52 mg, 0.117 mmol, 68.1%產率)。LC/MS (M+H): 423, 425; LC滯留時間: 0.807分鐘(分析型HPLC方法B)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.47 (d, *J*=14.8 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J*=8.5, 3.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.63 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.78 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.72 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

中間物I-21

± 6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶甲酸



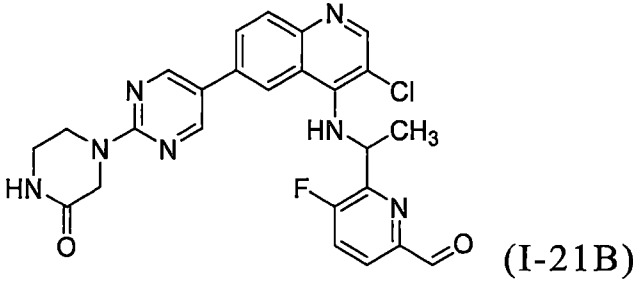
中間物I-21A：±4-(5-(3-氯-4-((1-(6-(1,2-二羥基乙基)-3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮



1-(6-(1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)氨基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)乙-1,2-

二醇(中間物I-20D)使用實例1C中所概述之程序轉化為4-(5-(3-氯-4-((1-(6-(1,2-二羥基乙基)-3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮。LC/MS (M+H): 538.2; LC滯留時間: 0.752分鐘(分析型HPLC方法B)。

中間物I-21B: 6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛

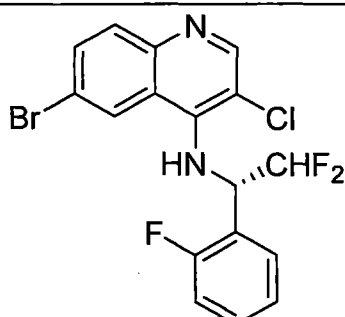


4-(5-(3-氯-4-((1-(6-(1,2-二羥基乙基)-3-氟吡啶-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮使用中間物I-20E之通用程序轉化為6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛。LC/MS (M+H): 506.1; LC滯留時間: 0.788分鐘(分析型HPLC方法B)。

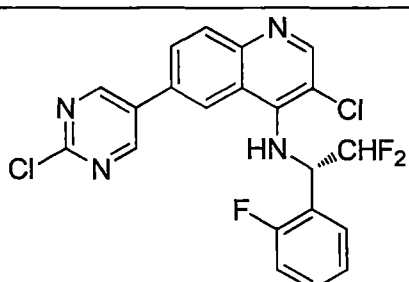
中間物I-21

在室溫下將磷酸二氫鉀(102 mg, 0.751 mmol)於水(1 mL)中之溶液添加至6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶-2-甲醛(76 mg, 0.150 mmol)、2 M 2-甲基-2-丁烯之THF溶液(0.751 mL, 1.502 mmol)、THF (10 mL)及第三丁醇(10 mL)中之攪拌混合物中，繼而添加亞氯酸鈉(25.5 mg, 0.225 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時且在減壓下濃縮。過濾固體，依序用水、乙醚及甲醇洗滌，得到6-(1-((3-氯-6-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-5-氟吡啶甲酸(70 mg, 0.127 mmol, 85%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC/MS (M+H): 522.1; LC滯留時間: 0.765分鐘(分析型HPLC方法B)。

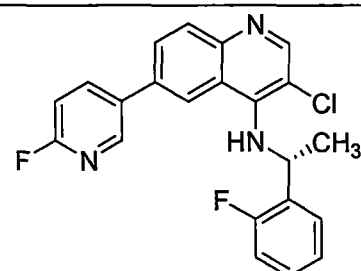
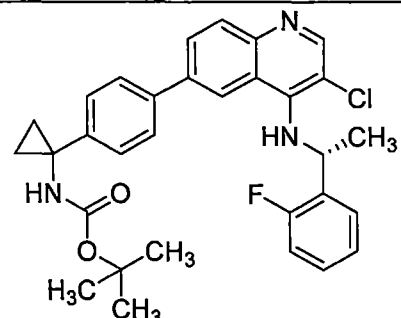
根據製備中間物I-1E中所揭示之通用程序由相應喹啉及胺製備以下中間物

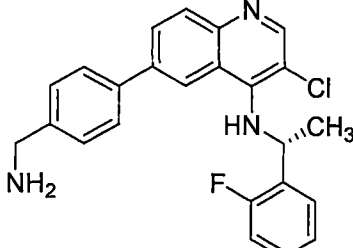
中間物編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
I-22		415.0, 417.0	1.113	B

以下中間物由中間物I-22根據製備中間物I-8中所揭示之通用程序製備。

中間物編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
I-23		449.0	1.040	B

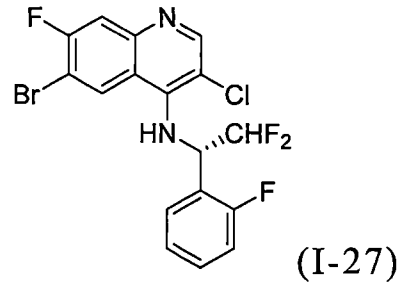
以下中間物根據製備中間物I-1C中所用之通用程序由相應中間物I-58製備。

中間物編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
I-24		396.1	0.940	B
I-25		532.1	2.541	A

I-26		406.1	1.622	A
------	---	-------	-------	---

中間物I-27

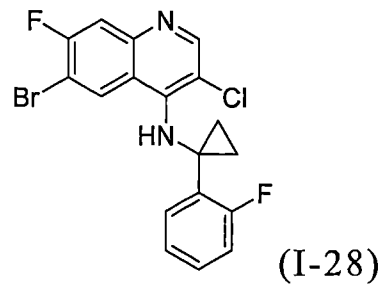
(S)-6-溴-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)-7-氟喹啉-4-胺



在140℃下攪拌((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸(19.69 mg, 0.085 mmol)、(S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙胺(中間物I-73, 44.5 mg, 0.254 mmol)及6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉(中間物I-42C, 50 mg, 0.170 mmol)於DMA (0.200 mL)中之混合物18小時。經由製備型LC/MS使用條件B純化粗物質, 得到呈棕色膠狀之(S)-6-溴-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)-7-氟喹啉-4-胺(35 mg, 0.077 mmol, 45.2%產率)。LC/MS (M+H): 433; LC滯留時間: 1.00分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 6.46-6.04 (m, 2H), 5.78-5.61 (m, 1H)。

中間物I-28

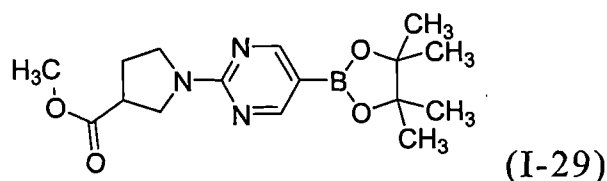
6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)環丙基)喹啉-4-胺



在150°C下攪拌1-(2-氟苯基)環丙胺(41.0 mg, 0.271 mmol)、6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉(中間物I-42C, 40 mg, 0.136 mmol)及(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(15.75 mg, 0.068 mmol)於NMP (0.10 mL)中之混合物18小時。使粗產物經受ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度), 得到呈棕色膠狀之6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)環丙基)喹啉-4-胺(17 mg, 0.039 mmol, 29.1%產率)。LC/MS (M+H): 109; LC滯留時間: 0.80分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-29

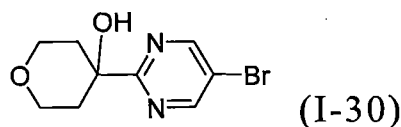
±1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯



在90°C下攪拌2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶(50 mg, 0.208 mmol)、3-吡咯啉甲酸甲酯HCl (34.4 mg, 0.208 mmol)及碳酸鉀(86 mg, 0.624 mmol)於DMF (1.0 mL)中之混合物18小時。用EtOAc (15 mL)稀釋混合物且用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(19 mg, 0.051 mmol, 24.69%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (s, 2H), 4.00-3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.31 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H)。

中間物I-30

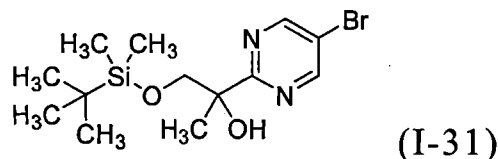
4-(5-溴嘧啶-2-基)四氫-2H-吡喃-4-醇



在-78℃下，在氮氣氛圍下，向5-溴-2-噁嘧啶(500 mg，1.755 mmol)於無水乙醚 (10 mL)中之溶液中添加2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(0.772 mL，1.931 mmol)。在-78℃下攪拌混合物60分鐘。在-78℃下將二氫-2H-嘧喃-4(3H)-酮(176 mg，1.755 mmol)添加至混合物中。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌3小時。用10%氯化銨水溶液(30 mL)淬滅反應物且用EtOAc (30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到4-(5-溴噁嘧啶-2-基)四氫-2H-嘧喃-4-醇 (129 mg，0.473 mmol，26.9%產率)白色固體。LC/MS (M+H): 259；LC滯留時間: 0.61分鐘(分析型HPLC方法C)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.06-3.87 (m, 4H), 2.52 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.38 (ddd, *J*=13.0, 11.2, 6.4 Hz, 2H)。

中間物I-31

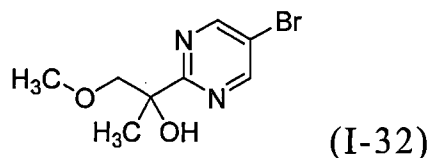
± 2-(5-溴噁嘧啶-2-基)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-醇



根據中間物I-30中所述之通用程序製備中間物I-31。LC/MS (M+H): 347；LC滯留時間: 1.12分鐘(分析型HPLC方法C)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (s, 2H), 4.27 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.81-0.73 (m, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

中間物I-32

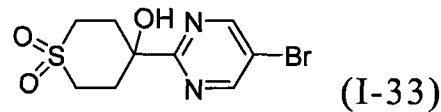
± 2-(5-溴噁嘧啶-2-基)-1-甲氧基丙-2-醇



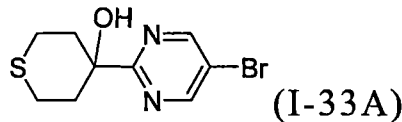
根據實例30中所述之通用程序製備中間物I-32。LC/MS (M+H): 247; LC滯留時間: 0.62分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.80 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.86 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

中間物I-33

4-(5-溴嘧啶-2-基)-4-羥基四氫-2H-硫嘧喃1,1-二氧化物



中間物I-33A: 4-(5-溴嘧啶-2-基)四氫-2H-硫嘧喃-4-醇



在-78℃下，在氮氣下，向5-溴-2-碘嘧啶(500 mg, 1.755 mmol)於無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(0.772 mL, 1.931 mmol)。在-78℃下攪拌混合物60分鐘。在-78℃下將二氫-2H-硫嘧喃-4(3H)-酮(204 mg, 1.755 mmol)添加至混合物中。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌3小時。用10%氯化銨水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (30 mL)萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到4-(5-溴嘧啶-2-基)四氫-2H-硫嘧喃-4-醇(293 mg, 1.012 mmol, 57.6%產率)白色固體。LC/MS (M+H): 245; LC滯留時間: 0.76分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (s, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.38 (td, J=13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H)。

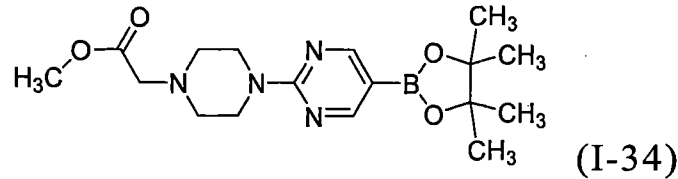
中間物I-33:

向4-(5-溴嘧啶-2-基)四氫-2H-硫嘧喃-4-醇(150 mg, 0.545 mmol)於丙酮(2.0 mL)及水(0.200 mL)中之溶液中添加過氧硫酸鉀(1340 mg,

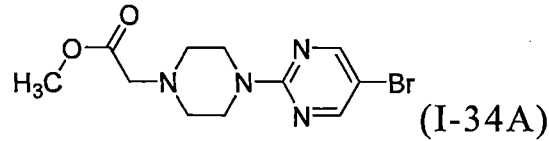
2.181 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用EtOAc (25 mL)稀釋且用水(35 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之4-(5-溴嘧啶-2-基)-4-羥基四氫-2H-硫嘧啶1,1-二氧化物(112 mg, 0.346 mmol, 63.5%產率)。LC/MS (M+H): 307; LC滯留時間: 0.57分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.84 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.62 (td, J=13.7, 3.6 Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.91 (td, J=13.9, 3.5 Hz, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H)。

中間物I-34

2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



中間物I-34A: 2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯

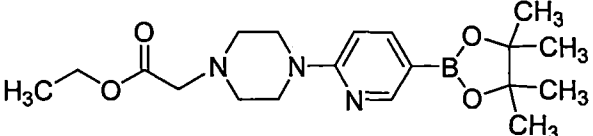


向5-溴-2-(哌嗪-1-基)嘧啶(1.0 g, 4.11 mmol)及碳酸鉀(1.137 g, 8.23 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2-溴乙酸甲酯(0.629 g, 4.11 mmol)。在80℃下攪拌混合物2小時。用EtOAc (65 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 65 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(1.15 g, 3.47 mmol, 84%產率)。LC/MS (M+H): 315; LC滯留時間: 0.55分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-34:

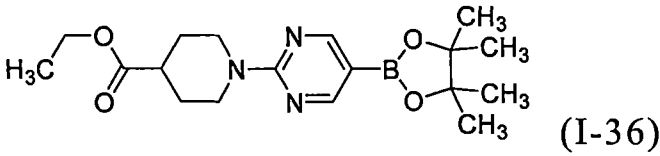
用氮氣吹掃2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(600 mg , 1.904 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼 唛)(483 mg , 1.904 mmol)、乙酸鉀(374 mg , 3.81 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(78 mg , 0.095 mmol)於二噁烷(6.0 mL)中之混合物且在80℃下攪拌18小時。用EtOAc (15 mL)稀釋混合物且用水(15 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(267 mg , 0.700 mmol , 36.8%產率)。LC/MS (M+H): 363 ; LC滯留時間: 0.66分鐘(分析型HPLC方法C)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 1.34 (s, 12H)。

中間物I-35根據製備中間物I-34中所用之通用程序製備。

中間物編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
I-35		294.1 (水解產物)	0.422	B

中間物I-36

1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯

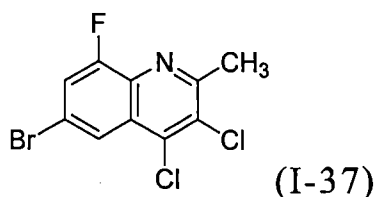


在80℃下攪拌哌啶-4-甲酸乙酯(163 mg , 1.040 mmol)、2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)嘧啶(250 mg , 1.040 mmol)及三乙胺(0.435 mL , 3.12 mmol)於EtOH (6.0 mL)中之混合物18小時。濃縮反應混合物且使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

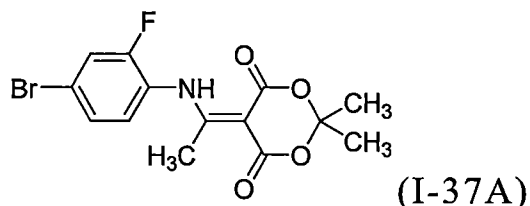
噻-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(169 mg, 0.444 mmol, 42.8%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.74 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 1H), 1.98 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 1.73 (br. s., 2H), 1.34 (s, 12H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

中間物I-37

6-溴-3,4-二氯-8-氟-2-甲基喹啉

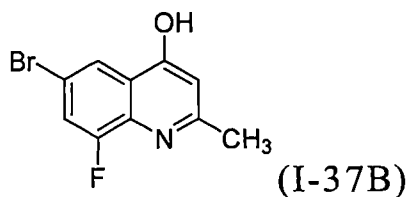


中間物I-37A：5-(1-((4-溴-2-氟苯基)胺基)亞乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



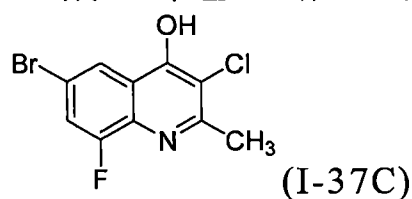
在 100 °C 下攪拌 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(8.19 g, 56.8 mmol)於 1,1,1-三甲氧基乙烷(17.07 g, 142 mmol)中之混合物 2 小時。冷卻混合物至 80 °C。將 4-溴-2-氟苯胺(9.0 g, 47.4 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在 100 °C 下加熱反應混合物 18 小時，冷卻至室溫且添加乙醚(100 mL)。藉由過濾收集固體且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之 5-(1-((4-溴-2-氟苯基)胺基)亞乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (4.30 g, 12.01 mmol, 25.3%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 12.59 (br. s., 1H), 7.42 (t, $J=9.9$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。

中間物I-37B：6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇



在245℃下將5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮逐份添加至Dowtherm A (30 mL)。在245℃下攪拌混合物5分鐘。冷卻混合物至室溫，用己烷(300 mL)稀釋且藉由過濾收集沈澱物。在高真空下乾燥固體，得到呈棕色固體狀之粗6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇(2.88 g, 10.68 mmol, 22.56%產率)。LC/MS (M+H): 256; LC滯留時間: 0.63分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

中間物I-37C: 6-溴-3-氯-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇



在90℃下攪拌6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇(2.80 g, 10.93 mmol)及NCS (1.460 g, 10.93 mmol)於乙酸(5.00 mL)及乙腈(35 mL中)之混合物18小時。藉由過濾收集固體，用乙腈洗滌且在高真空下乾燥，得到粗6-溴-3-氯-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇。LC/MS (M+H): 290; LC滯留時間: 0.75分鐘(分析型HPLC方法C)。

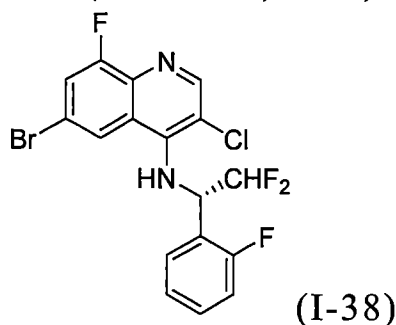
中間物I-37:

在90℃下攪拌6-溴-3-氯-8-氟-2-甲基喹啉-4-醇及氧氯化磷(5.10 mL, 54.7 mmol)之混合物60分鐘。冷卻混合物至室溫且濃縮。用DCM (35 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(35 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥DCM層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至50:50梯度)，得到6-溴-3,4-二氯-8-氟-2-甲基喹啉 (2.54

g, 7.81 mmol, 71.4%產率)。LC/MS (M+H): 309; LC滯留時間: 1.07 分鐘(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.09 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=9.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H)。

中間物I-38

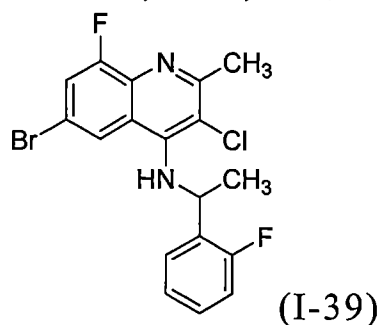
(S)-6-溴-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)-8-氟喹啉-4-胺



在140°C下攪拌(S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙胺(中間物I-73, 44.50 mg, 0.254 mmol)、((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸(19.69 mg, 0.085 mmol)及6-溴-3,4-二氯-8-氟喹啉(中間物I-44, 50 mg, 0.170 mmol)於DMA (0.200 mL)中之混合物18小時。再添加一份(S)-2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙胺(44.5 mg, 0.254 mmol)且在140°C下攪拌混合物18小時。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度), 得到呈透明膠狀之(S)-6-溴-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)-8-氟喹啉-4-胺。LC/MS (M+H): 433; LC滯留時間: 1.03分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-39

± 6-溴-3-氯-8-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺

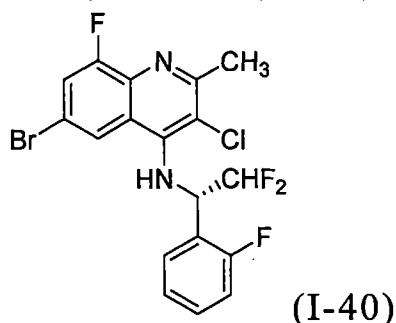


中間物I-39根據對於製備中間物I-38揭示之通用程序使用中間物

I-37作為起始物質製備。LC/MS (M+H): 411; LC滯留時間: 0.85分鐘 (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.87 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 5.30-5.12 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

中間物I-40

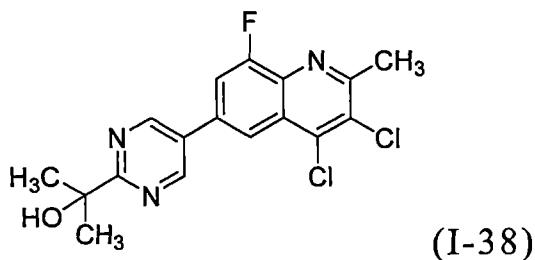
(S)-6-溴-3-氯-N-(2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)-8-氟-2-甲基喹啉-4-胺



中間物I-40根據對於製備中間物I-38揭示的通用程序使用中間物I-37作為起始物質製備。LC/MS (M+H): 447; LC滯留時間: 1.01分鐘 (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 2H), 6.33-5.97 (m, 1H), 5.52 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.40-5.24 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

中間物I-41

2-(5-(3,4-二氯-8-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇

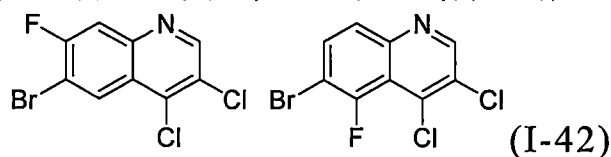


在80℃下，在氮氣下，於密封小瓶中攪拌2-(5-溴嘓啶-2-基)丙-2-醇(309 mg, 1.424 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(345 mg, 1.359 mmol)、乙酸鉀(254 mg, 2.59 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(52.9 mg, 0.065 mmol)於二噁烷 (3.0 mL)

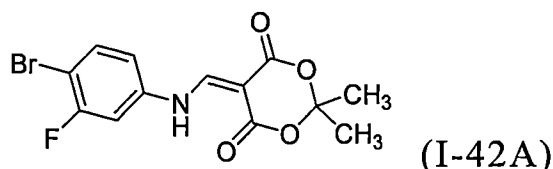
中之混合物3小時。冷卻混合物至室溫。隨後，將6-溴-3,4-二氯-8-氟-2-甲基喹啉(中間物I-37, 400 mg, 1.295 mmol)、2.0 M磷酸鉀水溶液(1.295 mL, 2.59 mmol)及二氯化1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵鈾(42.2 mg, 0.065 mmol)添加至混合物中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。用EtOAc (15 mL)稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 15 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之2-(5-(3,4-二氯-8-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(252 mg, 0.654 mmol, 50.5%產率)。LC/MS (M+H): 366; LC滯留時間: 0.95分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-42

6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉與6-溴-3,4-二氯-5-氟喹啉之混合物



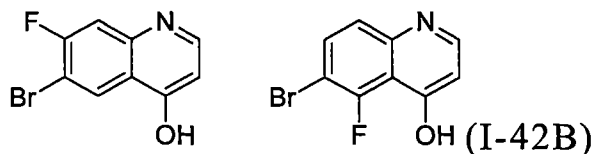
中間物I-42A: 5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



在100°C下攪拌2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.910 g, 6.32 mmol)於原甲酸三甲酯(1.745 mL, 15.79 mmol)中之混合物90分鐘。冷卻混合物至80°C且將4-溴-3-氟苯胺(1.0 g, 5.26 mmol)添加至混合物中。在100°C下攪拌反應混合物3.5小時，冷卻至室溫且添加乙醚(100 mL)。藉由過濾收集固體且在高真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.36 g, 3.75 mmol, 71.3%產率)。LC/MS (M+H): 344; LC滯留時間:

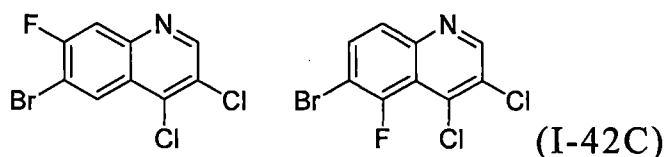
0.96分鐘(分析型HPLC方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.31-11.18 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.43 (dt, *J*=8.7, 1.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 6H)。

中間物I-42B：6-溴-7-氟喹啉-4-醇與6-溴-5-氟喹啉-4-醇之混合物



在245℃下，向Dowtherm A (7.0 mL)中添加5-(((4-溴-3-氟苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.36 g, 3.95 mmol)且在245℃下攪拌混合物10分鐘。冷卻混合物至室溫。添加己烷(35 mL)且藉由過濾收集固體，得到呈棕色固體狀之6-溴-5-氟喹啉-4-醇與6-溴-7-氟喹啉-4-醇(1:1) (850 mg, 1.492 mmol, 37.8%產率) (45:55, 藉由LCMS)之混合物。LC/MS (M+H): 242; LC滯留時間: 0.60分鐘及0.62分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-42C：6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉與6-溴-3,4-二氯-5-氟喹啉之混合物



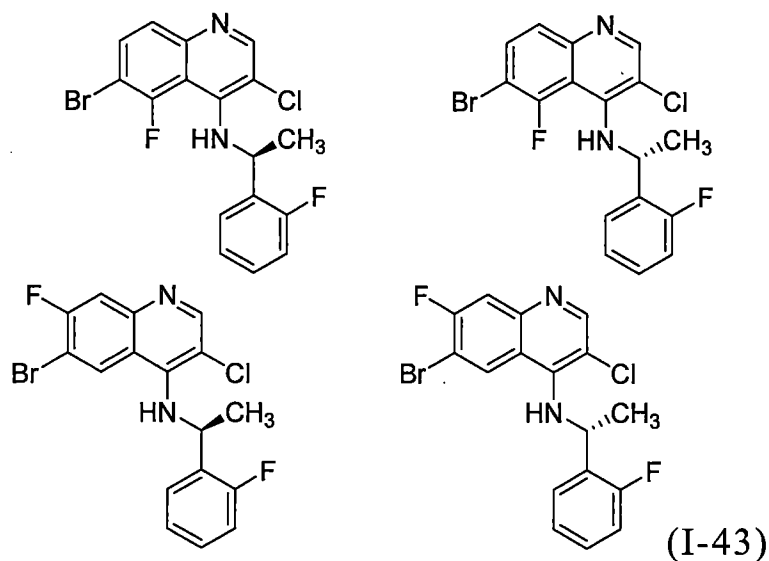
在90℃下攪拌6-溴-5-氟喹啉-4-醇，6-溴-7-氟喹啉-4-醇(796 mg, 1.644 mmol)及NCS (220 mg, 1.644 mmol)於乙腈(20 mL)及乙酸(2 mL)中之混合物18小時。冷卻混合物至室溫。自溶液分離固體且藉由過濾收集，用乙腈洗滌且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之6-溴-3-氯-5-氟喹啉-4-醇與6-溴-3-氯-7-氟喹啉-4-醇(1:1) (942 mg, 1.363 mmol, 83%產率)之混合物。LC/MS (M+H): 277; LC滯留時間: 0.69分鐘及0.74分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-42：

在90℃下攪拌6-溴-3-氯-5-氟喹啉-4-醇與6-溴-3-氯-7-氟喹啉-4-醇之混合物(942 mg, 1.363 mmol)及POCl₃ (3.07 mL, 32.9 mmol)60分鐘。冷卻混合物至室溫且濃縮。將粗產物溶解於DCM (25 mL)中且緩慢添加至飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)中。經硫酸鈉乾燥DCM層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度), 得到呈白色固體狀之6-溴-3,4-二氯-5-氟喹啉化合物與6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉(45:55, 藉由LCMS)之混合物 (642 mg, 1.034 mmol, 62.9%產率)。LC/MS (M+H): 296; LC滯留時間: 1.18分鐘及1.20分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-43

6-溴-3-氯-5-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺異構體與6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺異構體之混合物



在140℃下攪拌6-溴-3,4-二氯-5-氟喹啉, 6-溴-3,4-二氯-7-氟喹啉(640 mg, 1.085 mmol)、1-(2-氟苯基)乙胺(906 mg, 6.51 mmol)及((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸(126 mg, 0.542 mmol)於DMA (700 μL)中之混合物6小時。冷卻混合物至室溫。用DCM (25 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥DCM層且濃縮。使粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/

己烷-EtOAc 100:0至50:50梯度)，繼而對掌性分離(ASH管柱，含5% MeOH之CO₂，3 mL/min，40°C，140巴，220 nm)。

分離到四個峰。該等峰之絕對立體化學未指定。

峰1 (滯留時間3.04分鐘)，得到6-溴-3-氯-5-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(115 mg，0.275 mmol，25.3%產率)；

峰2 (滯留時間3.38分鐘)，得到6-溴-3-氯-5-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(116 mg，0.277 mmol，25.5%產率)；

峰3 (滯留時間3.74分鐘)，得到6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(167 mg，0.399 mmol，36.8%產率)；

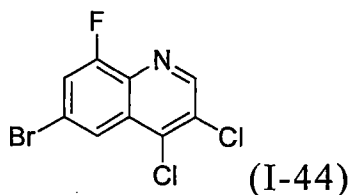
峰4 (滯留時間4.70分鐘)，得到6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(168 mg，0.401 mmol，37.0%產率)。

LC/MS (M+H): 398；LC滯留時間：0.90分鐘(分析型HPLC方法B)，¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.44 (s, 1H), 7.78-7.58 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 2H), 7.14-6.96 (m, 2H), 6.38-6.16 (m, 1H), 5.84-5.67 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 3H) ((R)-6-溴-3-氯-5-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺及(S)-6-溴-3-氯-5-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺)。

LC/MS (M+H): 398；LC滯留時間：0.98分鐘(分析型HPLC方法C)，¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.36 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 5.36-5.23 (m, 1H), 5.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3H) ((S)-6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺及(R)-6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺)。

中間物I-44

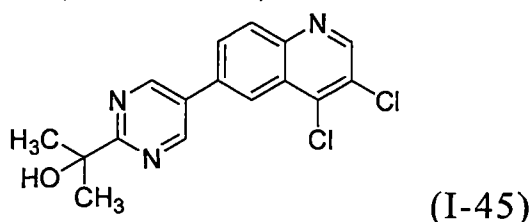
6-溴-3,4-二氯-8-氟喹啉



中間物I-44根據中間物I-42中所述之通用程序藉由使用4-溴-2-氟苯胺製備。LC/MS (M+H): 294; LC滯留時間: 1.03分鐘(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.91 (s, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 1H)。

中間物I-45

2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇



向密封管中之2-(5-溴嘓啶-2-基)丙-2-醇(1.60 g, 7.37 mmol, 1.0 eq.)中添加雙(頻哪醇根基)二硼(2.25 g, 8.85 mmol, 1.2 eq.)、乙酸鉀(1.09 g, 11.1 mmol, 1.5 eq.)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.377 g, 0.737 mmol, 0.10 eq.)及1,4-二噁烷 (32 mL)。使 N_2 氣體鼓泡通過反應混合物5分鐘。將反應混合物在密封管中在 80°C 下加熱2小時。冷卻至室溫後，將6-溴-3,4-二氯喹啉(2.04 g, 7.37 mmol)及2 M碳酸鉀溶液(9.21 mL, 18.4 mmol, 2.5 eq.)添加至反應物中。使 N_2 氣體鼓泡5分鐘且在 100°C 下加熱反應混合物3小時。冷卻至室溫後，用EtOAc (20 mL)及水(20 mL)稀釋反應混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(40 g)用EtOAc-己烷溶離(0-50%之梯度)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇(1.50 g, 4.49 mmol, 60.9%產率)。LCMS m/z 334.0 (M+H) $^+$, HPLC t_R 0.94分鐘(方法C)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=8.7$ Hz,

1H), 8.00 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 1.70 (s, 6H)。

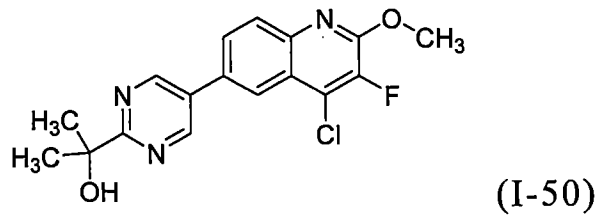
表1中之中間物根據用於製備中間物I-45之通用方法製備。

表1

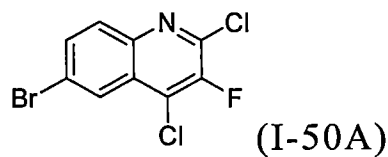
中間物 編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
I-46		344.1 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	1.11	C
I-47		332.1 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	1.08	C
I-48		328.1 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	0.67	C
I-49		335.1 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	0.93	C

中間物I-50

2-(5-(4-氯-3-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



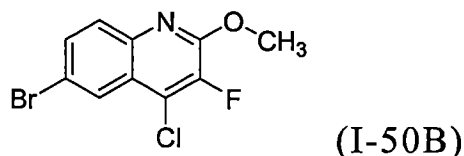
中間物I-50A：6-溴-2,4-二氯-3-氟喹啉



將2-氟丙二酸(1.20 g，9.83 mmol)於POCl₃ (10 mL，107 mmol，10.9 eq.)中之懸浮液加熱至100℃後維持1小時。隨後冷卻混合物至室

溫。逐份添加4-溴苯胺(1.69 g, 9.83 mmol, 1.0 eq.)。完成添加後，使反應混合物升溫至110℃且在該溫度下攪拌4小時。冷卻反應混合物至室溫且在減壓下濃縮。將所得殘餘物小心傾倒於碎冰上且用二氯甲烷(30 mL×2)萃取。用10%氫氧化鈉溶液(20 mL)、水(30 mL)、鹽水溶液(30 mL)洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體。藉由矽膠管柱層析(40 g)用EtOAc-己烷溶離(0~5%之梯度)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-2,4-二氯-3-氟喹啉(0.70 g, 2.37 mmol, 24.1%產率)。LCMS m/z 293.9 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 1.18分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H)。

中間物I-50B：6-溴-4-氯-3-氟-2-甲氧基喹啉



向6-溴-2,4-二氯-3-氟喹啉(200 mg, 0.68 mmol)於甲醇 (2 mL)中之懸浮液中添加0.5 M甲醇鈉之甲醇溶液(1.68 mL, 0.81 mmol, 1.2 eq.)。將反應混合物加熱至85℃後維持2小時且冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑。將所得殘餘物添加至冰水(10 mL)中且用DCM (20 mL×2)萃取。用鹽水溶液(10 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體。藉由矽膠管柱層析(24 g)用EtOAc-己烷溶離(0~10%之梯度)純化粗產物，得到呈白色固體狀之6-溴-4-氯-3-氟-2-甲氧基喹啉(120 mg, 0.413 mmol, 60.9%產率)。LCMS m/z 289.9 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 1.20分鐘(方法C)。

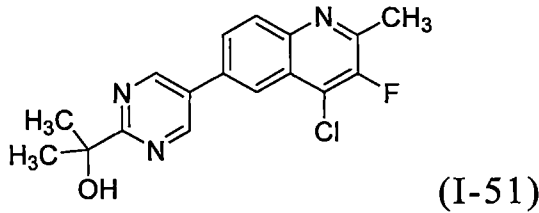
中間物I-50：

2-(5-(4-氯-3-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇使用用於製備中間物I-45之相同方法藉由使用6-溴-4-氯-3-氟-2-甲氧基喹啉製

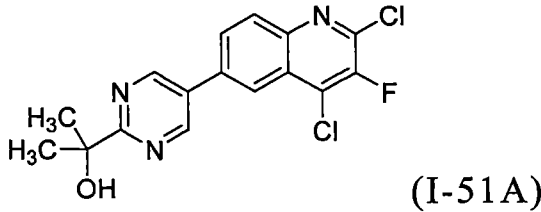
備。LCMS m/z 348.1 ($M+H$)⁺，HPLC t_R 1.01分鐘(方法C)。

中間物I-51

2-(5-(4-氯-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物I-51A：2-(5-(2,4-二氯-3-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



2-(5-(2,4-二氯-3-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇根據中間物I-45中所述之通用方法藉由使用中間物I-50A製備。LCMS m/z 352.0 ($M+H$)⁺，HPLC t_R 1.00分鐘(方法C)。

中間物I-51：

將甲基酮(7.5 mg，0.13 mmol，1.1 eq.)、2-(5-(2,4-二氯-3-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(40 mg，0.11 mmol)及2 M碳酸鉀溶液(0.14 mL，0.28 mmol，0.25 eq.)與1,4-二噁烷(0.4 mL)混合。使N₂氣體鼓泡通過反應混合物2分鐘。隨後添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(13.9 mg，0.017 mmol，0.15 eq.)。使N₂氣體再鼓泡2分鐘。密封容器。在100℃下劇烈攪拌混合物1小時。冷卻至室溫後，用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合物。用鹽水溶液(5 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~20%之梯度)純化殘餘物，得到2-(5-(4-氯-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(11 mg，0.033 mmol，29%產率)。LCMS m/z 332.1 ($M+H$)⁺，HPLC t_R 0.92分鐘(方法C)。

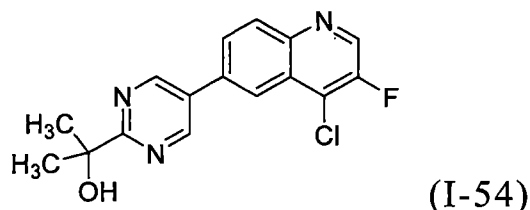
表2中之中間物根據用於製備中間物I-51之通用方法製備。

表2

中間物 編號	結構	所觀察到之 LCMS m/z	HPLC t_R (分 鐘)	HPLC方 法
I-52		330.2 ($M+H$) ⁺	0.91	C
I-53		444.1 ($M+H$) ⁺	0.79	C

中間物I-54

2-(5-(4-氯-3-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

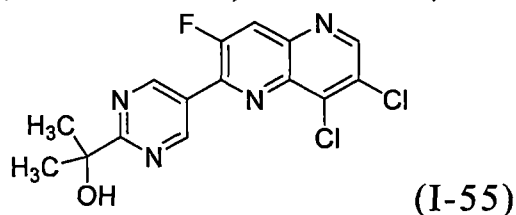


將2-(5-(2,4-二氯-3-氟喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物I-51A, 50 mg, 0.14 mmol)與三乙胺(260 mg, 2.6 mmol, 18 eq.)及1,4-二噁烷/水之溶劑混合物(2:1, 0.5 mL)混合。使氮氣鼓泡通過溶液5分鐘, 隨後添加10% Pd/C (5.0 mg, 10 wt%)。N₂鼓泡2分鐘後, 添加甲酸(26 mg, 0.57 mmol, 4.0 eq.)。在80°C下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合物。收集有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化殘餘物, 得到2-(5-(4-氯-3-氟-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(14 mg, 0.044 mmol, 31%產率)。LCMS m/z 318.1 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.87分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 2H), 8.91 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.67 (s,

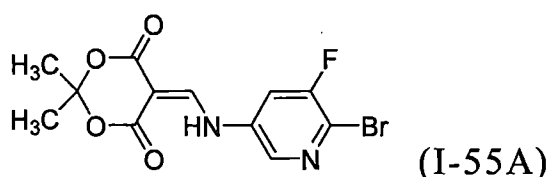
1H), 1.41-1.13 (m, 6H)。

中間物I-55

2-(5-(7,8-二氯-3-氟-1,5-嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

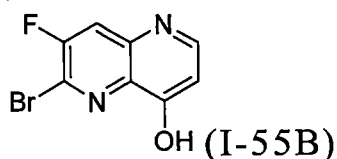


中間物I-55A：5-((6-溴-5-氟吡啶-3-基胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



向6-溴-5-氟吡啶-3-胺(12.0 g, 62.8 mmol)於乙醇(120 mL)中之溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(11.3 g, 79.0 mmol, 1.25 eq.)及三乙氧基甲烷(10.6 mL, 63.5 mmol, 1.01 eq.)。在回流下加熱反應混合物2小時。冷卻至室溫後，形成沈澱物。過濾後，獲得呈黃色固體狀之5-(((6-溴-5-氟吡啶-3-基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18.5 g, 53.6 mmol, 85.0%產率)。LCMS m/z 346.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.82分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=9.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.69 (s, 6H)。

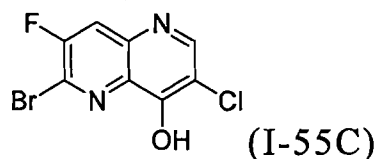
中間物I-55B：6-溴-7-氟-1,5-嘧啶-4-醇



將5-(((6-溴-5-氟吡啶-3-基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18.0 g, 52.2 mmol)在1小時內逐份添加至回流之二苯醚(180 mL)中。隨後攪拌反應混合物30分鐘且在2小時內冷卻至室溫。過濾

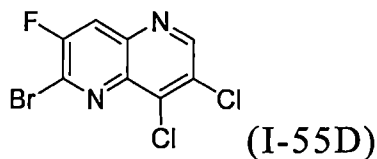
後，獲得呈棕色固體狀之6-溴-7-氟-1,5-噻啉-4-醇(10.5 g，43.2 mmol，83.0%產率)。LCMS m/z 242.8 (M+H)⁺，HPLC t_R 0.50分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (br. s., 1H), 8.16-7.85 (m, 2H), 6.27 (br. s., 1H)。

中間物I-55C：6-溴-3-氯-7-氟-1,5-噻啉-4-醇



向6-溴-7-氟-1,5-噻啉-4-醇(5.0 g，20.6 mmol)及NCS (3.02 g，22.6 mmol，1.10 eq.)之混合物中添加乙酸(60 mL)。在65℃下攪拌反應混合物2小時且冷卻至室溫。過濾後，獲得呈灰色固體狀之6-溴-3-氯-7-氟-1,5-噻啉-4-醇(5.0 g，18.0 mmol，88.0%產率)。LCMS m/z 278.6 (M+H)⁺，HPLC t_R 0.56分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)

中間物I-55D：2-溴-7,8-二氯-3-氟-1,5-噻啉



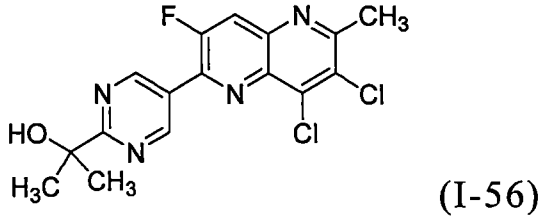
依序將6-溴-3-氯-7-氟-1,5-噻啉-4-醇(5.0 g，18.0 mmol)及POCl₃ (30 mL)添加至250 mL燒瓶中。在105℃下攪拌反應混合物2小時，隨後冷卻至室溫。在真空下移除POCl₃。在0℃下用水(20 mL)稀釋殘餘物。添加1 N氫氧化鈉溶液以調節pH值至約6。在室溫下攪拌漿液1小時，隨後過濾，得到呈灰色固體狀之2-溴-7,8-二氯-3-氟-1,5-噻啉(4.6 g，14.0 mmol，78.0%產率)。LCMS m/z 293.9 (M+H)⁺，HPLC t_R 1.01分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20-9.18 (m, 1H), 8.72 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)。

中間物I-55：

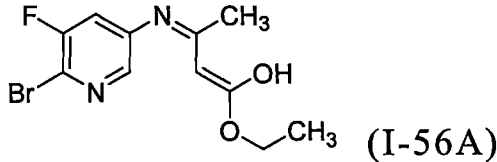
2-(5-(7,8-二氯-3-氟-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇使用用於製備中間物I-45之相同方法藉由使用2-溴-7,8-二氯-3-氟-1,5-噻啉製備。LCMS m/z 352.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.97分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.27 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.71 (s, 6H)。

中間物I-56

2-(5-(7,8-二氯-3-氟-6-甲基-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

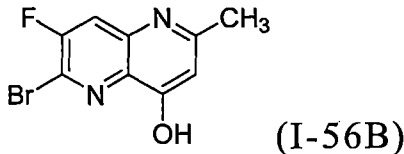


中間物I-56A：3-(6-溴-5-氟吡啶-3-基亞胺基)-1-乙氧基丁-1-烯-1-醇



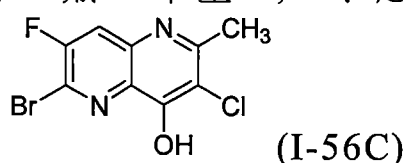
加熱6-溴-5-氟吡啶-3-胺(3.30 g, 17.3 mmol)、3-側氧基丁酸乙酯(2.47 g, 19.0 mmol, 1.10 eq.)、硫酸鎂(4.16 g, 34.6 mmol, 2.0 eq.)及乙酸(0.073 mL, 1.28 mmol, 0.074 eq.)於乙醇(30 mL)中之混合物至回流後維持3天。冷卻至室溫後，經由矽藻土墊過濾粗反應混合物。用EtOAc (50 mL)洗滌矽藻土墊。在真空下乾燥濾液且藉由矽膠管柱層析(40 g)用EtOAc-己烷溶離(0~20%之梯度)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-((6-溴-5-氟吡啶-3-基)亞胺基)-1-乙氧基丁-1-烯-1-醇(1.80 g, 5.94 mmol, 34.4%產率)。LCMS m/z 303.0 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.03分鐘(方法G)

中間物I-56B：6-溴-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉-4-醇



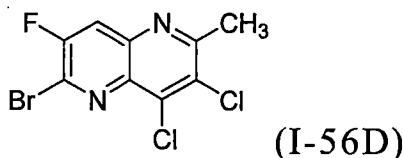
在室溫下將6-溴-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉-4-醇(1.0 g, 3.30 mmol)溶解於二苯醚(10 mL)中且加熱至250℃後維持0.5小時直至濃稠懸浮液形成為止。冷卻至室溫後，過濾懸浮液。用乙醚(2×10 mL)洗滌固體，隨後在真空下乾燥，得到6-溴-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉-4-醇(0.50 g, 1.94 mmol, 59.0%產率)。LCMS m/z 257.0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.45分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (br. s., 1H), 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)。

中間物I-56C：6-溴-3-氯-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉-4-醇



中間物I-56C根據中間物I-55C中所述之方法製備。LCMS m/z 292.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.56分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (br. s., 1H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

中間物I-56D：6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉



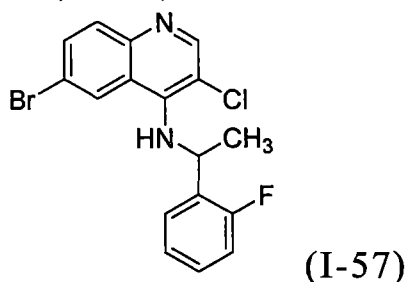
中間物I-56D根據中間物I-55D中所述之通用方法製備。LCMS m/z 307.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.05分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H)。

中間物I-56：

2-(5-(7,8-二氯-3-氟-6-甲基-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇根據用於製備中間物I-45之通用方法藉由使用6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基-1,5-噻啉製備。LCMS m/z 352.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.97分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.27 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.71 (s, 6H)。

中間物I-57

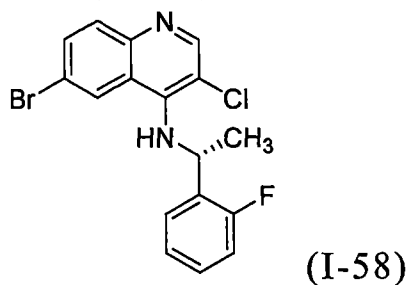
± 6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺



6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺自6-溴-3,4-二氯喹啉及1-(2-氟苯基)乙胺使用中間物I-1之最後一個合成步驟中所述之通用方法合成。LCMS m/z 380.9 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.80分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.19-7.04 (m, 2H), 5.42-5.26 (m, 1H), 5.10 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

中間物I-58

(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺

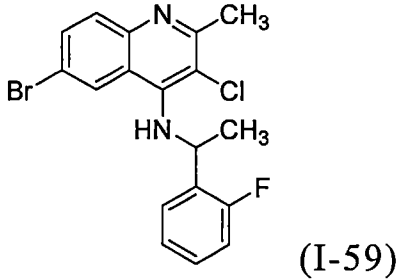


藉由製備型對掌性SFC (50×250 mm 10 μ m AD管柱, 10/90 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相, 250 mL/min流速, 35°C, 100巴, UV 220 nm)分離外消旋6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺 (1.80 g, 4.74 mmol)。(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺 (0.60 g, 1.58 mmol, 33%產率)為第一溶離對映異構體。對掌性分析型SFC (4.6 × 250 mm, 5 μ m AD-H管柱, 20/80 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相, 3 mL/min流速, 40°C, 140巴, UV 200-400 nm), 滯留

時間：3.25分鐘(>99% ee)。由實例217之單晶X射線確立中間物I-58之絕對構型。

中間物I-59

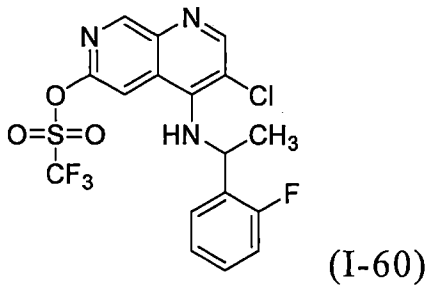
± 6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺



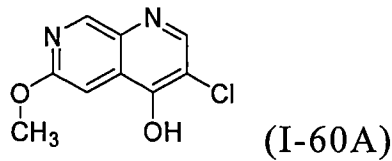
6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺自6-溴-3,4-二氯-2-甲基喹啉及1-(2-氟苯基)乙胺(中間物I-68)使用中間物I-1之最後一個合成步驟中所述之通用方法合成。LCMS m/z 394.8 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.81分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 2.73 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

中間物I-60

±三氟甲烷磺酸3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基胺基)-1,7-喹啉-6-基酯



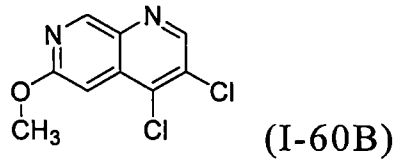
中間物I-60A：3-氯-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-醇



3-氯-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-醇由6-甲氧基-1,7-喹啉-4(1H)-酮 (*Tetrahedron* 2008, 64, 2772)如中間物I-55C中製備。LCMS m/z

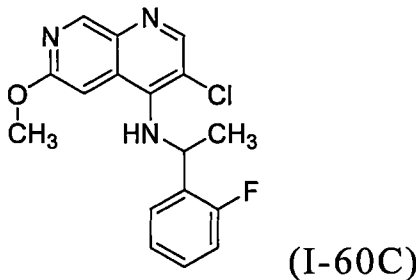
211.0 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0.52分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

中間物I-60B：3,4-二氯-6-甲氧基-1,7-喹啉



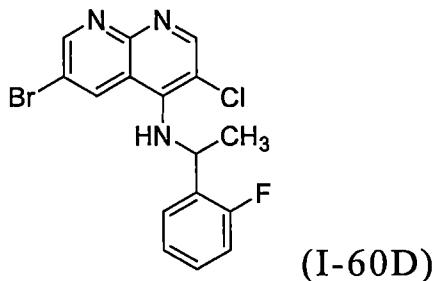
3,4-二氯-6-甲氧基-1,7-喹啉由3-氯-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-醇使用中間物I-55D中之相同方法製備。LCMS *m/z* 230.9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0.97分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)

中間物I-60C：± 3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-胺



3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-胺由3,4-二氯-6-甲氧基-1,7-喹啉及1-(2-氟苯基)乙胺使用中間物I-1之最後一個合成步驟中所述之通用方法合成。LCMS *m/z* 332.1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0.83分鐘(方法C)。

中間物I-60D：± 3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基胺基)-1,7-喹啉-6-醇



將3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-1,7-喹啉-4-胺(200 mg, 0.603 mmol)溶解於DMF (2 mL)中。在室溫下添加PBr₃ (0.10 mL)。在

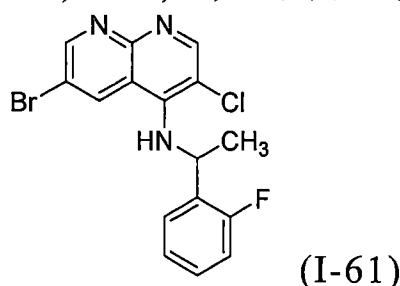
80℃下攪拌混合物2小時。冷卻至0℃後，添加水(5 mL)以淬滅反應物。使用DCM (5 mL×3)萃取產物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啉-6-醇(100 mg, 0.315 mmol, 52.2%產率)。LCMS m/z 318.1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.73分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 4H), 5.57-5.41 (m, 1H), 5.06 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

中間物I-60：

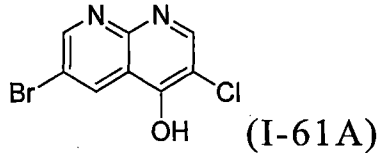
在0℃下向3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啉-6-醇(90 mg, 0.283 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.20 mL, 1.42 mmol, 5.0 eq.)及三氟甲烷磺酸酐(0.048 mL, 0.283 mmol, 1.0 eq.)。攪拌反應混合物30分鐘。用飽和NH₄Cl溶液(2 mL)淬滅反應物。收集有機層，經硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由矽膠管柱層析(24 g)用EtOAc-己烷溶離(0~20%之梯度)純化殘餘物，得到呈無色油狀之三氟甲烷磺酸3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啉-6-基酯(110 mg, 0.245 mmol, 86.0%產率)。LCMS m/z 450.1 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.11分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 2H), 5.46-5.33 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

中間物I-61

± 6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-1,8-噻啉-4-胺

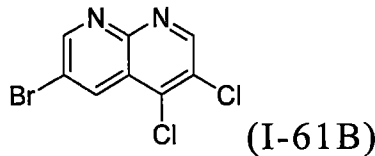


中間物I-61A：6-溴-3-氯-1,8-喹啉-4-醇



3-氯-6-溴-1,7-喹啉-4-醇由6-溴-1,7-喹啉-4(1H)-酮 (ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 434)使用合成中間物I-55C中所述之通用方法製備。LCMS m/z 260.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.61分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (br. s., 1H), 8.92 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)。

中間物I-61B：6-溴-3,4-二氯-1,8-喹啉



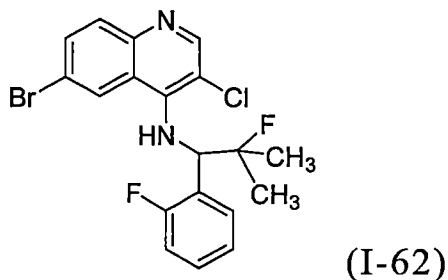
6-溴-3,4-二氯-1,8-喹啉由6-溴-3-氯-1,8-喹啉-4-醇使用合成中間物I-55D中所述之通用方法製備。LCMS m/z 278.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.88分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

中間物I-61：

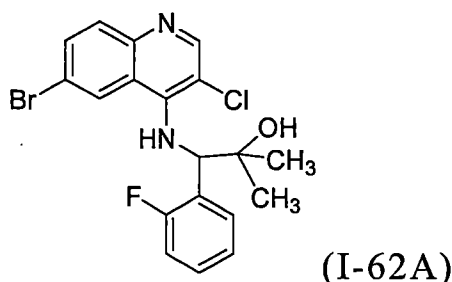
6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-1,8-喹啉-4-胺由6-溴-3,4-二氯-1,8-喹啉及1-(2-氟苯基)乙胺使用中間物I-1之最後一個合成步驟中所述之通用方法合成。LCMS m/z 381.9 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.74分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 2H), 5.38-5.20 (m, 2H), 1.74 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

中間物I-62

± 6-溴-3-氯-N-(2-氟-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)喹啉-4-胺



中間物I-62A：± 1-(6-溴-3-氯喹啉-4-基胺基)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇



在140℃下攪拌1-胺基-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(476 mg, 2.17 mmol, 3.0 eq.)、6-溴-3,4-二氯喹啉(200 mg, 0.722 mmol, 1.0 eq.)、DBU (0.272 mL, 1.80 mmol, 2.5 eq.)及無水DMA (0.6 mL)之混合物18小時。冷卻至室溫後，用DCM (5 mL)稀釋反應混合物且藉由矽膠管柱層析(24 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化，得到1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (220 mg, 0.519 mmol, 71.9%產率)。LCMS m/z 423.0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.77分鐘(方法C)。

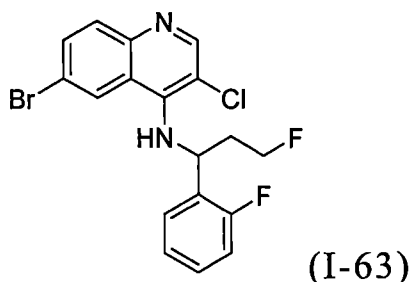
中間物I-62：

在-78℃下，向1-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(180 mg, 0.425 mmol)於無水DCM (9 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加DAST (0.281 mL, 2.12 mmol, 5.0 eq.)。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下攪拌2小時。在0℃下添加飽和碳酸氫鈉溶液(5 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3 mL×2)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~10%之梯度)純化殘餘物，得到6-溴-3-氯-

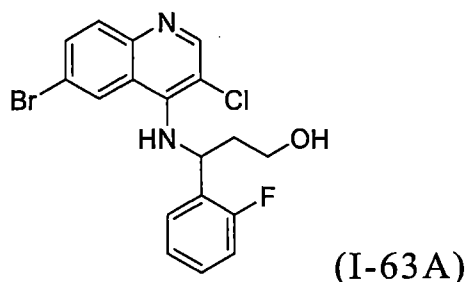
N-(2-氟-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)喹啉-4-胺 (26 mg, 0.061 mmol, 14%產率)。LCMS m/z 425.1 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.90分鐘(方法C)。

中間物I-63

± 6-溴-3-氯-N-(3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)喹啉-4-胺



中間物I-63A：± 3-(6-溴-3-氯喹啉-4-基胺基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇



3-(6-溴-3-氯喹啉-4-基胺基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇由6-溴-3,4-二氯喹啉及3-胺基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇使用中間物I-1之最後一個合成步驟中所述之通用方法合成。LCMS m/z 409.0 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.73分鐘(方法C)。

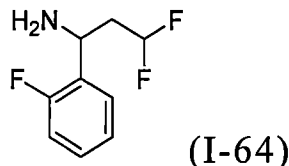
中間物I-63：

在-78℃下，向3-((6-溴-3-氯喹啉-4-基)胺基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇 (130 mg, 0.317 mmol)於無水DCM (9 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加DAST (0.210 mL, 1.59 mmol, 5.0 eq.)。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下攪拌2小時。在0℃下添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3 mL×2)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~10%之梯度)純化殘餘物，得到6-溴-3-氯-N-(3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)喹啉-4-胺(80 mg, 0.19 mmol, 61%產率)。

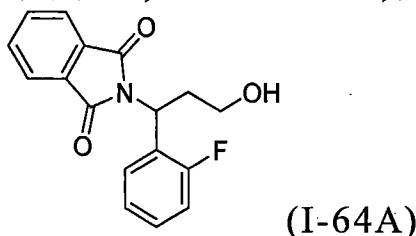
LCMS m/z 411.0 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.81分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.44-5.34 (m, 2H), 4.82-4.45 (m, 2H), 2.55-2.33 (m, 2H)。

中間物I-64

± 3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙-1-胺

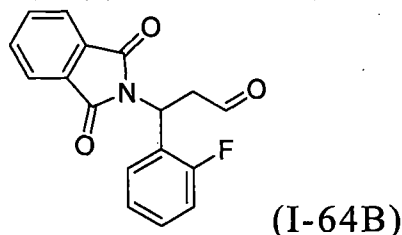


中間物I-64A：± 2-(1-(2-氟苯基)-3-羥基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



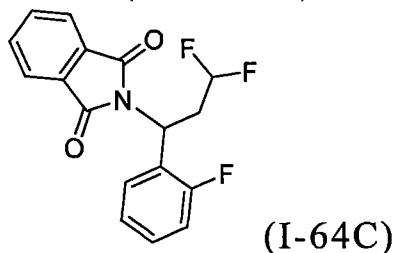
將1,3-二側氧基異吲哚啉-2-甲酸乙酯(2.64 g, 12.0 mmol, 1.2 eq.)添加至3-胺基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(1.70 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.)及碳酸鈉(1.60 g, 15.1 mmol, 1.5 eq.)於THF-H₂O 1:1混合物(34 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物18小時，隨後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取水相且經硫酸鎂乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(40 g)用EtOAc-己烷溶離(0~40%之梯度)純化殘餘物，得到2-(1-(2-氟苯基)-3-羥基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.80 g, 6.01 mmol, 59.9%產率)。LCMS m/z 300.1 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.82分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 5.95 (dd, $J=10.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.45 (ddt, $J=14.0, 8.6, 5.3$ Hz, 1H)。

中間物I-64B：± 3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-(2-氟苯基)丙醛



在0℃下，在氮氣下，向2-(1-(2-氟苯基)-3-羥基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.20 g, 4.01 mmol)於無水DMSO (12 mL)及三乙胺(1.74 mL, 12.0 mmol, 3.0 eq.)中之溶液中添加三氧化吡啶硫(1.91 g, 12.0 mmol, 3.0 eq.)於DMSO (12 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。隨後用冰水(40 mL)淬滅反應物，且用EtOAc(60 mL)萃取。用10%乙酸溶液(15 mL)、水(15 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌有機層。接著經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(40 g)用EtOAc-己烷溶離(0~20%之梯度)純化殘餘物，得到呈油性固體狀之3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-(2-氟苯基)丙醛(0.70 g, 2.4 mmol, 58%產率)。LCMS m/z 298.1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.85分鐘(方法C)。

中間物I-64C：± 2-(3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



在-78℃下向3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-(2-氟苯基)丙醛(200 mg, 0.673 mmol)於無水CH₂Cl₂ (9 mL)中之攪拌溶液中添加DAST (0.444 mL, 3.36 mmol, 5.0 eq.)。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後在室溫下攪拌1小時。在0℃下添加飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(12

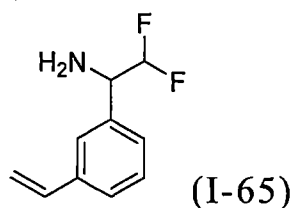
g)用EtOAc-己烷溶離(0~20%之梯度)純化殘餘物，得到2-(3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(50 mg，0.157 mmol，23.28%產率)。LCMS m/z 320.1 (M+H)⁺，HPLC t_R 0.97分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, $J=5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.19 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=10.3, 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.12-5.71 (m, 2H), 3.42-3.21 (m, 1H), 2.84-2.62 (m, 1H)。

中間物I-64：

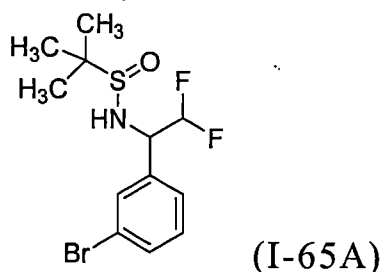
在85℃下攪拌2-(3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(40 mg，0.12 mmol)、水合肼(6.1 μ l，0.12 mmol，1.0 eq.)及100% EtOH (0.2 mL)之混合物3小時。冷卻至室溫後，用DCM (2 mL)稀釋反應混合物且藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化，得到3,3-二氟-1-(2-氟苯基)丙-1-胺(15 mg，0.079 mmol，63%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (td, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.08 (ddd, $J=10.9, 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.14-5.78 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=8.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.39-2.21 (m, 2H), 1.63 (br. s., 2H)。

中間物I-65

± 2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙胺

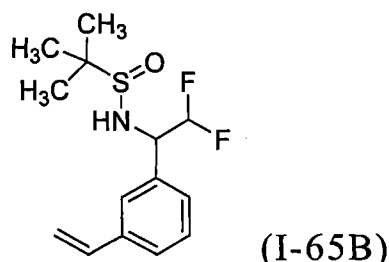


中間物I-65A：± N-(1-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在 -78°C 下，在 N_2 下，向N-(3-溴苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (PCT Int. Appl., 2007145571, 2007年12月21日) (3.20 g, 11.1 mmol)及二氟甲基三甲基矽烷(4.00 g, 32.2 mmol, 2.9 eq.)於無水THF (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加1 M第三丁醇鉀之THF溶液(32.2 mL, 32.2 mmol, 2.9 eq.)。在 -78°C 下攪拌混合物1小時。使溫度經1小時升至室溫。添加飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)及水(10 mL)以淬滅反應物。依序用己烷(40 mL)及乙酸乙酯(30 mL $\times$ 2)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(80 g管柱)用EtOAc-己烷溶離(0~100%之梯度)純化殘餘物，得到不純產物。用MeOH (10 mL)濕磨粗產物，得到呈灰色固體狀之N-(1-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.48 g, 1.41 mmol, 12.7%產率)。LCMS m/z 340.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HPLC t_R 0.90分鐘(方法C)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.50 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 6.17-5.82 (m, 1H), 4.65 (tdd, $J=12.9, 6.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), $J=10.3, 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.12-5.71 (m, 2H), 3.42-3.21 (m, 1H), 2.84-2.62 (m, 1H)。

中間物I-65B： $\pm$ N-(2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.479 mL, 2.82 mmol, 2.0 eq.)、N-(1-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(480 mg, 1.41 mmol)、2 M碳酸鉀溶液(1.76 mL, 3.53 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(115 mg, 0.141 mmol, 0.1 eq.)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物中

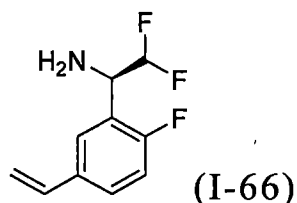
鼓泡N₂氣體2分鐘。隨後在100°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在真空下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(24 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之N-(2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(260 mg, 0.905 mmol, 64.1%產率)。LCMS m/z 288.1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.89分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.35 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=17.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.18-5.84 (m, 1H), 5.80 (dd, $J=17.5, 0.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.67 (tdd, $J=12.8, 5.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

中間物I-65：

將N-(2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(260 mg, 0.905 mmol)溶解於無水MeOH (15 mL)中。在0°C下，在N₂下，添加4 N二噁烷之HCl溶液(0.565 mL, 2.26 mmol, 2.5 eq.) 在室溫下攪拌反應混合物1小時。蒸發溶劑後，用乙醚(20 mL)濕磨殘餘物。藉由過濾收集呈白色固體狀之2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙胺鹽酸鹽。將該鹽酸鹽溶解於EtOAc (4 mL)中且用2 M K₂CO₃ (4 mL)洗滌。用EtOAc (4 mL)反洗滌K₂CO₃水溶液。經Na₂SO₄乾燥經合併之EtOAc相且過濾。濃縮濾液，得到呈黃色油狀之2,2-二氟-1-(3-乙烯基苯基)乙胺(100 mg, 0.546 mmol, 60.3%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.29 (m, 4H), 6.75 (dd, $J=17.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.95-5.62 (m, 2H), 5.31 (dd, $J=11.1, 0.7$ Hz, 1H), 4.22 (ddd, $J=13.5, 9.4, 4.5$ Hz, 1H), 1.66 (br. s., 2H)。

中間物I-66

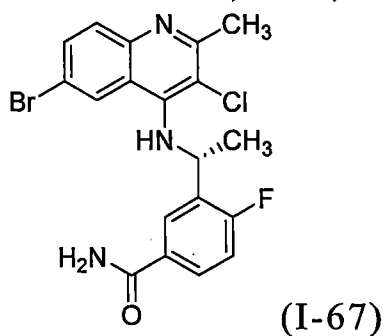
(R)-2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙-1-胺



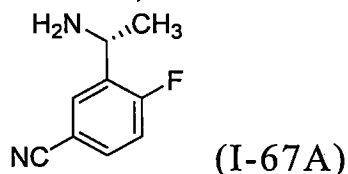
向乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.668 mL, 3.94 mmol, 2.0 eq.)、(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙胺(來自中間物I-76之對映異構體2, 500 mg, 1.97 mmol)、2 M碳酸鉀溶液(2.46 mL, 4.92 mmol, 2.5 eq.)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(161 mg, 0.197 mmol, 0.1 eq.)於1,4-二噁烷 (10 mL)中之混合物中鼓泡N₂氣體2分鐘。在100°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在真空下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(24 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-2,2-二氟-1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙胺(190 mg, 0.944 mmol, 48.0%產率)。LCMS *m/z* 202.0 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0.56分鐘(方法C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, *J*=6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J*=8.5, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=9.9, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.13-5.72 (m, 1H), 4.54 (ddd, *J*=15.1, 9.0, 3.8 Hz, 1H), 1.75 (br. s., 2H)。

中間物I-67

(R)-3-(1-((6-溴-3-氯-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺



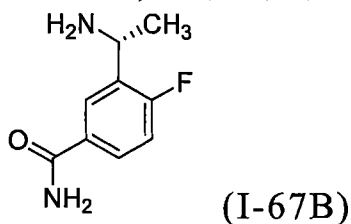
中間物I-67A: (R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲腈



在95°C下，在氮氣下，於密封管中加熱(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙

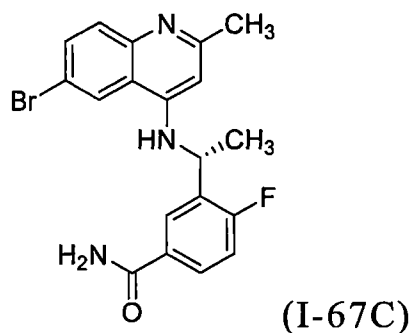
胺鹽酸鹽(1.1 g, 4.32 mmol, 中間物I-70)、二氰基鋅(1.015 g, 8.64 mmol)、二第三丁基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.367 g, 0.864 mmol)、Pd₂(dba)₃ (396 mg, 0.432 mmol)及鋅(565 mg, 8.64 mmol)於DMF (7 mL)中之混合物1小時。冷卻混合物至室溫，經由矽藻土墊過濾且用MeOH (20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到含有(R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲腈之粗混合物(710 mg)，其原樣用於後續步驟。LC/MS (M+H): 165；LC滯留時間: 0.44分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-67B: (R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲醯胺



將1 N氫氧化鈉水溶液(13.0 mL, 13.0 mmol)及30%過氧化氫水溶液(441 mg, 13.0 mmol)添加至(R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲腈(中間物I-67A, 710 mg)於甲醇(20 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時後，用1 N HCl水溶液(13 mL)淬滅混合物。在減壓下移除大多數溶劑。藉由逆相層析(100 g C18管柱，用0至30%甲醇之水溶液的梯度溶離)純化殘餘物，得到(R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲醯胺(380 mg, 2個步驟的產率為48%)。LC/MS (M+H): 474；LC滯留時間: 0.40分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-67C: (R)-3-(1-((6-溴-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺



在 125°C 下，於密封管中加熱 6-溴-4-氯-2-甲基喹啉 (56.3 mg，0.220 mmol)、(R)-3-(1-胺基乙基)-4-氟苯甲醯胺 (40 mg，0.220 mmol) 及 ((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸 (25.5 mg，0.110 mmol) 於 NMP (0.5 mL) 中之混合物 6 小時。冷卻混合物至室溫，用乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析純化 (12 g 矽膠管柱，用 0 至 10% 甲醇/二氯甲烷的梯度溶離) 得到 (R)-3-(1-((6-溴-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺 (13.0 mg，15% 產率)。LC/MS (M+H): 402, 404；LC 滯留時間: 0.64 分鐘 (分析型 HPLC 方法 C)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.04 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.95 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.13-7.97 (m, 2H), 7.90 (ddd, *J*=8.6, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=10.1, 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.42 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 3H)。

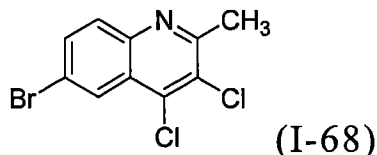
中間物 I-67：

將 N-氯丁二醯亞胺 (5.18 mg，0.039 mmol) 添加至 (R)-3-(1-((6-溴-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺 (13 mg，0.032 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物中。在環境溫度下攪拌 1 小時後，用飽和碳酸氫鈉 (2 mL) 淬滅混合物，用乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析純化 (4 g 矽膠管柱，用 0 至 10% 甲醇之二氯甲烷溶液的梯度溶離) 得到 (R)-3-(1-((6-溴-3-氯-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺 (12.0 mg，85% 產率)。LC/MS

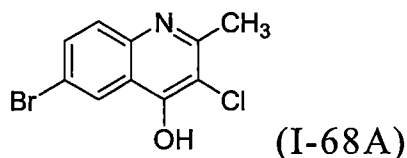
(M+H): 436, 438 ; LC滯留時間: 0.67分鐘(分析型HPLC方法C) ; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22-8.11 (m, 2H), 7.84 (ddd, $J=8.6, 4.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=10.1, 8.6$ Hz, 1H), 5.58-5.32 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.74 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

中間物I-68

6-溴-3,4-二氯-2-甲基喹啉



中間物I-68A : 6-溴-3-氯-2-甲基喹啉-4-醇



在 80°C 下，在 N_2 下，經1小時將N-氯丁二醯亞胺(1.7 g, 12.9 mmol)以小份添加至6-溴-2-甲基喹啉-4-醇(3 g, 12.6 mmol)之乙腈(120 mL)-乙酸 (6.00 mL)懸浮液中。在 80°C 下再加熱所得混合物3小時。冷卻至室溫後，過濾懸浮液。用MeCN (2×50 mL)洗滌固體且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之6-溴-3-氯-2-甲基喹啉-4-醇(3.13 g, 91%產率)。LC/MS (M+H): 274 ; LC滯留時間: 0.67分鐘(分析型HPLC方法C) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (br. s., 1H), 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)。

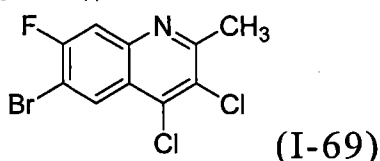
中間物I-68 :

加熱6-溴-3-氯-2-甲基喹啉-4-醇(3.13 g, 11.5 mmol)之攪拌 POCl_3 (10.7 mL, 115 mmol)懸浮液至 100°C 後維持3小時。冷卻至室溫後，將所得懸浮液逐滴添加至冰冷水(200 mL)中。再添加冰至水性懸浮液中以防止過熱。以小份添加固體 K_2CO_3 (20 g, 145 mmol)。過濾所得

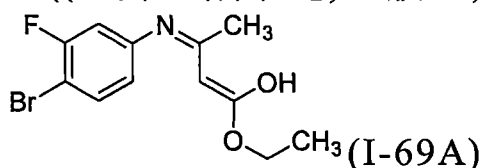
懸浮液。用水(20 mL)洗滌固體，隨後在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之6-溴-3,4-二氯-2-甲基喹啉(3.04 g, 91%產率)。LC/MS (M+H): 292; LC滯留時間: 1.18分鐘(方法C); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H)。

中間物I-69

6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基喹啉

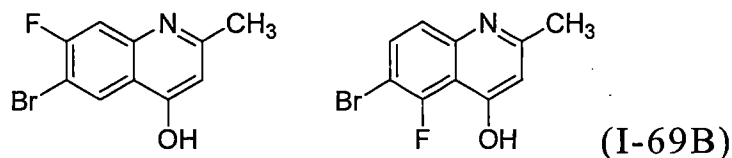


中間物I-69A: (1E,3Z)-3-((4-溴-3-氟苯基)亞胺基)-1-乙氧基丁-1-烯-1-醇



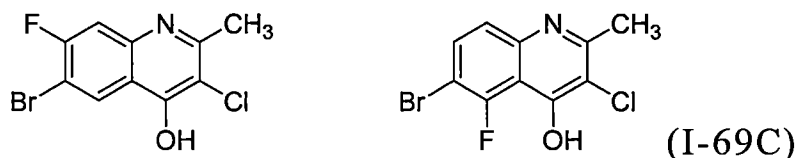
加熱4-溴-3-氟苯胺(5 g, 26.3 mmol)、3-側氧基丁酸乙酯(3.77 g, 28.9 mmol)、硫酸鎂(6.33 g, 52.6 mmol)及乙酸(0.077 mL, 1.345 mmol)之EtOH (20 mL)懸浮液至回流後維持20小時。再添加3-側氧基丁酸乙酯(1 g)及乙酸(0.1 mL)。再繼續加熱24小時。冷卻至室溫後，經由短矽藻土床過濾粗混合物。用EtOAc (20 mL)洗滌濾餅。濃縮經合併之濾液且在室溫下儲存隔夜。獲得呈針狀晶體狀之(1E,3Z)-3-((4-溴-3-氟苯基)亞胺基)-1-乙氧基丁-1-烯-1-醇(4.72 g, 59%產率)。LC/MS (M+H): 304; LC滯留時間: 1.16分鐘(方法G); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.46 (br. s., 1H), 7.46 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=9.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

中間物I-69B: 6-溴-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇之混合物



在250℃下將固體(1E,3Z)-3-((4-溴-3-氟苯基)亞胺基)-1-乙氧基丁-1-烯-1-醇(7.7 g, 25.5 mmol)添加至經預熱之Dowtherm A (16 mL)中。在250℃下加熱所得溶液10分鐘。灰白色固體沈澱出。冷卻混合物至室溫且用己烷(20 mL)稀釋。過濾所得懸浮液。用己烷(10 mL)洗滌固體，且在真空下乾燥，得到6-溴-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇之3:1混合物(4.01 g, 62%產率)。LC/MS (M+H): 256, 258; LC滯留時間: 0.59及0.63分鐘(方法C)。

中間物I-69C: 6-溴-3-氯-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-3-氯-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇之混合物



將1-氯吡咯啉-2,5-二酮(1.05 g, 7.8 mmol)添加至6-溴-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇混合物(中間物I-69B, 2 g, 7.8 mmol)之乙腈 (55.5 mL)-乙酸 (2.9 mL)溶液中。在90℃下攪拌懸浮液18小時。冷卻至室溫後，過濾所得懸浮液。用乙腈(20 mL)洗滌固體且在真空中乾燥，得到6-溴-3-氯-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-3-氯-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇之混合物(1.94 g, 86%產率)。LC/MS (M+H): 290, 292; LC滯留時間: 0.67及0.72分鐘(方法C)。

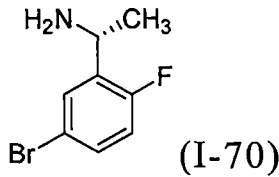
中間物I-69:

向6-溴-3-氯-7-氟-2-甲基喹啉-4-醇與6-溴-3-氯-5-氟-2-甲基喹啉-4-醇之混合物(中間物I-69C, 1.94 g, 6.7 mmol)中添加POCl₃ (10 mL, 107 mmol)。加熱懸浮液至105℃後維持1 h，隨後冷卻至室溫。在0℃下將粗混合物逐滴添加至飽和NaHCO₃ (100 mL)溶液中。添加

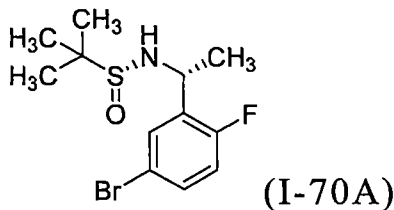
固體K₂CO₃以調節pH 7-10。過濾所得懸浮液。用水(20 mL)洗滌固體且在真空中乾燥。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc-己烷)進一步純化，得到純6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基喹啉(0.14 g加上來自不溶性固體之0.76 g)。藉由SFC (IC 3×25 cm, 5 μm管柱, 35°C, 100巴, 85:15 CO₂/MeOH移動相, 流速180 mL/min)進一步純化混合之溶離份，得到6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基喹啉(第一溶離異構體, 0.14 g)及6-溴-3,4-二氯-5-氟-2-甲基喹啉(第二異構體, 0.32 g, 1.03 mmol, 13%)。6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基喹啉之總合併產量為1.04 g (3.34 mmol, 43%產率)。6-溴-3,4-二氯-7-氟-2-甲基喹啉之分析資料：LC/MS (M+H): 310；LC滯留時間：1.20分鐘(方法C)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.40 (d, J_{FH} = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J_{FH} = 9.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H)。6-溴-3,4-二氯-5-氟-2-甲基喹啉：LC/MS (M+H): 310；LC滯留時間：1.18分鐘(方法C)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)。

中間物I-70

(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-胺



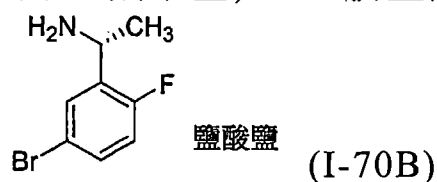
中間物I-70A：(R)-N-((R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在室溫下，將(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(2.5 g, 20.6 mmol)及異丙醇鈦(12.2 mL, 41.3 mmol)添加至1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮(5.37

g, 24.8 mmol)之經攪拌THF(20.6 mL)溶液中。在90°C下在N₂下加熱混合物24小時，隨後冷卻至-35°C。添加NaBH₄ (2 g, 52.8 mmol)。在-35至0°C下攪拌混合物3小時且用MeOH (10 mL)及鹽水(100 mL)淬滅。在0°C下攪拌所得漿液1小時且經由短矽藻土床過濾。用EtOAc (4×30 mL)洗滌該床。分離經合併濾液之兩相。用EtOAc (1×50 mL)萃取水相。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(80 g ISCO柱，0-100% EtOAc-己烷)層析純化粗混合物，得到(R)-N-((R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.51 g, 53%產率)。LC/MS (M+H): 322, 324; LC滯留時間: 0.92分鐘(方法C); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.49 (dd, *J*=6.4, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J*=8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=9.9, 8.7 Hz, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 3.51 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.54 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)。

中間物I-70B: (R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽



將HCl (10 mL, 40 mmol)之4 N二噁烷溶液添加至(R)-N-((R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.51 g, 10.9 mmol)之MeOH (25 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物30分鐘。蒸發溶劑後，用乙醚(20 mL)濕磨殘餘物。藉由過濾收集呈白色固體狀之(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(2.23 g, 81%產率)。對掌性SFC分析(4.6×250 mm 5 μm AD-H管柱，10/90 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相，流速3.0 mL/min, 40°C, 140巴，UV 220 nm): 滯留時間=2.89分鐘(>99% ee); LC/MS (M+H): 218, 220; LC滯留時間: 0.58分鐘(方法C); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (br. s., 3H), 7.85 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.01 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=6.4 Hz,

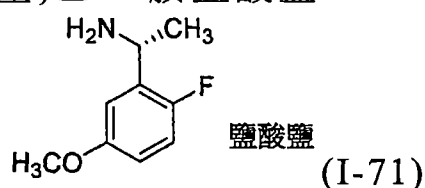
1H), 1.74 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

中間物I-70：

將(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(200 mg, 0.79 mmol)溶解於EtOAc (3.9 mL)中且用2 M K_2CO_3 (3.9 mL)洗滌。用EtOAc (3.9 mL)反洗滌 K_2CO_3 水溶液。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之EtOAc相且過濾。濃縮濾液，得到(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙-1-胺(134 mg, 78%產率)。LC/MS (M+H): 218, 220；LC滯留時間: 0.53分鐘(方法C)； 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.58 (dd, $J=6.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J=8.6, 4.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=10.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)

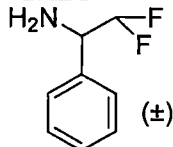
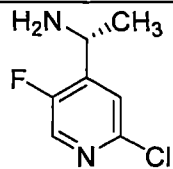
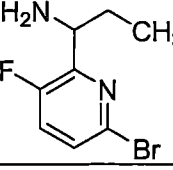
中間物I-71

(R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽



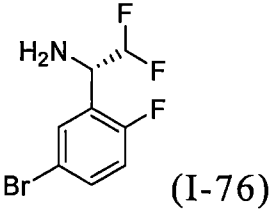
使用類似於合成中間物I-70之條件，將1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙酮(1 g, 5.94 mmol)及(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.6 g, 4.95 mmol)轉化為(R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙胺鹽酸鹽(0.226 g, 22%產率)。分析型對掌性SFC (4.6×250 mm 5 μ m AD-H管柱，15/85 MeOH/含0.1% NH_4OH 之 CO_2 移動相，流速3.0 mL/min，40℃，140巴，UV 220 nm)：滯留時間=1.90分鐘(97% ee)；LC/MS (M+H): 170；LC滯留時間: 0.50分鐘(方法C)； 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.22 (dd, $J=5.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.77 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

使用對於製備中間物I-70及I-76所述之通用程序合成以下中間物。

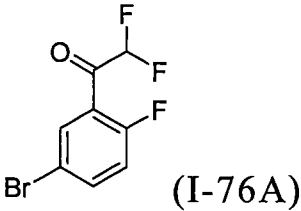
中間物編號	結構	所觀察到之 LCMS m/z	HPLC t_R (分鐘)	HPLC方法
I-72		158.0	0.463	B
I-73		176	0.542	B
I-74		175.0	0.358	B
I-75		234.9	0.697	B

中間物I-76

(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺



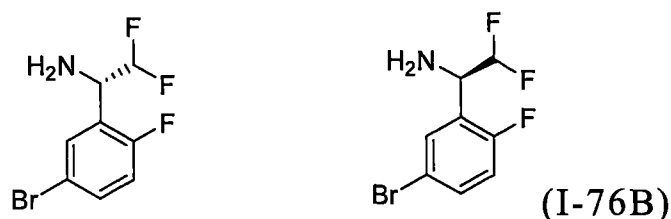
中間物I-76A：1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酮



在-78℃下將BuLi (25.1 mL，62.9 mmol)之2.5 M己烷溶液添加至二異丙胺(8.96 mL，62.9 mmol)之攪拌THF (190 mL)溶液中。在0℃下攪拌所得溶液10分鐘，隨後冷卻至-78℃。在10分鐘內逐滴添加1-溴-4-氟苯(10 g，57.1 mmol)。在-78℃下攪拌所得溶液2.5小時。經5分鐘逐滴添加2,2-二氟乙酸乙酯(8.51 g，68.6 mmol)。在-50℃下攪拌所得混合物10分鐘且藉由添加1 M HCl (100 mL)淬滅。分離兩相後，用EtOAc (2×100 mL)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相，過濾且

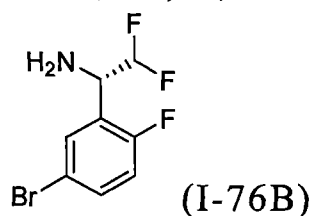
蒸發，得到黃色油狀物。藉由矽膠管柱層析(120 g ISCO柱，0-50% EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酮(11 g，73%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (dd, $J=6.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=8.8, 4.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=10.2, 8.9$ Hz, 1H), 6.58-6.24 (m, 1H)。

中間物I-76B：(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺與(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺之混合物



使用類似於合成中間物I-70之條件，將1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酮(5.7 g，22.5 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.3 g，18.8 mmol)轉化為(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺與(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺之3:1混合物(4 g，84%產率)。LC/MS ($M+H$): 254, 256；LC滯留時間: 0.54分鐘(方法C)。

中間物I-76B：(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺

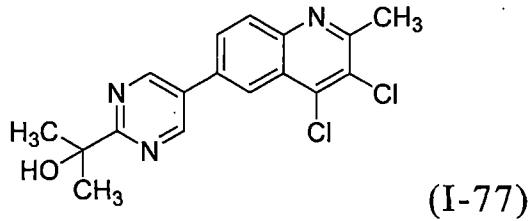


藉由SFC (30×250 mm 5 μ m OJ-H管柱，10/90 MeOH/含0.1% NH_4OH 之 CO_2 移動相，180 mL/min流速，35℃，100巴，UV 220 nm)分離(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺與(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺之混合物(中間物I-76A，4 g，15.8 mmol)。(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺為第一溶離對映異構體(2.25 g，56%產率)且(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺為第二溶離對映異構體(0.48 g，11%產率)。(S)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺之分析資

料：對掌性分析SFC (4.6×250 mm 5 μm OJ-H管柱，10/90 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相，3 mL/min流速，40℃，140巴，UV 200-400 nm)滯留時間：1.791分鐘(>99% ee)；LC/MS (M+H): 254, 256；LC滯留時間：0.54分鐘(方法C)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d δ 7.62 (dd, *J*=6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J*=8.7, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.03-5.70 (m, 1H), 4.48 (ddd, *J*=14.6, 9.4, 3.7 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 2H)。 (R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺之分析資料：對掌性分析SFC (4.6×250 mm 5 μm OJ-H管柱，10/90 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相，3 mL/min流速，40℃，140巴，UV 200-400 nm)滯留時間：2.249分鐘(>86% ee)；LC/MS (M+H): 254, 256；LC滯留時間：0.54分鐘(方法C)。

中間物I-77

2-(5-(3,4-二氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

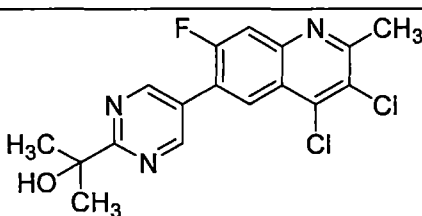
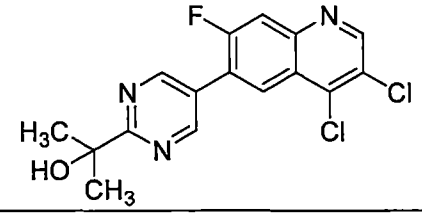
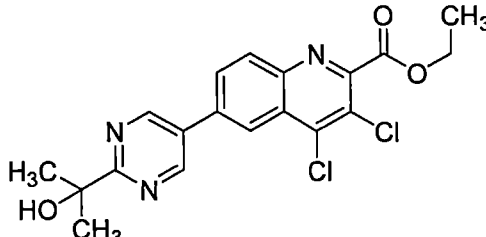


在真空下泵送2-(5-溴嘧啶-2-基)丙-2-醇(1.67 g，7.70 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(2.35 g，9.24 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.56 g，0.69 mmol)及乙酸鉀(1.133 g，11.55 mmol)之經攪拌二噁烷(34.4 mL)溶液且用氮氣回填兩次。在80℃下加熱密封管4小時且在室溫下攪拌16小時。添加中間物I-68 (2 g，6.87 mmol)及2 M K₂CO₃水溶液(8.59 mL，17.2 mmol)。重複脫氣循環且加熱密封小瓶至90℃後維持1小時。用EtOAc (100 mL)稀釋粗混合物且用2 M K₂CO₃ (50 mL)洗滌。過濾所得懸浮液。用水(2×20 mL)洗滌固體且在真空下乾燥，得到2-(5-(3,4-二氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1.27 g)。分離濾液之兩個層。用鹽水(10 mL)

洗滌EtOAc層，經Na₂SO₄乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析 (40 g ISCO矽膠柱，0-100% EtOAc/己烷)純化，又得到2-(5-(3,4-二氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(0.73 g)。總產率為 2 g (5.73 mmol, 83% 產率)。LC/MS (M+H): 348；LC滯留時間: 0.98分鐘(方法 C)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.08 (s, 2H), 8.36 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

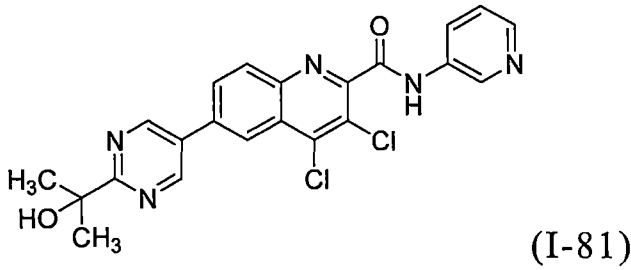
表3中之中間物根據用於製備中間物I-77之通用程序製備。

表3

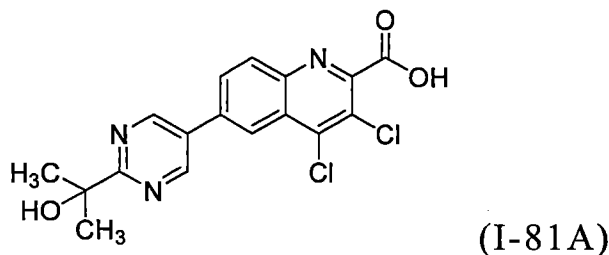
中間物 編號	結構	所觀察到 之MS (M+1)	HPLC滯 留時間 (分鐘)	HPLC方法
I-78		366	1.01	C
I-79		352	0.96	C
I-80		406	0.98	C

中間物I-81

2-(5-(3,4-二氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

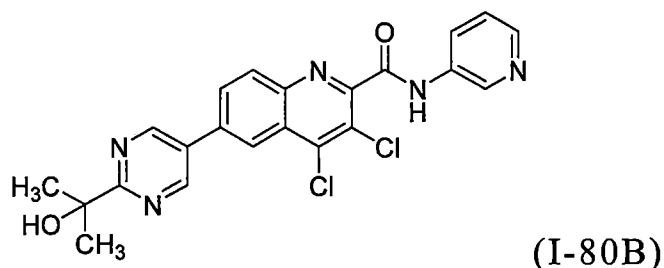


中間物I-81A：3,4-二氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-2-甲酸



將1 M NaOH水溶液(0.25 mL, 0.25 mmol)添加至中間物I-80 (20 mg, 49 μ mol)之MeOH (0.25 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時，用1 M HCl水溶液(0.25 mL)中和且過濾。用水(2 mL)洗滌固體且在真空中乾燥，得到3,4-二氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-2-甲酸(12.4 mg, 67%產率)。LC/MS (M+H): 378; LC滯留時間: 0.75分鐘(方法C)。

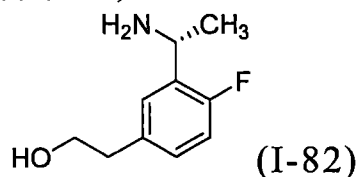
中間物I-80B：3,4-二氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺



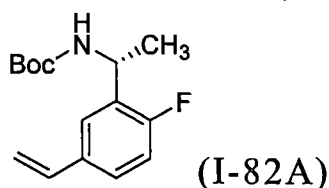
將DIPEA (25 μ L, 0.143 mmol)添加至3,4-二氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-2-甲酸(12.4 mg, 33 μ mol)、吡啶-3-胺(7 mg, 74 μ mol)及BOP (21 mg, 47 μ mol)之乙腈(0.5 mL)懸浮液中。在室溫下攪拌18小時後，藉由矽膠管柱層析(40 g ISCO柱, 0-100% EtOAc/己烷)純化混合物，得到3,4-二氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(17.8 mg, 96%產率)。LC/MS (M+H): 454; LC滯留時間: 0.69分鐘(方法C); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.37 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.03 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 1.70 (s, 6H)。

中間物I-82

(R)-2-(3-(1-胺基乙基)-4-氟苯基)乙-1-醇

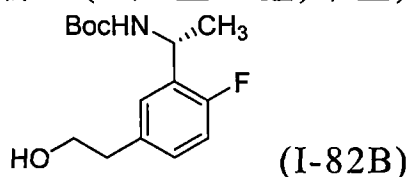


中間物I-82A：(R)-(1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



在真空下泵送中間物I-70之鹽酸鹽(600 mg, 2.357 mmol)、2,4,6-三乙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷吡啶鎂鹽(285 mg, 1.179 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(193 mg, 0.236 mmol)、固體磷酸三鉀(1 g, 4.71 mmol)及2 M磷酸三鉀水溶液(1 mL, 2 mmol)之二噁烷(6 mL)溶液且用氮氣回填兩次。隨後在90℃下加熱密封管1小時。冷卻至室溫後，添加Boc₂O (550 mg, 2.52 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，藉由ISCO (80 g矽膠管，0-50% EtOAc/己烷)純化混合物，得到(R)-(1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(450.3 mg, 72%產率)。LC/MS (M-55): 210；LC滯留時間：1.01分鐘(方法C)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.30 (dd, *J*=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (td, *J*=5.4, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J*=10.4, 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 5.12-4.88 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.48-1.34 (m, 12H)。

中間物I-82B：(R)-(1-(2-氟-5-(2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



在0℃下將1 M BH₃-THF複合物之THF溶液(1.6 mL, 1.6 mmol)添

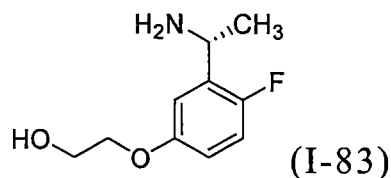
加至(R)-(1-(2-氟-5-乙炔基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.4054 g, 1.528 mmol)之THF (5 mL)溶液中。在0℃下攪拌4小時後，添加35 wt% H₂O₂ (0.268 mL, 3.06 mmol)及1 M NaOH水溶液(6 mL, 6 mmol)。使所得混合物升溫至室溫隔夜。在減壓下濃縮後，藉由ISCO (2×12 g矽膠柱，0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到(R)-(1-(2-氟-5-(2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.24 g, 55%產率)。LC/MS (M-55): 228; LC滯留時間: 0.84分鐘(方法C)。

中間物I-82:

將TFA (0.5 mL)添加至(R)-(1-(2-氟-5-(2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.24 g, 0.847 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌30分鐘後，在真空下濃縮混合物。將所得TFA鹽溶解於MeOH (0.5 mL)中且藉由離子交換柱(Phenomenex, strata-X-C 33 u聚合強陽離子1 g/12 mL Giga管)去鹼化，得到(R)-2-(3-(1-胺基乙基)-4-氟苯基)乙-1-醇(0.116 g, 75%產率)。LC/MS (M+H): 184; LC滯留時間: 0.47分鐘(方法C); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.29-7.25 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.96 (dd, *J*=10.4, 8.3 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.86 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.42 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

中間物I-83

(R)-2-(3-(1-胺基乙基)-4-氟苯氧基)乙-1-醇

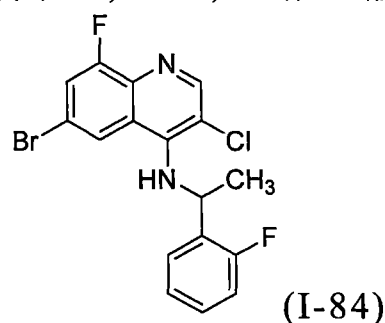


在130℃下於密封小瓶中加熱中間物I-70之鹽酸鹽(0.2 g, 0.786 mmol)、氯化銅(II)(5.28 mg, 0.039 mmol)及K₂CO₃ (0.326 g, 2.357 mmol)之乙二醇(0.786 mL, 14.09 mmol)溶液20小時。用MeOH (9 mL)

稀釋粗物質且過濾。藉由製備型逆相HPLC (條件C, 0-100%溶劑B, 10分鐘內, 隨後保持在100% B下2分鐘)純化濾液且用離子交換柱 (Phenomenex, strata-X-C 33 μ 聚合強陽離子1 g/12 mL Giga管)去鹼化, 得到(R)-2-(3-(1-胺基乙基)-4-氟苯氧基)乙-1-醇(81.2 mg, 52%產率)。LC/MS (M+H): 200; LC滯留時間: 0.46分鐘(方法C); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.00 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.73 (dt, $J=8.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 1.41 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

中間物I-84

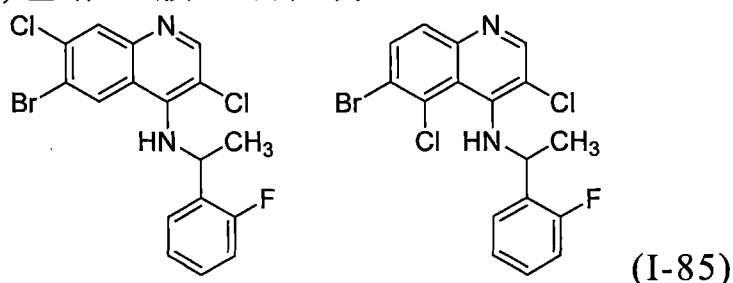
6-溴-3-氯-8-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺



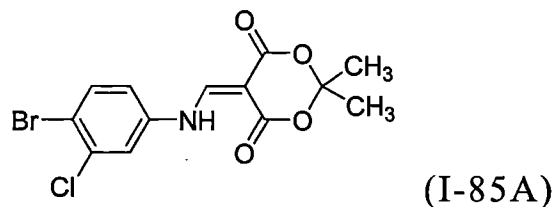
中間物I-84遵循中間物I-38中所述之程序藉由使用相應苯甲胺製備。LC/MS (M+H): 397; LC滯留時間: 0.92分鐘(分析型HPLC方法C)。

中間物I-85

6-溴-3,7-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺與6-溴-3,5-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺之混合物

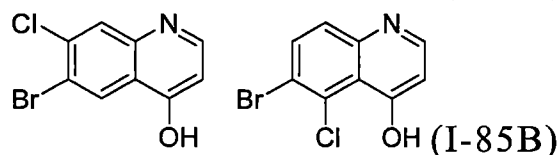


中間物I-85A: 5-(((4-溴-3-氯苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



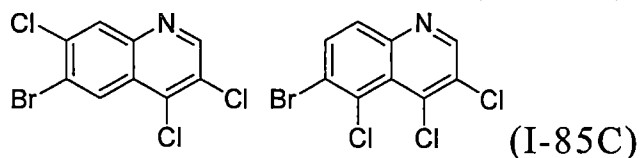
在 100℃ 下攪拌 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (4.19 g, 29.1 mmol) 及原甲酸三甲酯 (13.38 mL, 121 mmol) 之混合物 90 分鐘。冷卻混合物至 80℃。將 4-溴-3-氯苯胺 (5.0 g, 24.22 mmol) 及乙腈 (60 mL) 添加至混合物中且在 100℃ 下攪拌反應混合物 3.5 小時。將混合物倒入乙醚 (300 mL) 中。藉由過濾收集固體且在高真空下乾燥，得到 5-(((4-溴-3-氯苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (6.01 g, 15.83 mmol, 65.4%，灰白色固體)。LC/MS (M+H): 360；LC 滯留時間: 1.00 分鐘 (分析型 HPLC 方法 C)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H)。

中間物 I-85B：6-溴-7-氯喹啉-4-醇與 6-溴-5-氯喹啉-4-醇之混合物



在 245℃ 下攪拌 5-(((4-溴-3-氯苯基)胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (6.0 g, 16.64 mmol) 及 Dowtherm A (50 mL) 之混合物 20 分鐘。冷卻混合物至室溫。添加己烷 (35 mL) 且藉由過濾收集固體。固體為呈棕色固體狀之 6-溴-5-氯喹啉-4-醇化合物與 6-溴-7-氯喹啉-4-醇 (45:55，藉由 LCMS) 之混合物 (3.10 g, 5.70 mmol, 34.2% 產率)。LC/MS (M+H): 260；LC 滯留時間: 0.67 及 0.71 分鐘 (分析型 HPLC 方法 C)。

中間物 I-85C：6-溴-3,4,7-三氯喹啉及 6-溴-3,4,5-三氯喹啉之混合物



在90℃下攪拌6-溴-5-氯喹啉-4-醇化合物及6-溴-7-氯喹啉-4-醇(1:1) (200 mg, 0.387 mmol)及NCS (62.0 mg, 0.464 mmol)於乙腈(10 mL)及乙酸(2.000 mL)中之混合物18小時。藉由過濾收集固體，用乙腈洗滌且在高真空下乾燥，得到呈淡棕色固體狀之6-溴-3,5-二氯喹啉-4-醇化合物與6-溴-3,7-二氯喹啉-4-醇(1:1)之粗混合物。LC/MS (M+H): 292; LC滯留時間: 0.76及0.79分鐘(分析型HPLC方法C)。

在90℃下攪拌6-溴-3,5-二氯喹啉-4-醇及6-溴-3,7-二氯喹啉-4-醇(1:1)及POCl₃ (0.721 mL, 7.74 mmol)之混合物60分鐘。冷卻混合物至室溫，隨後濃縮。用DCM (15 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥DCM層且濃縮。對粗產物進行ISCO急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)。白色固體為6-溴-3,4,5-三氯喹啉化合物與6-溴-3,4,7-三氯喹啉(1:1)之混合物(146 mg, 0.211 mmol, 54.5%產率)。LC/MS (M+H): 310; LC滯留時間: 1.13及1.27分鐘(分析型HPLC方法C)。

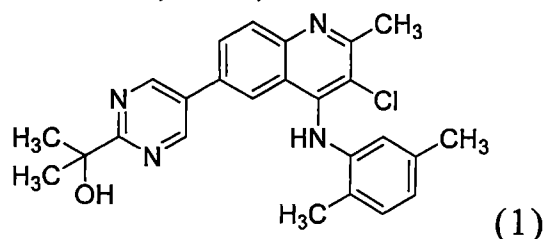
中間物I-85:

在130℃下攪拌6-溴-3,4,5-三氯喹啉化合物及6-溴-3,4,7-三氯喹啉(1:1) (70 mg, 0.112 mmol)、1-(2-氟苯基)乙胺(46.9 mg, 0.337 mmol)及(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(13.05 mg, 0.056 mmol)於DMA (0.100 mL)中之混合物2.5小時。冷卻混合物至室溫。LCMS指示反應完全。在140℃下再攪拌混合物2小時。再添加一份1-(2-氟苯基)乙胺(46.9 mg, 0.337 mmol)及(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(13.05 mg, 0.056 mmol)且在140℃下攪拌混合物2小時。冷卻混合物至室溫。藉由製備型HPLC (條件A)純化粗產物。分離兩個峰。¹H NMR指示第一溶離峰為6-溴-3,7-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(12 mg, 0.028 mmol, 24.49%產率)，LC/MS (M+H): 413; LC滯留時間: 0.97分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43-

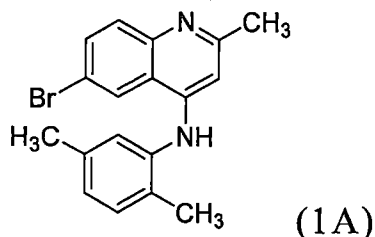
7.32 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 5.72 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。第二溶離峰為6-溴-3,5-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺 (29 mg, 0.067 mmol, 59.2%產率), LC/MS ($M+H$): 413; LC滯留時間: 1.03分鐘(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.64 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.16-7.00 (m, 2H), 5.83 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

實例1

2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇



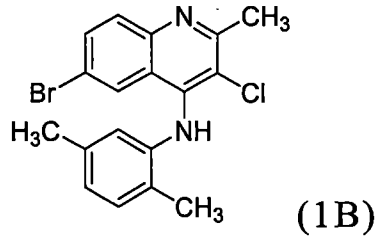
中間物1A：6-溴-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基喹啉-4-胺



在 140°C 下在氮氣下攪拌6-溴-4-氯-2-甲基喹啉(0.1 g, 0.390 mmol)、(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(0.045 g, 0.195 mmol)及2,5-二甲基苯胺(0.2 mL, 1.601 mmol)之混合物2小時。使混合物分配於EtOAc (3 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)之間。分離水層且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且在減壓下濃縮。急驟層析純化(12 g矽膠管柱, 用15至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到6-溴-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基喹啉-4-胺(0.13 g, 0.381 mmol, 98%產率)。LC/MS ($M+H$): 341, 343; LC滯留時間: 0.95分鐘(分析型HPLC方法B); ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.7$ Hz,

1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

中間物1B：6-溴-3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基喹啉-4-胺



在室溫下攪拌6-溴-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基喹啉-4-胺(106 mg, 0.311 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(41.5 mg, 0.311 mmol)於無水DMF (1 mL)中之溶液隔夜。濃縮混合物。急驟層析(4 g矽膠管柱，用5至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到含有6-溴-3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-甲基喹啉-4-胺之粗混合物(20 mg)，其原樣用於後續步驟。LC/MS (M+H): 375, 377；LC滯留時間: 0.98分鐘(分析型HPLC方法B)。

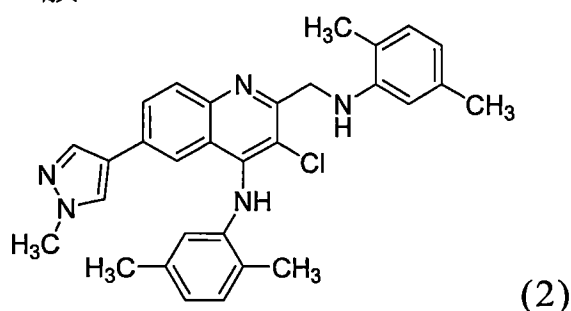
實例1：

將以上混合物(20 mg)、2-(1-羥基-1-甲基乙基)嘓啶-5-酮酸頻哪醇酯(16.87 mg, 0.064 mmol)及2 M K_2CO_3 水溶液(66.5 μ l, 0.133 mmol)與二噁烷(177 μ l)混合。使氮氣鼓泡2分鐘，隨後添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.52 mg, 7.99 μ mol)。使氮氣再鼓泡2分鐘。密封容器且在100℃下在氮氣下攪拌混合物3小時。經由製備型LC/MS使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：20-60% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇，TFA (8.6 mg)。LC/MS

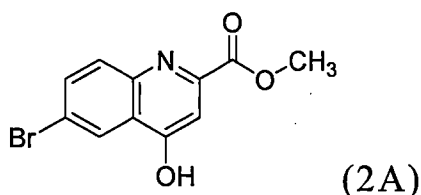
(M+H): 433 ; LC滯留時間: 2.13分鐘(分析型HPLC方法A) ; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.91 (s, 2H), 8.33 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

實例2

3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-胺



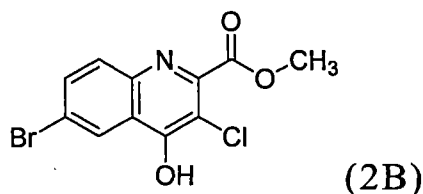
中間物2A: 6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸酯



在0℃下，在氮氣下，向4-溴苯胺(6 g, 34.9 mmol)於無水MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加乙炔二甲酸二甲酯(4.49 mL, 36.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加乙炔二甲酸二甲酯(1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且在減壓下濃縮以移除MeOH。向殘餘物中添加二苯醚(10 mL, 63.0 mmol)。將混合物置於預熱至220℃之砂浴上。在180℃內部溫度下攪拌混合物1小時，冷卻且添加己烷(10 mL)。過濾固體且用Et₂O洗滌，得到呈固體狀之6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.7 g, 2.481 mmol, 7.11%產率)。LC/MS (M+H): 282, 284 ; LC滯留時間: 0.838分鐘(分析型HPLC方法B) ; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.37 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz,

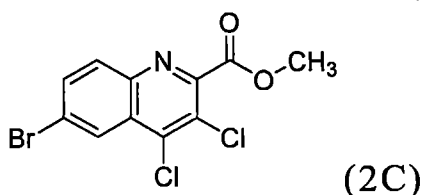
1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

中間物2B：6-溴-3-氯-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯



在90℃下攪拌6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.61 g, 2.162 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(0.303 g, 2.271 mmol)於乙腈(17 mL)及乙酸(0.85 mL)中之懸浮液5小時。過濾固體且用Et₂O洗滌，得到呈固體狀之6-溴-3-氯-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.635 g, 2.006 mmol, 93%產率)。LC/MS (M+H): 316, 318; LC滯留時間: 0.915分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

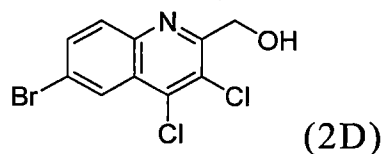
中間物2C：6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯



依序將6-溴-3-氯-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.63 g, 1.990 mmol)及POCl₃ (3 mL)添加至25 mL燒瓶中。在105℃下在氮氣下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下濃縮混合物。用冰(15 g)淬滅殘餘物，隨後用濃氫氧化銨(5 mL)鹼化。添加EtOAc (5 mL)及己烷(5 mL)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。過濾固體且依序用水及EtOAc與己烷之混合物洗滌，得到白色固體(339 mg)。分離濾液。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮，得到白色固體(330 mg)。兩種固體為6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯(0.669 g, 1.997 mmol, 100%產率)。LC/MS (M+H): 334, 336, 338; LC滯留時間: 1.370分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ

8.41 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

中間物2D：(6-溴-3,4-二氯喹啉-2-基)甲醇



將6-溴-3,4-二氯喹啉-2-甲酸甲酯(150 mg, 0.448 mmol)溶解於MeOH (0.5 mL)及DCM (0.5 mL)中。在0℃下添加NaBH₄ (33.9 mg, 0.896 mmol)。在0℃下攪拌混合物1.5小時且在室溫下攪拌1小時。用丙酮淬滅反應物。添加水(1 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)及EtOAc (2 mL)。過濾固體且用水(2×1 mL)及EtOAc (2×1 mL)洗滌，得到白色固體(84 mg)。濾液用EtOAc萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。用甲醇濕磨固體殘餘物，得到灰白色固體(39 mg)。兩種固體為(6-溴-3,4-二氯喹啉-2-基)甲醇(123 mg, 0.401 mmol, 89%產率)。LC/MS (M+H): 306, 308, 310；LC滯留時間: 1.227分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.39 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J=4.6$ Hz, 1H)。

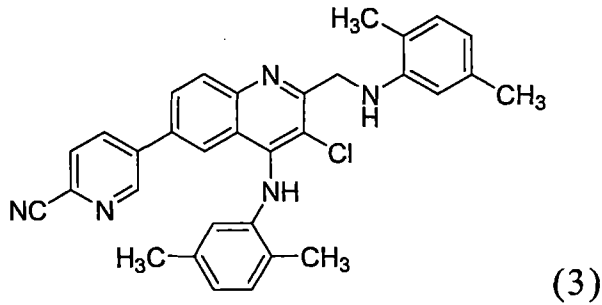
實例2：

在140℃下在氮氣下攪拌2,5-二甲基苯胺(36.6 μ l, 0.293 mmol)、(6-溴-3,4-二氯喹啉-2-基)甲醇(30 mg, 0.098 mmol)、(1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(11.35 mg, 0.049 mmol)及DMA (0.03 mL)之混合物2小時。隨後在室溫下添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(24.40 mg, 0.117 mmol)、2 M K₂CO₃水溶液(244 μ l, 0.489 mmol)及二噁烷(326 μ l)。使氮氣鼓泡通過反應混合物2分鐘。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(11.97 mg, 0.015 mmol)。使氮氣再鼓泡通

過反應物2分鐘。密封容器。在100℃下劇烈攪拌混合物3小時。使經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：45-90% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。該物質經由製備型LC/MS以以下條件進一步純化：管柱：XBridge Phenyl, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：40-65% B，經25分鐘，隨後在65% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物的溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到3-氯-N-(2,5-二甲基苯基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-胺(7.5 mg, 0.015 mmol, 15%產率)。LC/MS (M+H): 496；LC滯留時間：2.227分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (br. s., 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

實例3

5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(((2,5-二甲基苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶

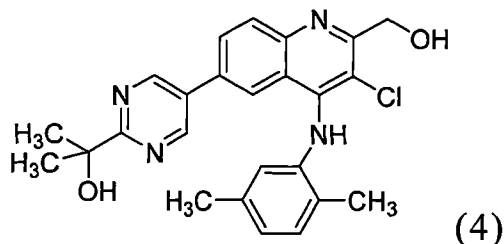


實例3使用實例2之最終步驟中所用之反應條件製備。LC/MS

(M+H): 518; HPLC滯留時間: 2.439分鐘(分析型HPLC方法A)。

實例4

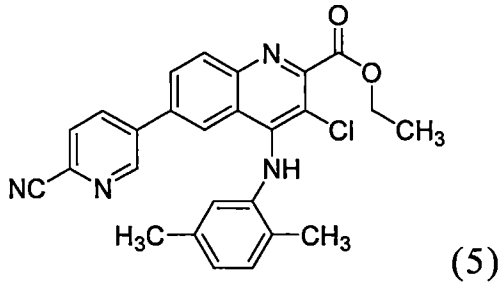
2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



向2-(1-羥基-1-甲基乙基)嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(15.37 mg, 0.058 mmol)、(6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-基)甲醇(19 mg, 0.049 mmol)、2 M K_2CO_3 水溶液(60.6 μ l, 0.121 mmol)於二噁烷(162 μ l)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (5.32 mg, 7.28 μ mol)。使氮氣鼓泡2分鐘。密封容器。在100°C下在氮氣下攪拌混合物3小時。經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：25-65% B, 經25分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物的溶離份且經由離心蒸發乾燥, 得到2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(8.3 mg, 0.018 mmol, 37.7%產率)。LC/MS (M+H): 449; LC滯留時間: 1.993分鐘(分析型HPLC方法A); 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 2H), 8.22 (d, J=9.7 Hz, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.25 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

實例5

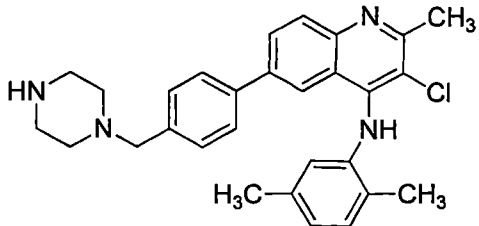
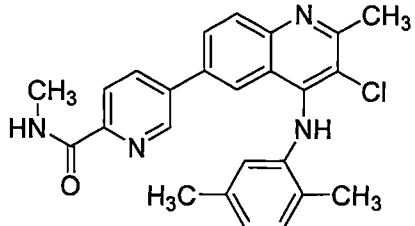
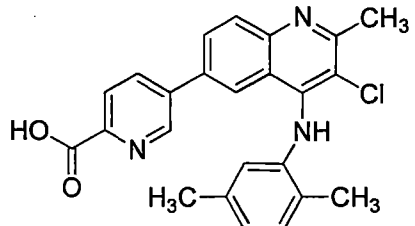
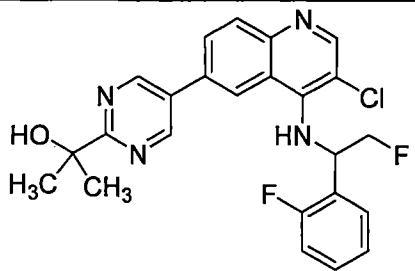
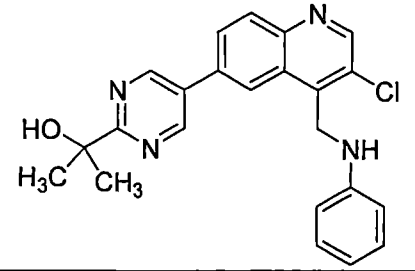
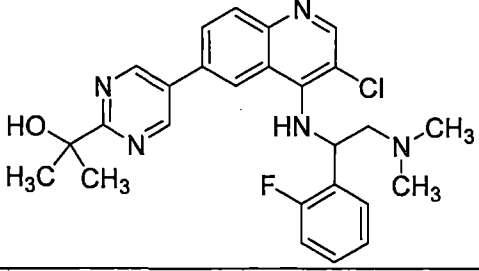
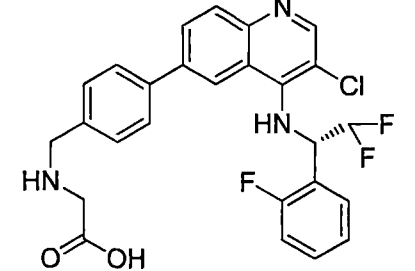
3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯

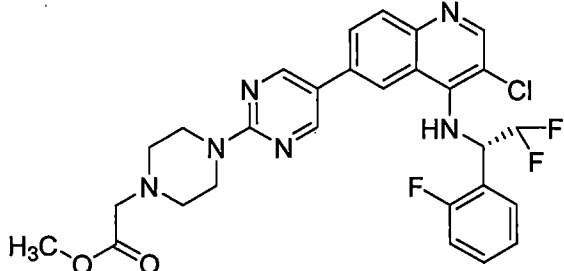
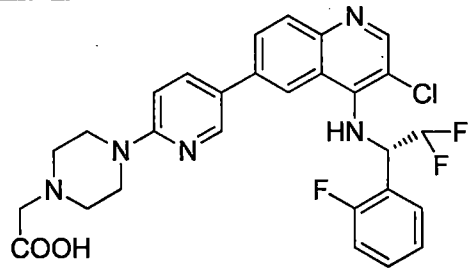
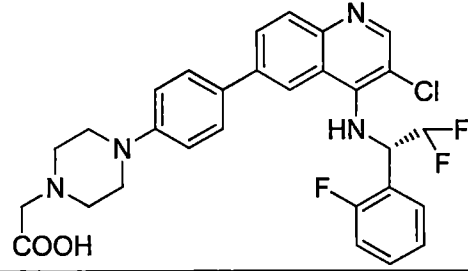
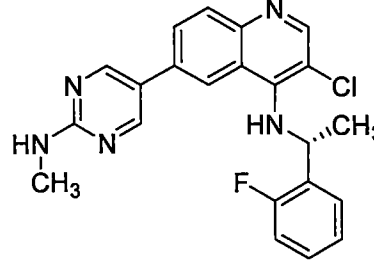
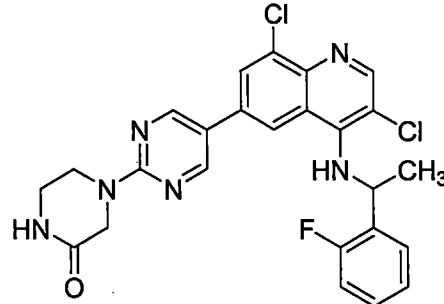
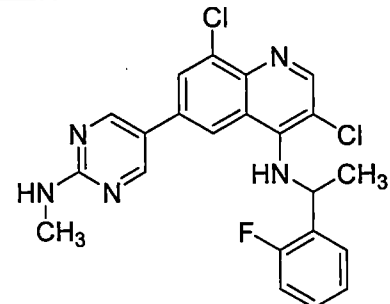


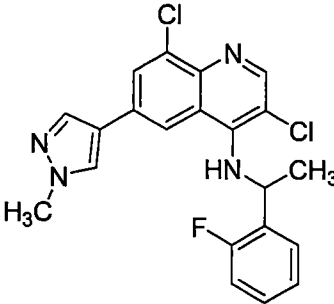
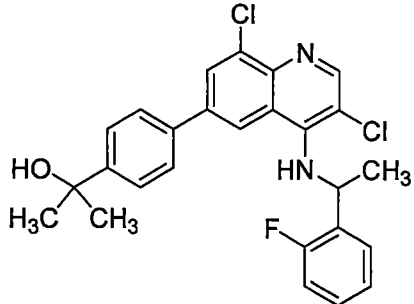
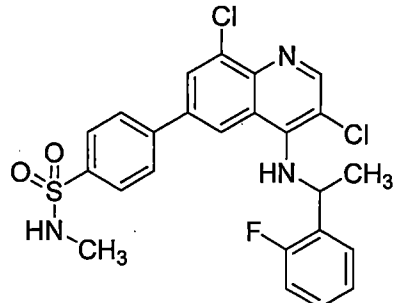
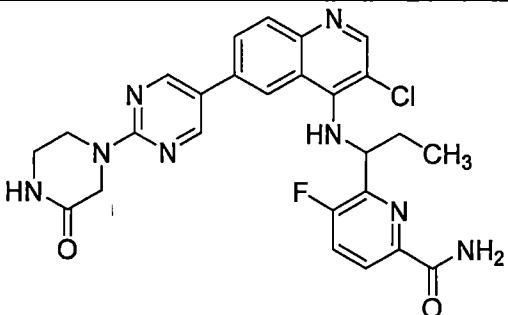
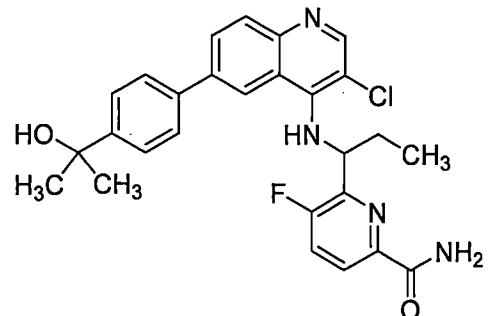
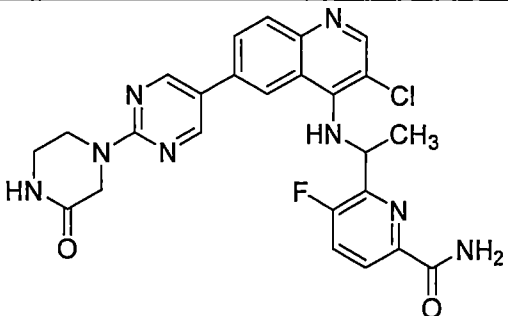
將2-氰基吡啶-5-酮酸頻哪醇酯(0.856 g , 3.72 mmol)、6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯(中間物I-1 , 3.1 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.380 g , 0.465 mmol)及2 M K₂CO₃水溶液(3.88 mL , 7.75 mmol)與二噁烷(10.33 mL)混合。將混合物用N₂氣體鼓泡2分鐘。密封容器。在100℃下在氮氣下攪拌混合物3小時。添加EtOAc (10 mL)。乾燥(Na₂SO₄)有機溶液，過濾且濃縮。急驟層析得到3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.24 g , 2.71 mmol , 88%產率)。LC/MS (M+H): 457.2 ; LC滯留時間: 2.292分鐘(分析型HPLC方法A) ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

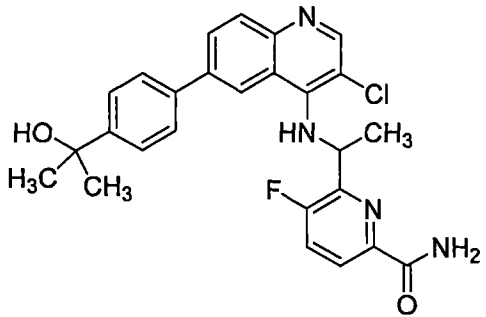
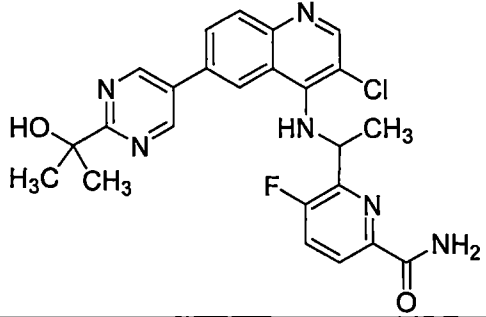
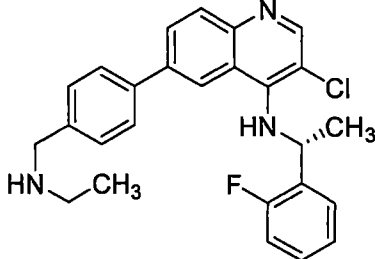
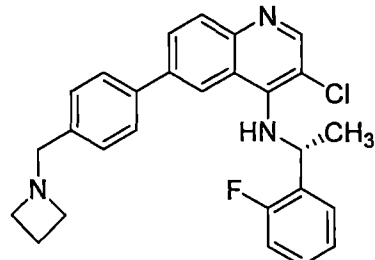
以下化合物以類似於實例5之方式由相應溴-中間物及酮酸/酯製備。

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
6		571	2.85	A

7		471	1.84	A
8		431	2.111	A
9		418	0.823	B
10 (±)		454.9	1.884	A
11		405.2	1.900	A
12 (±)		478.1	2.068	A
13		500.0	1.587	A

14		571.2	0.827	B
15		556.2	1.666	A
16		555.3	1.538	A
17		408.1	1.902	A
18 (±)		511.2	1.993	A
19 (±)		442.3	2.097	A

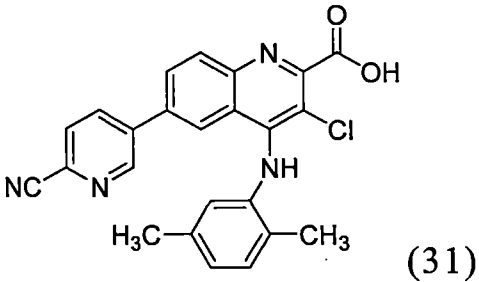
20 (±)		415.2	2.116	A
21 (±)		469.2	2.386	A
22 (±)		504.2	2.221	A
23 (±)		535.0	1.519	A
24 (±)		493.0	1.843	A
25 異構體1		521.2	0.747	B
26 異構體2		521.2	0.758	B

27 (±)		479.2	1.795	A
28 (±)		481.1	1.547	A
29		434.3	1.676	A
30		446.1	1.843	A

*用於對掌性分離之管柱及條件：OJH (3×25 cm，再裝填，OJ324)，含30% MeOH之CO₂，140 mL/min，40℃，100巴BPR，220 nm。

實例31

3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸

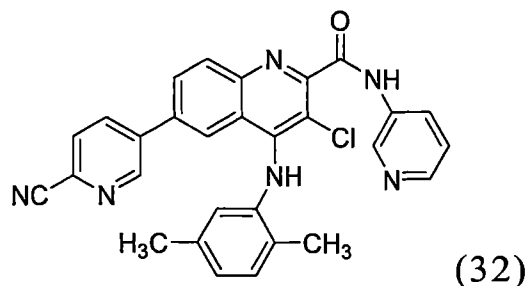


向3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲

酸乙酯(實例5, 100 mg, 0.219 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中添加30% NaOH水溶液(88 mg, 0.657 mmol)。在室溫下劇烈攪拌混合物2小時。添加水(2 mL)及己烷(1 mL)。分離水層且用己烷(1 mL)萃取。用HOAc酸化水層。過濾固體, 用水洗滌且乾燥, 得到呈黃色固體狀之3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸(45 mg, 0.105 mmol, 47.9%產率)。經由製備型LC/MS用以下條件純化該物質(7 mg): 管柱: XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm粒子; 移動相A: 5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水; 移動相B: 95:5乙腈:水含0.1%三氟乙酸之水; 梯度: 15-55% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持4分鐘; 流速: 20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為6.0 mg。LC/MS (M+H): 429.0; LC滯留時間: 1.299分鐘(分析型HPLC方法A); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.32 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

實例32

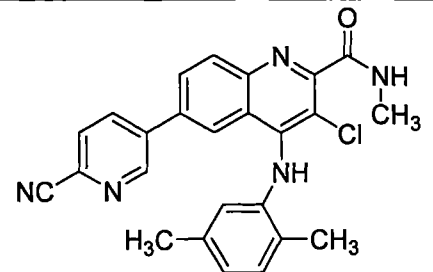
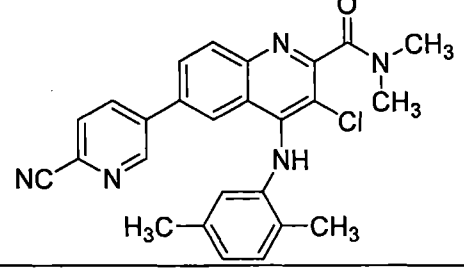
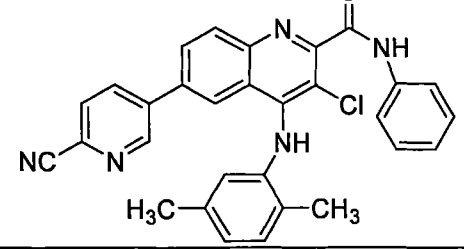
3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-N-(吡啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺

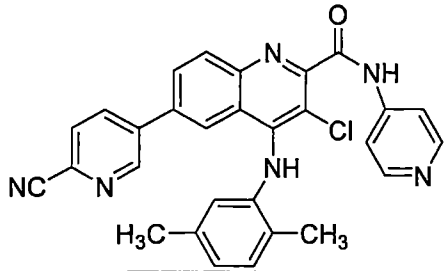
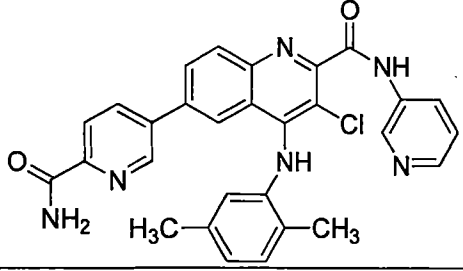
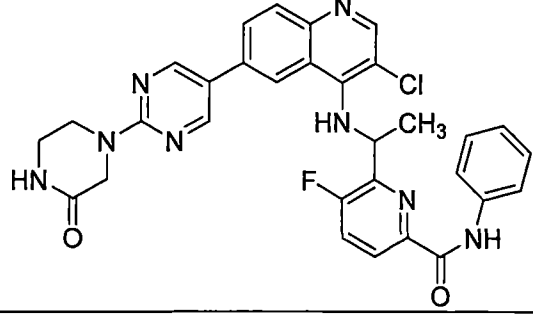
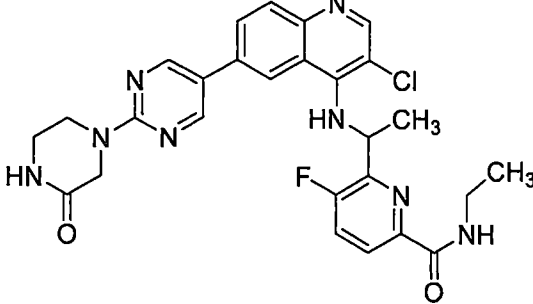


在室溫下, 在氮氣下, 向3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸(實例31, 10 mg, 0.023 mmol)、3-胺基吡啶(8.78 mg, 0.093 mmol)及無水THF (3 mL)之經攪拌混濁混合物中添加

BOP (41.3 mg, 0.093 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。且濃縮。經由製備型LC/MS使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：30-70% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為7.5 mg。LC/MS (M+H): 505.2；LC滯留時間: 2.004分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

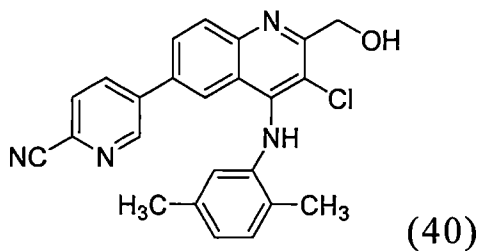
以下化合物以類似於實例32之方式由相應中間物製備。

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
33		442.3	1.804	A
34		455.9	1.815	A
35		504.3	2.316	A

36		505.0	1.986	A
37		523.0	1.649	A
38 (±)		597.3	1.884	A
39 (±)		549.3	1.653	A

實例40

5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶

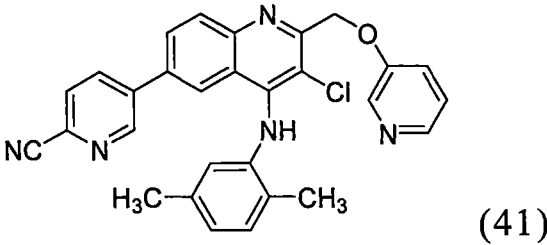


將3-氯-6-(6-氰基吡啶-3-基)-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-甲酸乙酯(實例5, 0.51 g, 1.116 mmol)溶解於MeOH (3 mL)及DCM (3 mL)中。在室溫下添加NaBH₄ (0.084 g, 2.232 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在0°C下再添加NaBH₄ (0.084 g, 2.232 mmol)。在0°C

下攪拌混合物5小時且在室溫下攪拌隔夜。在0℃下添加丙酮(1 mL)以淬滅反應物。濃縮混合物以移除溶劑。將殘餘物與水(10 mL)、EtOAc (20 mL)及碳酸鉀(0.5 g)混合。分離水層且用乙酸乙酯(3×3 mL)萃取。用水(5 mL)洗滌經合併之有機溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用甲醇濕磨殘餘物，得到呈黃色固體狀之5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(0.17 g，0.410 mmol，36.7%產率)。LC/MS (M+H): 415.2；LC滯留時間: 0.893分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (dd, *J*=2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 8.09 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.20 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

實例41

5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-((吡啶-3-基氧基)甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶

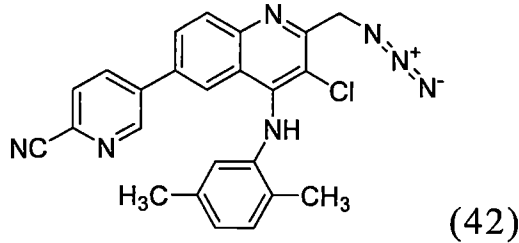


在0℃下將偶氮二甲酸二異丙酯(0.019 mL，0.096 mmol)逐滴添加至5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(實例40，20 mg，0.048 mmol)、3-羥基吡啶(5.50 mg，0.058 mmol)及三苯基磷(25.3 mg，0.096 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液中。使所得溶液升溫至室溫且攪拌3小時。在真空中移除溶劑。經由製備型LC/MS使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相

B : 95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：15-55% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為11.9 mg。LC/MS (M+H): 491.9；LC滯留時間：2.167分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.21-8.10 (m, 2H), 8.04 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.27-7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。

實例42

5-(2-(疊氮基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶

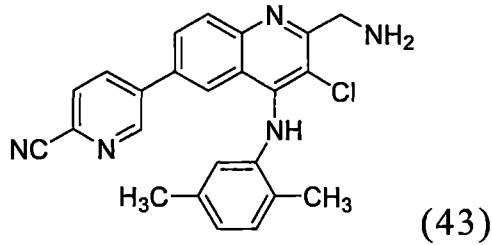


在室溫下，在氮氣下，向5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(經基甲基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(實例40，73 mg，0.176 mmol)於無水THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.037 mL，0.246 mmol)及二苯基磷鹽基疊氮化物(0.053 mL，0.246 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。濃縮且急驟層析，得到呈固體狀之5-(2-(疊氮基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(30 mg，0.065 mmol，36.8%產率)。LC/MS (M+H): 440.2；LC滯留時間：1.107分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.51 (dd, *J*=2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=6.8 Hz, 1H),

6.88 (s, 1H), 4.78 (br. s., 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

實例43

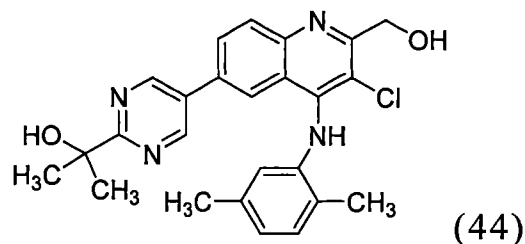
5-(2-(胺基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶



在室溫下攪拌5-(2-(疊氮基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(實例42, 30 mg, 0.068 mmol)及三苯基膦(實例42, 26.8 mg, 0.102 mmol)於THF (2 mL)及水(0.2 mL)中之溶液隔夜。在真空中濃縮混合物以移除THF及水。用一些甲醇濕磨殘餘物, 得到5-(2-(胺基甲基)-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)2-氰基吡啶(18 mg, 0.043 mmol, 63.8%產率)。使經由製備型LC/MS用以下條件進一步純化一些產物: 管柱: XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子; 移動相A: 5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水; 移動相B: 95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水; 梯度: 20-60% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持4分鐘; 流速: 20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。LC/MS (M+H): 414.2; LC滯留時間: 1.65分鐘(分析型HPLC方法A); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.39 (br. s., 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

實例44

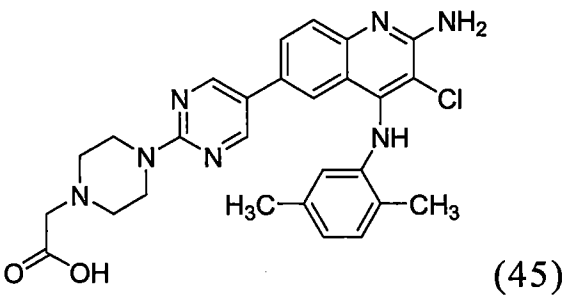
2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



向2-(1-羥基-1-甲基乙基)嘧啶-5-酮酸頻哪醇酯(15.37 mg, 0.058 mmol)、(6-溴-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-2-基)甲醇(中間物I-2, 19 mg, 0.049 mmol)、2 M K_2CO_3 水溶液(60.6 μ l, 0.121 mmol)、二噁烷(162 μ l)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (5.32 mg, 7.28 μ mol)之混合物中鼓泡 N_2 氣體2分鐘。密封容器。在100°C下在氮氣下攪拌混合物3小時。經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：25-65% B, 經25分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物的溶離份且經由離心蒸發乾燥, 得到2-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-(羥基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(8.3 mg, 0.018 mmol, 37.7%產率, 99%純度)。LC/MS (M+H): 449; LC滯留時間: 1.99分鐘(分析型HPLC方法A); 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 2H), 8.22 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

實例45

2-(4-(5-(2-胺基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸



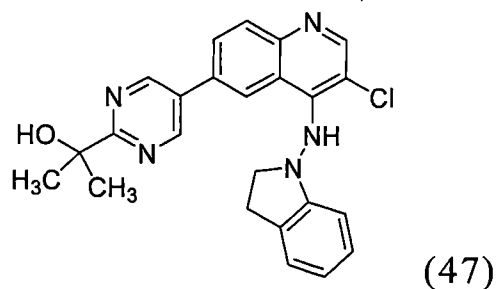
將6-溴-3-氯-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺(中間物I-4，40 mg，0.106 mmol)、(2-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)酮酸(156 mg，0.265 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(17.34 mg，0.021 mmol)及2 M K₂CO₃水溶液(186 μl，0.372 mmol)與二噁烷(354 μl)混合。用氮氣吹掃反應混合物2分鐘。密封容器。在100℃下劇烈攪拌混合物3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)。用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取混合物。在減壓下濃縮經合併之有機溶液。將殘餘物與甲醇(1 mL)混合，添加30% NaOH水溶液(150 mg，1.125 mmol)且加熱混合物至70℃後維持1小時。經由製備型LC/MS使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge Phenyl，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：5-45% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為21.2 mg。LC/MS (M+H): 518.3；LC滯留時間：1.318分鐘(分析型HPLC方法A)。

以下化合物以類似方式製備

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
46 (±)		536.3	1.312	A

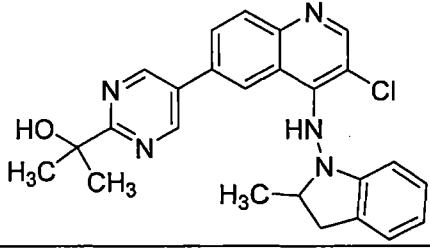
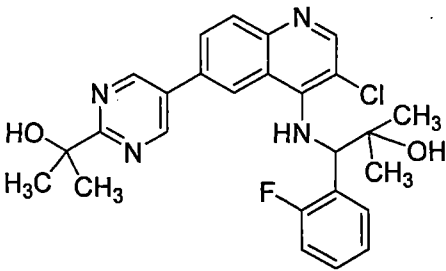
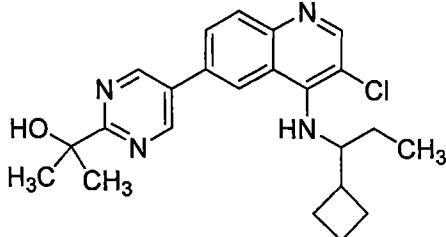
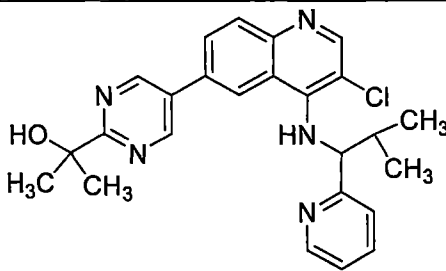
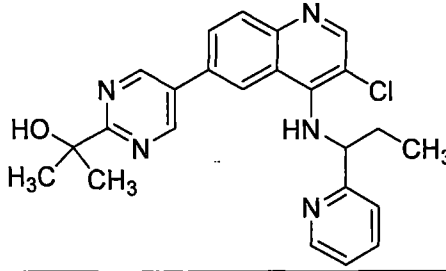
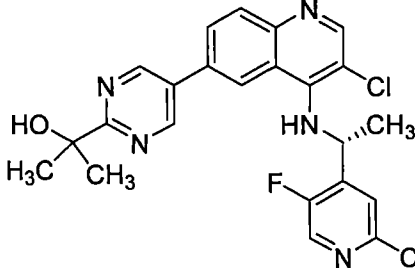
實例47

2-(5-(3-氯-4-(吡啶-1-基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在氮氣下，將吡啶-1-胺，HCl (22.98 mg, 0.135 mmol)、2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物I-45, 15 mg, 0.045 mmol)、DBU (0.014 mL, 0.090 mmol)及無水DMA (0.05 mL)之混合物在90℃下攪拌1小時，且在100℃下攪拌1小時。使經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：40-80% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2-(5-(3-氯-4-(吡啶-1-基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 (6.9 mg, 0.015 mmol; 34.5%產率, 97%純度)，LC/MS (M+H): 432；LC滯留時間：2.01分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 2H), 9.08 (br. s., 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.00 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H)。

以下化合物以類似於對於實例47所述之方式來製備

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
48 (±)		446.3	2.069	A
49 (±)		481.3	1.890	A
50 (±)		410.9	2.314	A
51 (±)		447.9	2.087	A
52 (±)		434.2	1.892	A
53		471.9	1.852	A

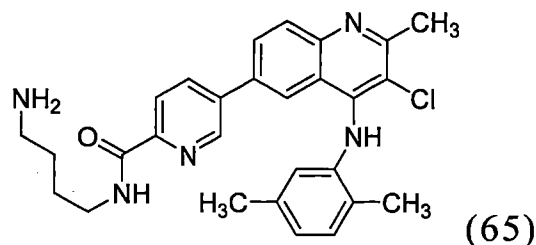
以下類似物根據中間物1A或中間物126A中所述之通用方法以中間物I-45為起始物質製備。

實例編號	結構	所觀察到 之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分 鐘)	HPLC方 法
54		420.3	1.889	A
55 (±)		472.9	1.930	A
55a 異構體2		473.2	0.953	B
56		548.9	2.104	A
57 (±)		455.2	2.014	A
58		425.3	2.457	A
59		425.0	2.456	A

60 (非對映 異構混合 物)		526.3	2.184	A
61 (非對映 異構混合 物)		526.1	0.958	B
62 (±)		454.2	1.994	A
63		479.9	2.154	A
64 (±)		530.0	2.307	A

實例 65

N-(4-胺基丁基)-5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)
吡啶鹽胺

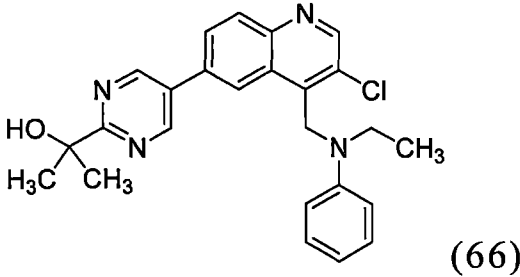


在室溫下，在氮氣下，向5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶甲酸(實例9，70 mg，0.168 mmol)、N-(4-胺基丁基)胺基甲酸第三丁酯(0.064 mL，0.335 mmol)、DIEA (0.117 mL，0.670 mmol)於無水二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加BOP (148 mg，0.335 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)以淬滅反應物。分離水層且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析得到呈固體狀之(4-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶甲醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁酯(75 mg，0.128 mmol，76%產率)。

在室溫下攪拌(4-(5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶甲醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁酯(72 mg，0.122 mmol)及TFA (1 mL)之混合物1小時。添加DCE (1 mL)且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中。添加1 N HCl水溶液(0.245 mL，0.245 mmol)。凍乾得到呈固體狀之N-(4-胺基丁基)-5-(3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)吡啶醯胺，2 HCl (88 mg，0.124 mmol)。LC/MS (M+H): 488.2；LC滯留時間: 0.757分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.48 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.79 (td, *J*=4.0, 2.3 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.00 (br. s., 2H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 4H)。

實例66

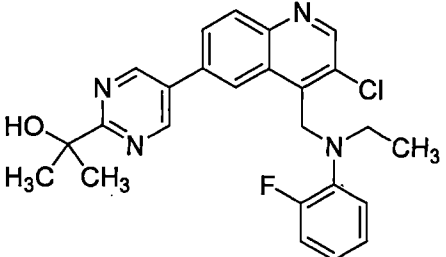
2-(5-(3-氯-4-((乙基(苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在-78℃下，在氮氣下，向2-(5-(3-氯-4-(羟基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物I-6，20 mg，0.061 mmol)及Ph₃P (22.27 mg，0.085 mmol)及NBS (14.03 mg，0.079 mmol)之攪拌混合物中添加無水CH₂Cl₂ (1 mL)。在相同溫度下攪拌混合物30分鐘且在0℃下攪拌1.5小時。在0℃下添加N-乙基苯胺(0.076 mL，0.606 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物19小時且濃縮。經由製備型LC/MS使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：95:5 乙腈:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：30-100% B，經15分鐘，隨後在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為10.6 mg。LC/MS (M+H): 432.9；LC滯留時間：2.274分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 5.07 (s, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.93 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

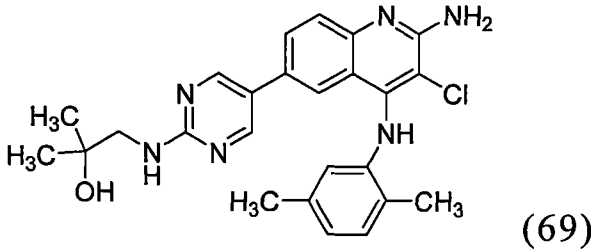
以下類似物使用如對於實例66所概述之類似實驗程序製備

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
67		437.0	2.184	A

68		451.1	2.374	A
----	---	-------	-------	---

實例 69

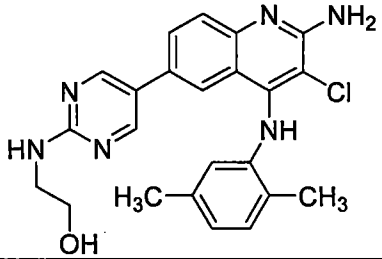
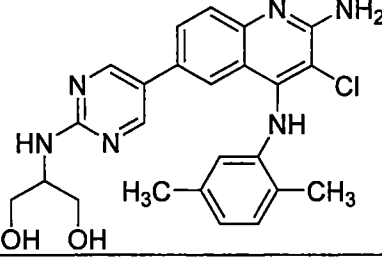
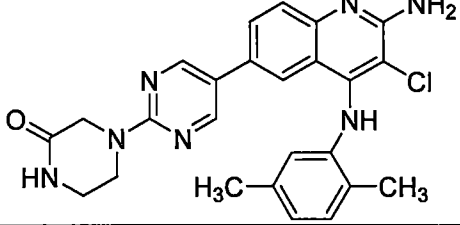
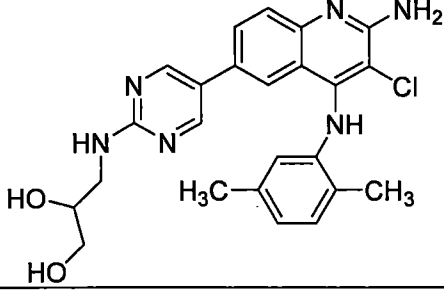
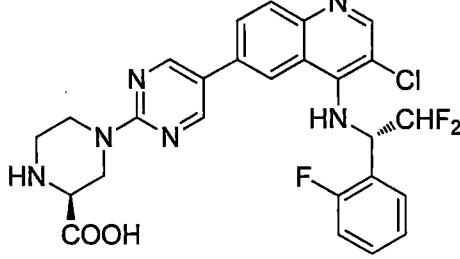
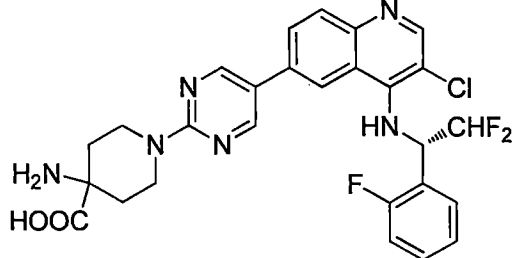
1-((5-(2-氨基-3-氯-4-((2,5-二甲基苯基)氨基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇

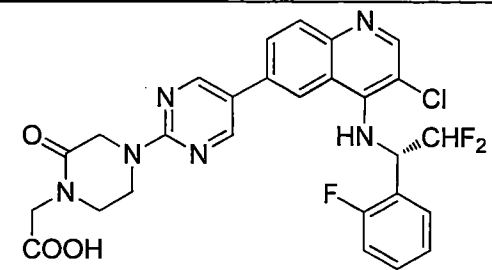
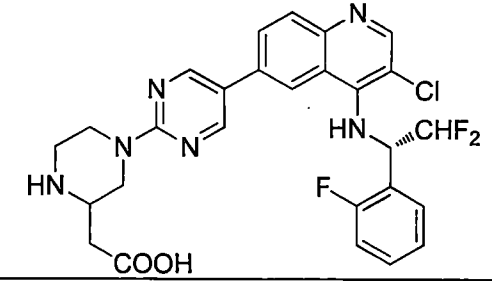
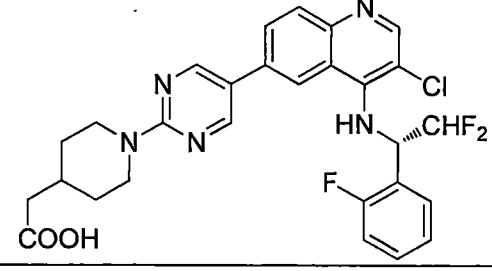
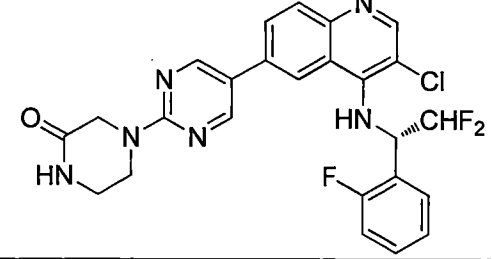
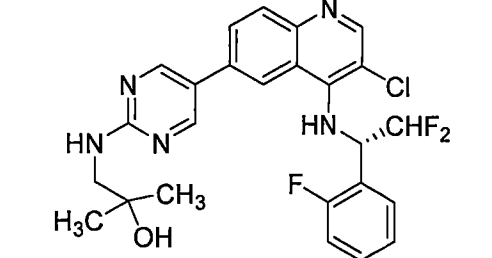
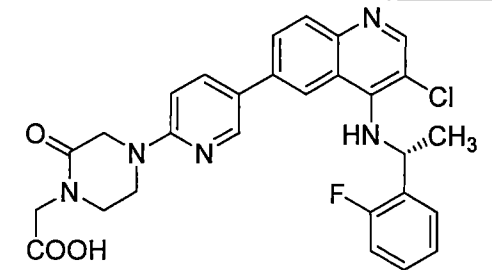
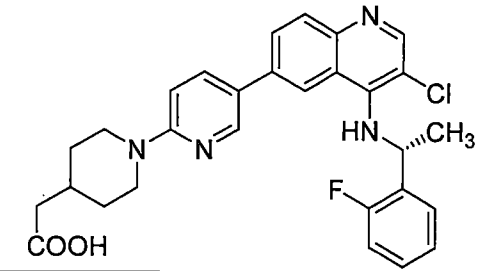


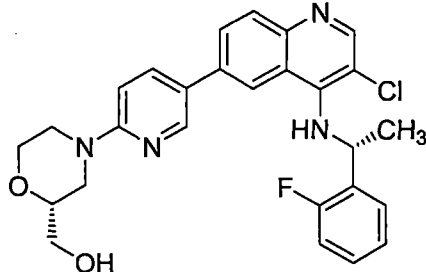
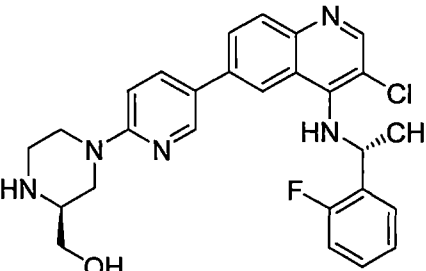
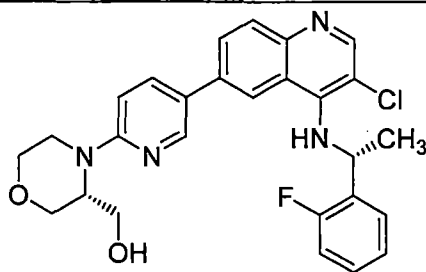
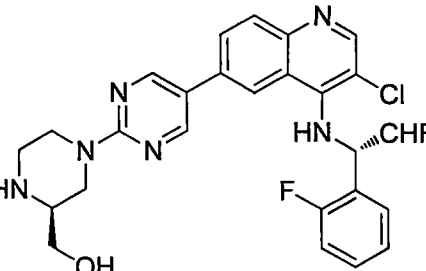
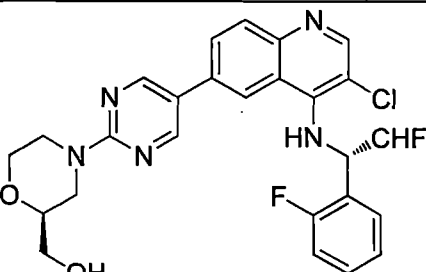
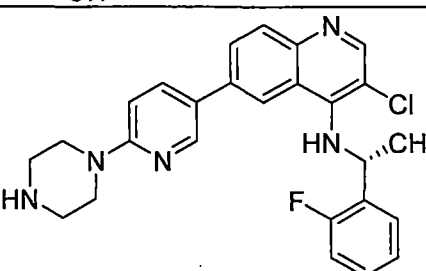
在 100℃ 下在氮氣下攪拌 3-氯-6-(2-氯嘧啶-5-基)-N4-(2,5-二甲基苯基)喹啉-2,4-二胺(中間物 I-8, 12 mg, 0.029 mmol)、1-胺基-2-甲基丙-2-醇(26.1 mg, 0.292 mmol)及無水 DMA (0.05 mL)之混合物 1 小時。經由製備型 LC/MS 使用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5:95 乙腈:含 0.1% 三氟乙酸之水；移動相 B：95:5 乙腈:含 0.1% 三氟乙酸之水；梯度：10-50% B, 經 20 分鐘，隨後在 100% B 下保持 4 分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為 15.9 mg。LC/MS (M+H): 462.9；LC 滯留時間：1.692 分鐘(分析型 HPLC 方法 A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 2H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.32 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)。

以下類似物以類似於對於實例 69 所述之方式來合成。

表 4

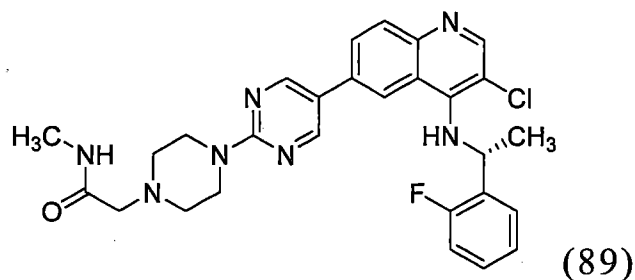
實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
70		435.0	1.489	A
71		465.1	1.371	A
72		473.8	1.565	A
73 (±)		435.3	1.456	A
74		542.8	1.486	A
75		557.1	1.499	A

76		571.3	1.427	A
77 (非對映異構混合物)		557.4	1.457	A
78		556.2	1.814	A
79		513.3	1.744	A
80		501.9	1.858	A
81		534.4	1.454	A
82		519.2	1.738	A

83		492.9	2.057	A
84		492.2	1.681	A
85		493.1	2.011	A
86		529.2	1.770	A
87		529.9	1.895	A
88		462.3	1.587	A

實例 89

(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙醯胺



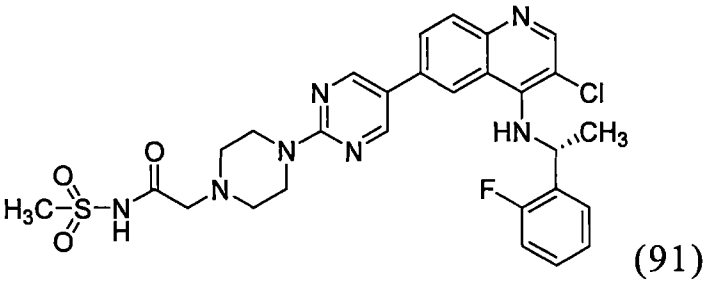
在室溫下攪拌(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(實例224, 20 mg, 0.036 mmol)、1 M NaOH水溶液(0.109 mL, 0.109 mmol)及MeOH (3 mL)之混合物隔夜。用乾冰中和混合物, 在真空中濃縮且凍乾, 得到固體(對於分析資料, 參見實例285)。將該固體與甲胺鹽酸鹽(24.59 mg, 0.364 mmol)及CH₂Cl₂ (1 mL)混合。在室溫下添加BOP (32.2 mg, 0.073 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。使經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質: 管柱: XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子; 移動相A: 5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 移動相B: 95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 梯度: 40-80% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘; 流速: 20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為9.7 mg。LC/MS (M+H): 534.0; LC滯留時間: 2.087分鐘(分析型HPLC方法A); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.23 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 3.87 (br. s., 4H), 2.99 (br. s., 2H), 2.64 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 1.66 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。4個質子埋在溶劑峰下。

以下類似物可以類似方式製備

實例編號	結構	所觀察到之 LCMS m/z	HPLC t_R (分鐘)	HPLC方法
90		519.9	1.880	A

實例91

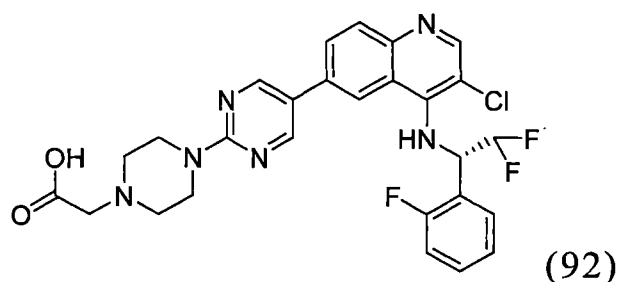
(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)嘧啶-1-基)-N-(甲基磺醯基)乙醯胺



將1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(8.28 mg, 0.043 mmol)添加至甲磺醯胺(5.48 mg, 0.058 mmol)、(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)嘧啶-1-基)乙酸(實例285, 15 mg, 0.029 mmol)及DMAP (10.55 mg, 0.086 mmol)於無水DMF (0.3 mL)中之攪拌溶液中且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。使經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：15-55% B, 經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為11.3 mg。LC/MS (M+H): 598.2；LC滯留時間: 1.575分鐘(分析型HPLC方法A)

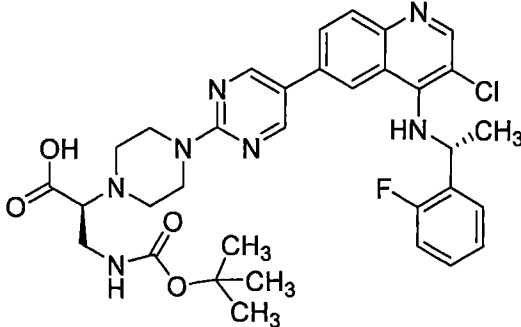
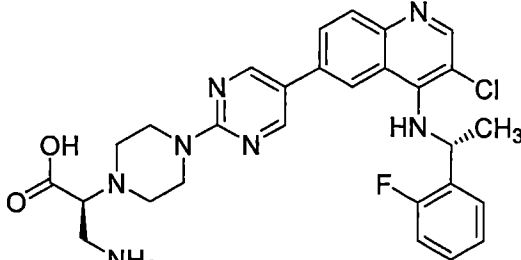
實例92

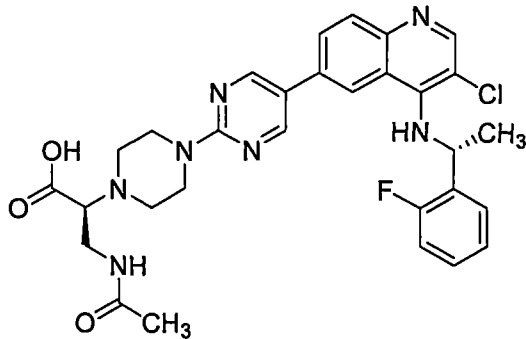
(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)嘧啶-1-基)乙酸



向(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(實例14, 89 mg, 0.156 mmol)於MeOH (3 mL)及THF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加1 M NaOH水溶液(468 μ l, 0.468 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空下移除有機溶劑。將殘餘物與水(3 mL)、AcOH (200 μ l, 3.49 mmol)、甲醇(0.5 mL)及Et₂O (2 mL)混合。過濾固體, 用水(3 $\times$ 0.5 mL)、乙醚(3 $\times$ 0.5 mL)洗滌且乾燥, 得到(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(82 mg, 0.143 mmol, 92%產率)。LC/MS (M+H): 557.1; LC滯留時間: 0.798分鐘(分析型HPLC方法B);

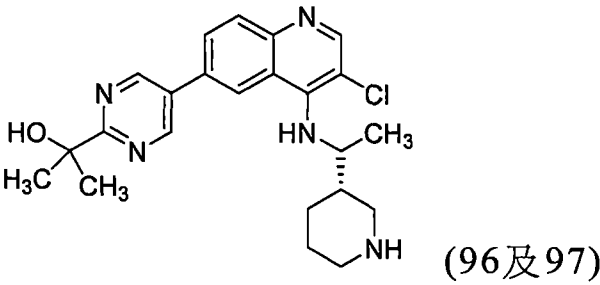
以下類似物使用類似於對於實例92所述之方案來製備

實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
93		650.1	1.820	A
94		550.3	1.602	A

95		592.2	1.549	A
----	---	-------	-------	---

實例96及97

2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



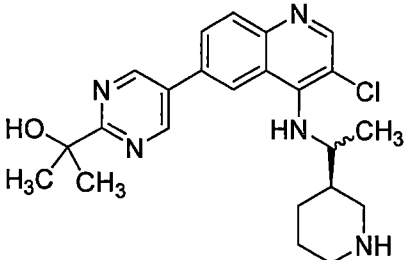
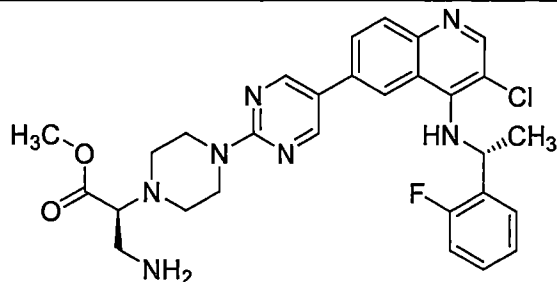
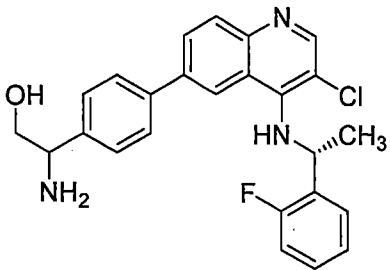
向(S)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例60, 260 mg, 0.494 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時。添加DCE(4 mL)且在減壓下濃縮混合物。在濃縮、用K₂CO₃鹼化、用EtOAc萃取且在減壓下濃縮後, 製備型HPLC (Luna 5u 30× 100 mm (AXIA)管柱; 5%至100%溶劑B之梯度, 經10分鐘; 流速40 mL/min; 溶劑A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶劑B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA)得到峰1 (63 mg; 實例96)及峰2 (138 mg; 實例97)。

實例96之分析資料: LC/MS (M+H): 426.2; LC滯留時間: 0.710分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.19 (s, 2H), 8.51 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 4.35 (五重峰, J=6.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.04 (br. s., 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.31-1.19 (m,

1H)。

實例97之分析資料：LC/MS (M+H): 426.1；LC滯留時間：0.708分鐘(分析型HPLC方法B)；¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.23-9.15 (m, 2H), 8.52 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.12-7.99 (m, 2H), 4.30 (五重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.99 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.52 (td, *J*=12.3, 2.8 Hz, 1H), 2.42 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H)。

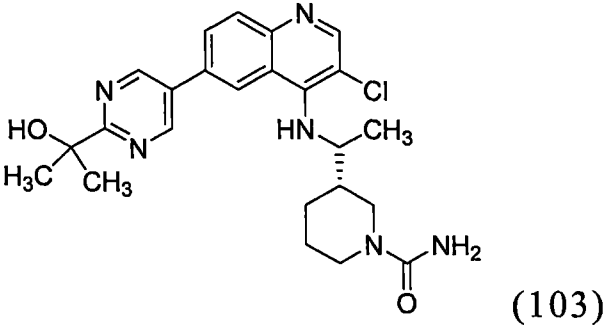
以下類似物由相應Boc保護化合物使用對於96/97實例所述之條件製備

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC 方法
98 (非對映異構混合物)		426.1	0.682	B
99		564.1	1.821	A
100		436.2	1.562	A

101		492.3	0.758	B
102		432.3	2.126	A

實例 103

(S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酰胺

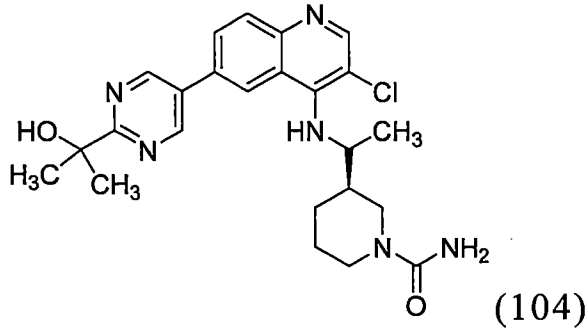


在室溫下，在氮氣下，向2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-吡啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例97，8 mg，0.019 mmol)及AcOH (6.45 μ l，0.113 mmol)於無水DMF (0.2 mL)中之攪拌溶液中添加氰酸鈉(7.33 mg，0.113 mmol)。在室溫下於密封小瓶中攪拌混合物4小時。粗物質經由製備型LC/MS用以下條件純化：管柱：XBridge C18, 19 $\times$ 200 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：15-55% B，經19分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為6.7 mg。LC/MS (M+H): 469；LC滯留時間：1.397分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H),

8.14-8.09 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.79 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.37 (t, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.85 (br. s., 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.62 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.34-1.09 (m, 5H)。

實例104

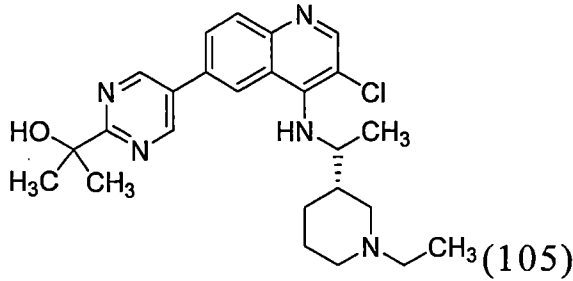
(R)-3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲醯胺



實例104以類似於實例103之方式以為實例98起始物質合成。此化合物為同對掌性化合物。連接於NH之碳上的甲基的絕對立體化學未測定。LC/MS ($M+H$): 469.0；LC滯留時間: 1.116分鐘(分析型HPLC方法A)。

實例105

2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-1-乙基哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

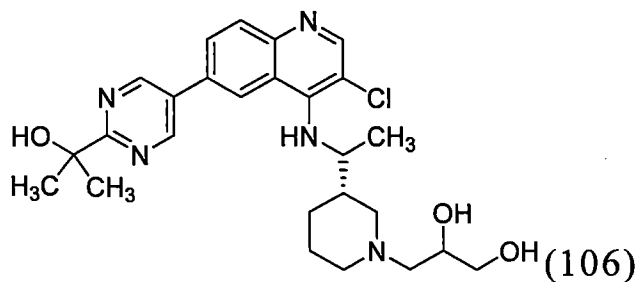


在室溫下，在氮氣下，向2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例97，9 mg，0.021 mmol)及乙醛(2.387 μ l，0.042 mmol)於DCE (1 mL)中之攪拌混合物中添加三乙

鹽氧基硼氫化鈉(8.96 mg, 0.042 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。粗物質經由製備型LC/MS使用以下條件純化：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：10-100% B，經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為4.6 mg。LC/MS (M+H): 453.9；LC滯留時間: 1.163分鐘(分析型HPLC方法A)。

實例106

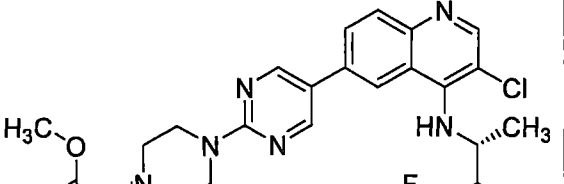
3-((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)丙-1,2-二醇



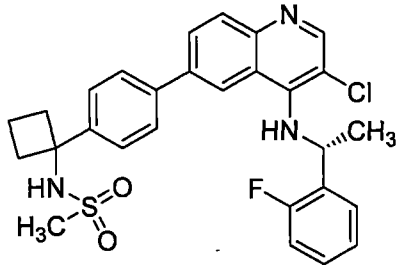
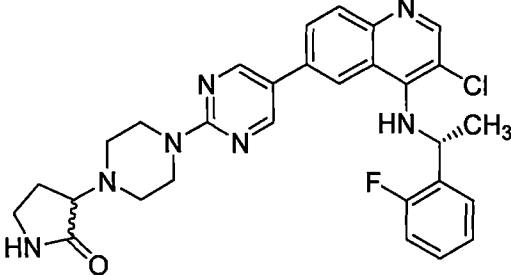
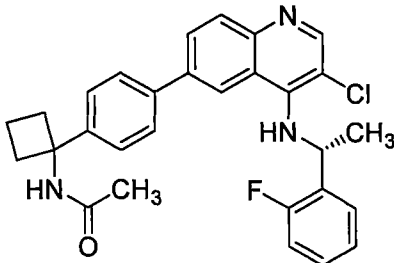
在80℃下攪拌2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例97, 9 mg, 0.021 mmol)、3-氯-1,2-丙二醇(2.65 μl, 0.032 mmol)、100% 乙醇 (0.5 mL)及DIEA (0.011 mL, 0.063 mmol)之混合物隔夜。經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：10-50% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為6.5 mg。LC/MS (M+H): 500.3；LC滯留時間: 1.077分鐘(分析型HPLC方法A)。此化合物為非對映異構混合物。

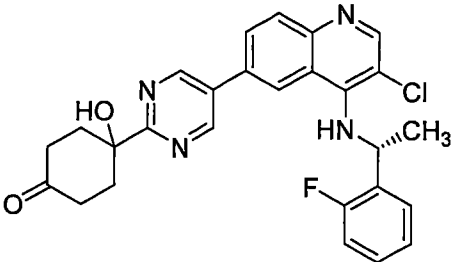
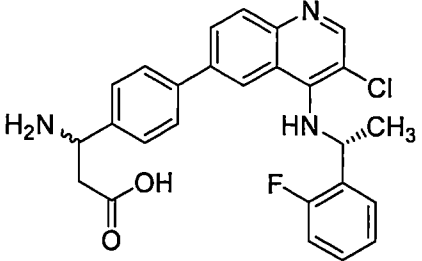
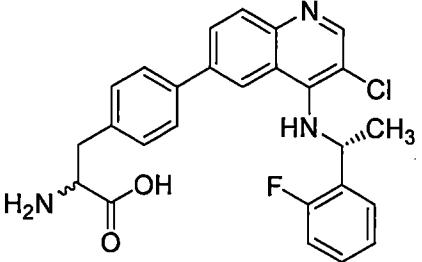
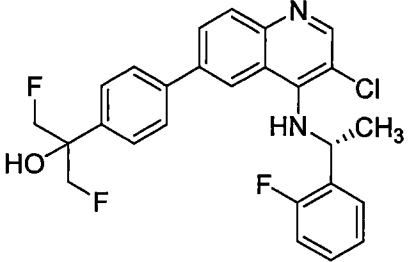
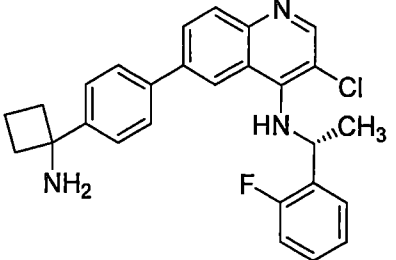
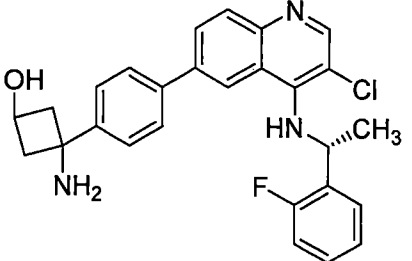
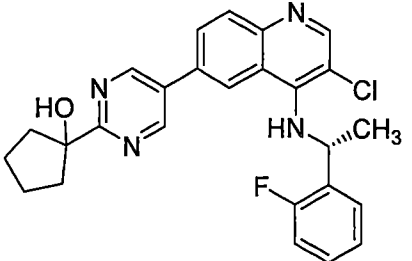
實例107

1-((S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)

109		606.0	2.056	A
110		448.2	1.952	A

以下化合物根據製備中間物I-8中所用之通用程序使用芳基或雜芳基溴中間物製備。

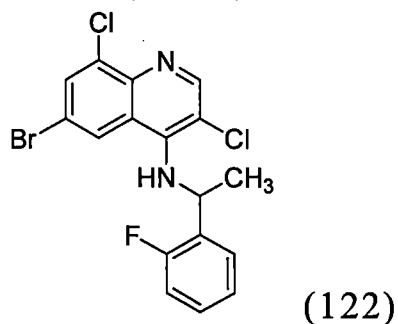
實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分 鐘)	HPLC方 法
111		524.3	2.310	A
112 (非對映異構混合 物)		546.1	0.775	B
113		488.1	2.191	A

114		491.1	1.947	A
115 (非對映異構混合物)		464.2	1.493	A
116 (非對映異構混合物)		464.1	1.516	A
117		473.1	2.030	A
118		446.1	2.322	A
119 (非對映異構混合物)		462.0	1.656	A
120		463.3	2.233	A

121 (非對映異構混合物)		479.1	1.911	A
-------------------	--	-------	-------	---

實例 122

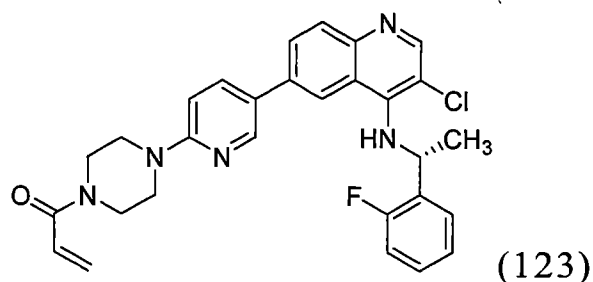
± 6-溴-3,8-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺



在0℃下向6-溴-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(中間物I-57, 3 g, 8.69 mmol)於無水DMF (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N-氯丁二醯亞胺(1.160 g, 8.69 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加N-氯丁二醯亞胺(1.160 g, 8.69 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加N-氯丁二醯亞胺(1.160 g, 8.69 mmol)且在室溫下攪拌混合物1天且濃縮以移除一些DMF。添加1 M NaOH且用Et₂O萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥經合併之Et₂O萃取物且濃縮。急驟層析純化且用Et₂O濕磨固體, 得到6-溴-3,8-二氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(0.8 g, 1.546 mmol, 17.78%產率)。LC/MS (M+H): 414.9; LC滯留時間: 1.325分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 5.34-5.20 (m, 1H), 5.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.69 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

實例123

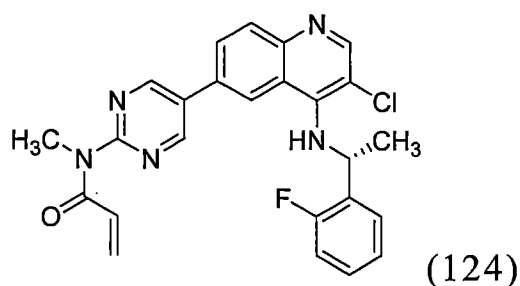
(R)-1-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



在0℃下向(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-4-胺(實例88, 10 mg, 0.022 mmol)及DIEA (10 μ l, 0.057 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加丙烯醯氯(1.924 μ l, 0.024 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘, 隨後濃縮。將殘餘物與DCM混合, 藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液使其呈鹼性且乾燥(Na_2SO_4)。急驟層析純化(4 g矽膠管柱, 用10至100%乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到呈白色固體狀之(R)-1-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(10 mg, 0.019 mmol, 87%產率)。LC/MS ($M+H$): 516.0; LC滯留時間: 0.807分鐘(分析型HPLC方法B); ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 6.73-6.58 (m, 2H), 6.36 (dd, $J=16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 5.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.94-3.60 (m, 8H), 1.70 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實例124

(R)-N-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)-N-甲基丙烯醯胺

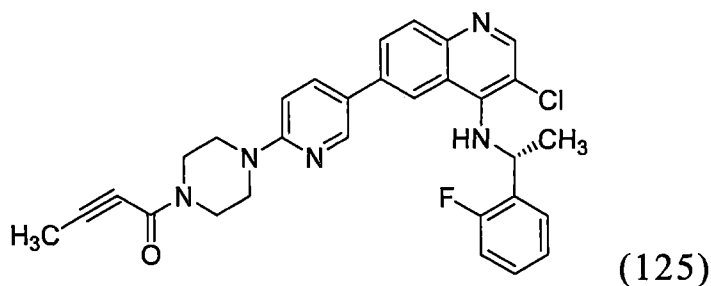


該化合物以類似於實例123之方式以實例17為起始物質合成。

LC/MS (M+H): 462.1 ; LC滯留時間: 0.93分鐘(分析型HPLC方法B)。

實例125

(R)-1-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-炔-1-酮

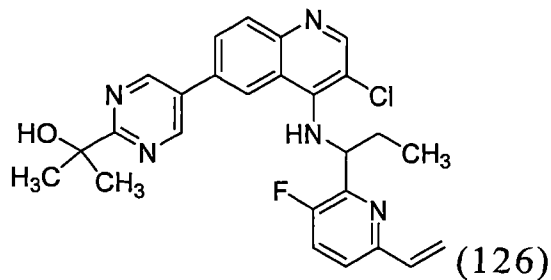


在室溫下攪拌(R)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-4-胺(實例88, 10 mg, 0.022 mmol)、丁-2-炔酸(2.184 mg, 0.026 mmol)、BOP (11.49 mg, 0.026 mmol)、DIEA (0.019 mL, 0.108 mmol)及DMF (0.5 mL)之混合物1小時。經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質: 管柱: XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子; 移動相A: 5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 移動相B: 95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 梯度: 45-90% B, 經22分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘; 流速: 20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為8.4 mg。LC/MS (M+H): 528.3; LC滯留時間: 2.23分鐘(分析型HPLC方法A); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 3.80 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.68 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

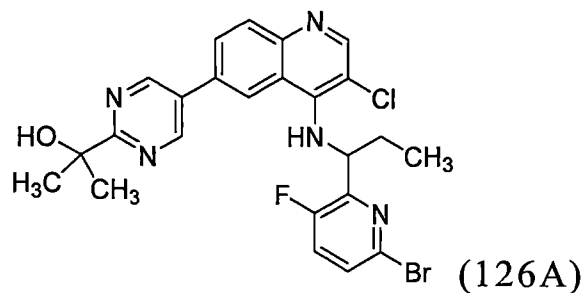
實例126

± 2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-乙基吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶

-2-基)丙-2-醇

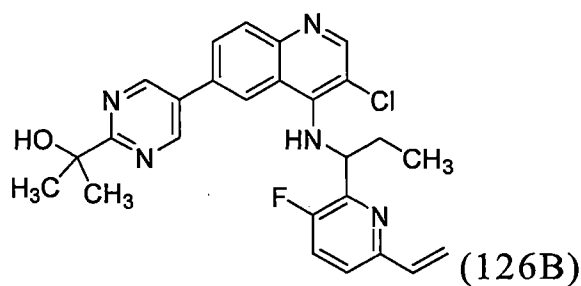


中間物 126A：2-(5-(4-((1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



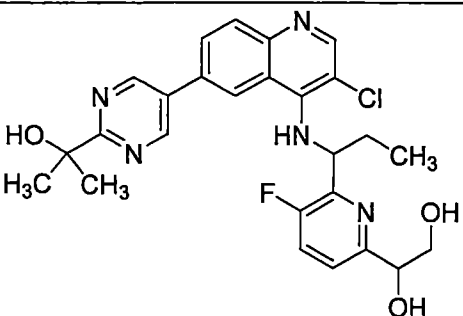
在 140℃ 下在氮氣下攪拌 1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙-1-胺(中間物 I-75, 201 mg, 0.862 mmol)、2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物 I-45, 96 mg, 0.287 mmol)、無水 NMP (0.2 mL) 及 (1R)-(-)-樟腦-10-磺酸(33.4 mg, 0.144 mmol) 之混合物 70 分鐘。冷卻混合物且溶解於 DCM 中且添加少量 MeOH 及 DBU (0.065 mL, 0.431 mmol)。急驟層析純化(12 g 矽膠管柱, 用 10 至 100% 乙酸乙酯之己烷溶液的梯度溶離)得到 2-(5-(4-((1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(137 mg, 0.258 mmol, 90% 產率)。LC/MS (M+H): 530.0; LC 滯留時間: 2.307 分鐘(分析型 HPLC 方法 A); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

中間物 126B：2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-乙基吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

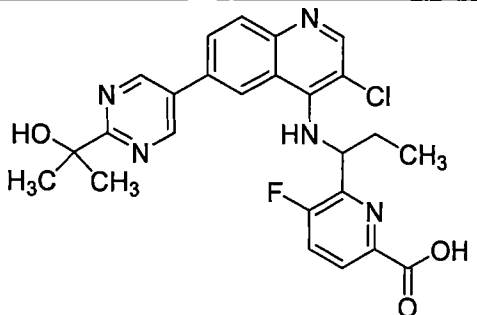


向乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.083 mL, 0.490 mmol)、2-(5-(4-((1-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)丙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(0.13 g, 0.245 mmol)、碳酸鉀(2 M, 0.306 mL, 0.612 mmol)及二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.020 g, 0.024 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物中鼓泡N₂氣體2分鐘。且在100°C下加熱內含物2小時。使用逆相HPLC (Phen Luna 5u 30 × 100 mm (Axia); 20至100%溶劑B之梯度, 經9分鐘; 溶劑A: 10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶劑B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)純化, 濃縮, 用K₂CO₃中和, 且用EtOAc萃取, 得到2-(5-(3-氯-4-((1-(3-氟-6-乙烯基吡啶-2-基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(33 mg, 0.067 mmol, 27.3%產率)。LC/MS (M+H): 478.1; LC滯留時間: 0.963分鐘(分析型HPLC方法B); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.04 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.81 (dd, *J*=17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.46 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

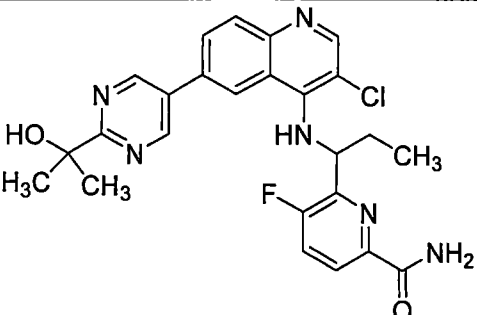
以實例126為起始物質, 根據製備實例397中所用之通用程序製備實例127。

實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
127 (±)		511.9	1.638	A

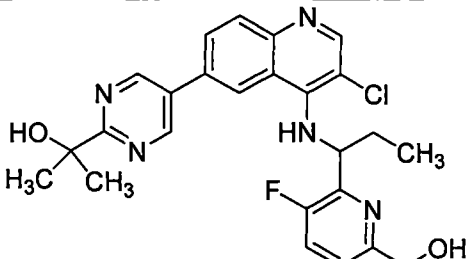
以實例127為起始物質，根據製備實例407中所用之通用程序製備以下化合物。

實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
128 (±)		496.1	0.823	B

以實例128為起始物質，根據製備實例416中所用之通用程序製備以下實例。

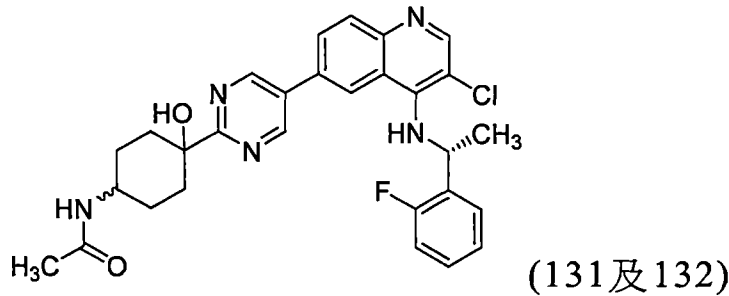
實例編號	結構	所觀察到之 LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
129 (±)		495.1	0.795	B

以實例127為起始物質，以下實例根據製備中間物407A及實例431中所用之通用程序製備。

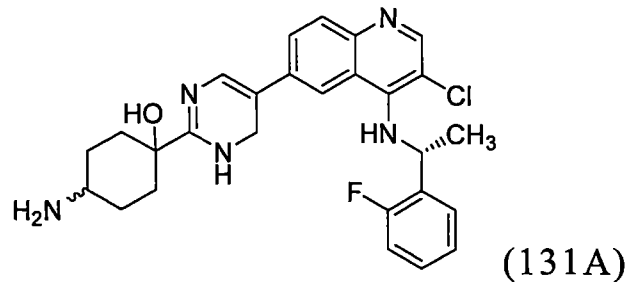
實例編號	結構	所觀察到之 LCMS m/z	HPLC t_R (分鐘)	HPLC方法
130 (±)		482.1	1.766	A

實例131及132

(R)-N-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羥基環己基)乙醯胺



中間物131A：(R)-4-胺基-1-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)環己醇

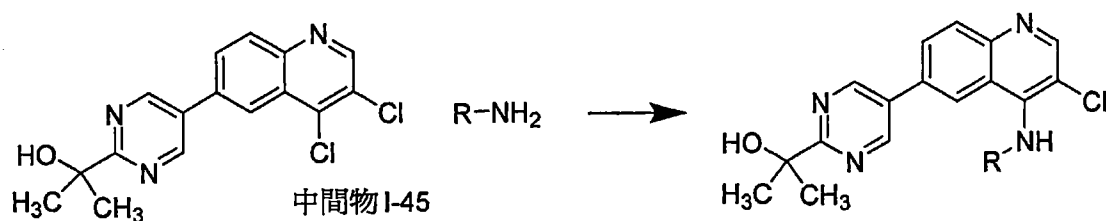


在室溫下，向乙酸銨(204 mg，2.65 mmol)及(R)-4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)-4-羥基環己酮(實例114，65 mg，0.132 mmol)於甲醇(5 mL)及CH₂Cl₂ (1 mL)中之攪拌溶液中添加氰基硼氫化鈉(41.6 mg，0.662 mmol)。攪拌1.5小時後，在真空中濃縮混合物且將殘餘物與EtOAc (2 mL)及水(4 mL)混合。分離水層且用乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。濃縮經合併之有機溶液。將殘餘物與EtOAc (1 mL)及THF (1 mL)混合且用1 M HCl水溶液酸化。隨後添加K₂CO₃以使混合物呈鹼性。隨後乾燥(Na₂SO₄)混合物且在減壓下濃

縮，得到呈固體狀之(R)-4-胺基-1-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)環己醇(70 mg, 0.142 mmol)。LC/MS (M+H): 493.9; LC滯留時間: 0.727分鐘(分析型HPLC方法B)
實例131及132：

將(R)-4-胺基-1-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)環己醇(10 mg, 0.020 mmol)與無水CH₂Cl₂ (0.5 mL)及DIEA (0.053 mL, 0.304 mmol)混合。在室溫下添加乙酸酐(2.87 μ l, 0.030 mmol)。在室溫下攪拌溶液1.5小時。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(4.60 mg, 0.020 mmol)及乙腈(1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。使經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19 $\times$ 200 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：25-65% B，經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。分離到兩種產物。產物之產量為2.0 mg (實例131)及1.5 mg (實例132)。實例131之分析資料：LC/MS (M+H): 534.4; LC滯留時間: 1.789分鐘(分析型HPLC方法A)。實例132之分析資料：LC/MS (M+H): 534.4; LC滯留時間: 1.762分鐘(分析型HPLC方法A)。

表5中之化合物使用下述通用程序合成。



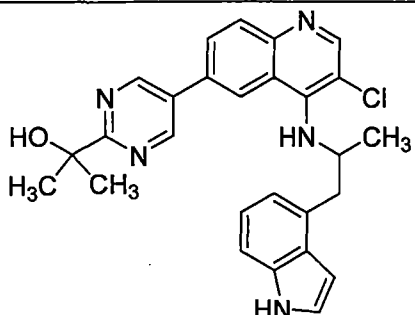
向反應容器中依序添加胺(0.090 mmol)及碳酸銨(0.045 mmol)及2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物I-45, 15 mg, 0.045 mmol)於DMA (200 μ L)中之溶液。將反應混合物脫氣，用N₂吹洗且在

140℃ 下攪拌2小時。藉由LC-MS監測完全轉化後，用DMF (1.8 mL)稀釋反應混合物，過濾且經由製備型HPLC (條件A)純化，得到所要產物。

表5

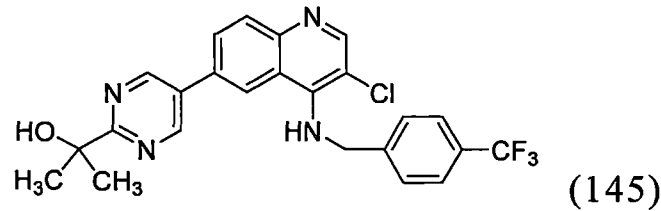
實例編號	結構	所觀察到之MS (M ⁺)	HPLC滯留時間(分鐘)	HPLC方法
133 (±)		422.9	2.02	D
134 (±)		464.9	1.82	E
135 (±)		399.1	1.45	E
136		504.0	1.35	E
137 (±)		517.0	1.64	E

實例編號	結構	所觀察到之MS (M ⁺)	HPLC滯留時間(分鐘)	HPLC方法
138 (±)		514.0	1.68	D
139 (±)		413.9	2.42	D
140 (±)		425.0	1.68	E
141 (±)		500.1		E
142 (±)		521.0	1.92	E
143 (±)		525.1	2.03	D

實例編號	結構	所觀察到之MS (M ⁺)	HPLC滯留時間(分鐘)	HPLC方法
144 (±)		472.3	1.31	D

實例145

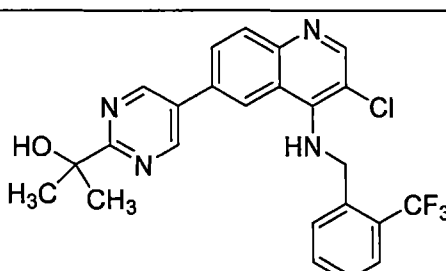
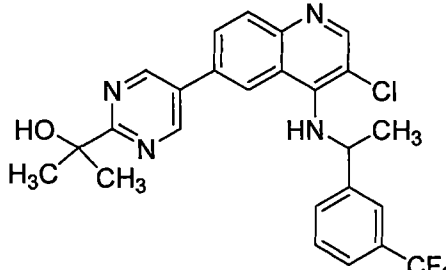
2-(5-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯甲基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

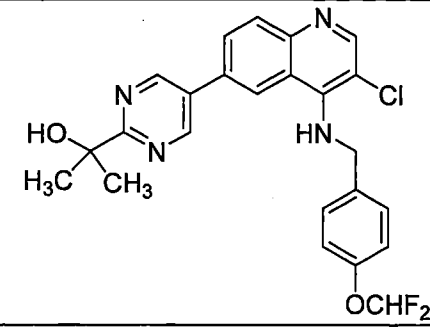
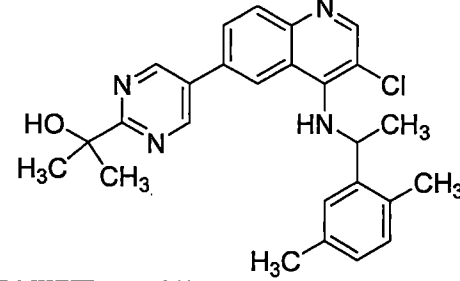
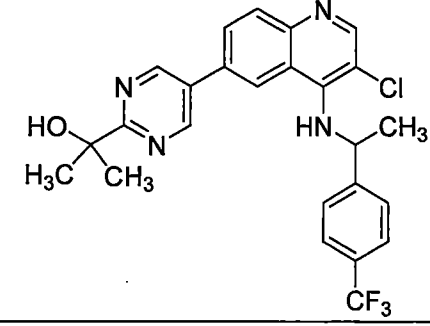
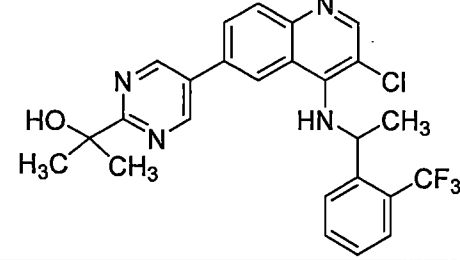
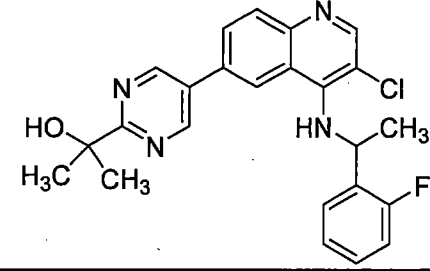
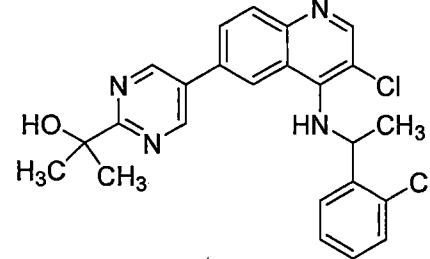


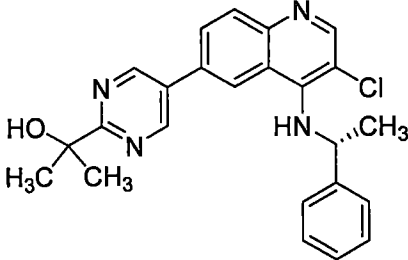
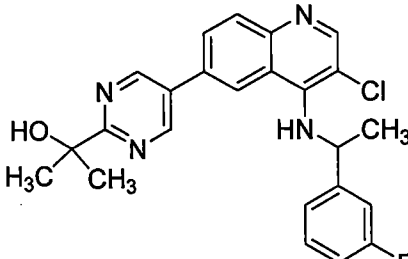
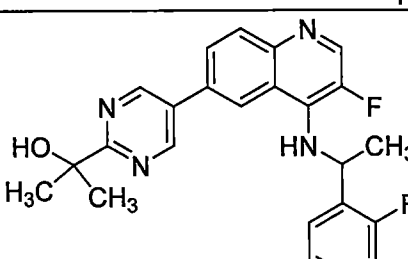
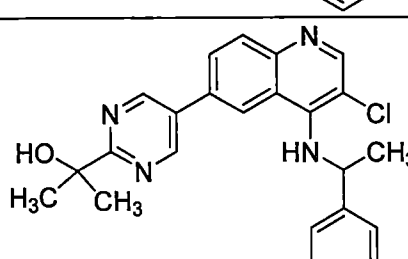
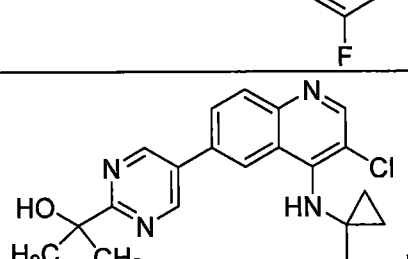
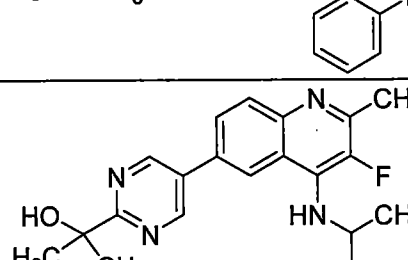
2-(5-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯甲基胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇由中間物I-45及(4-(三氟甲基)苯基)甲胺使用對於實例316所述之程序製備。LCMS *m/z* 473.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.77分鐘(方法C)。

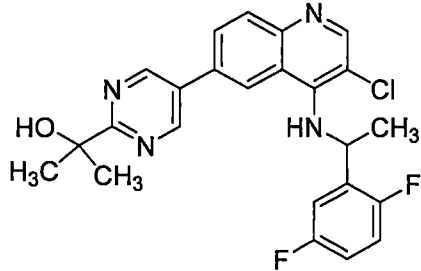
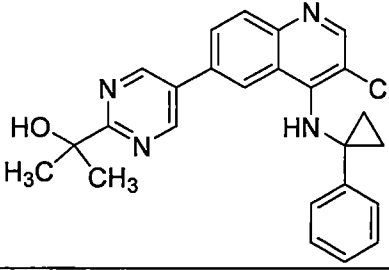
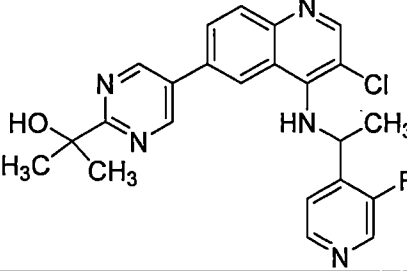
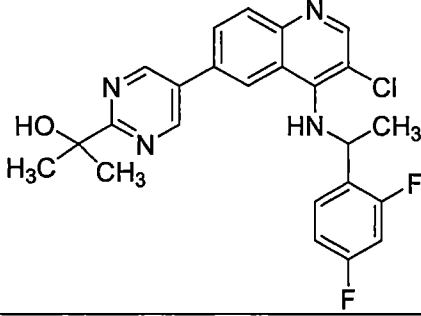
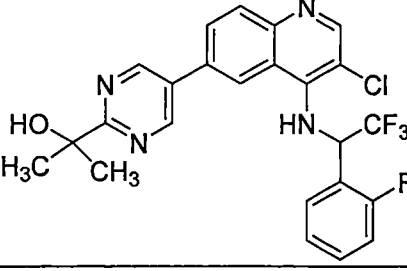
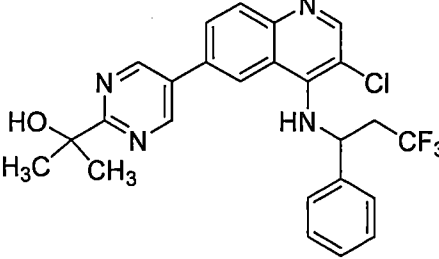
表6中之實例根據用於製備實例145之通用程序製備。

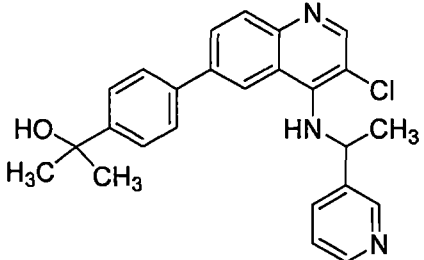
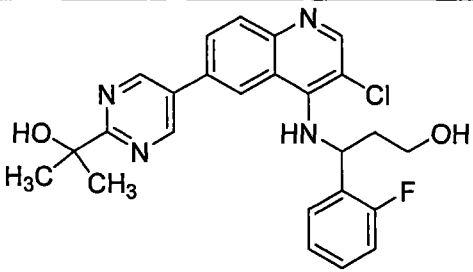
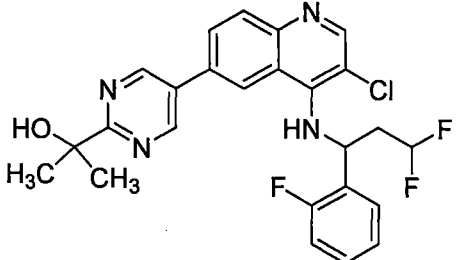
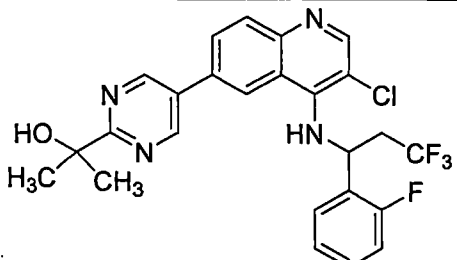
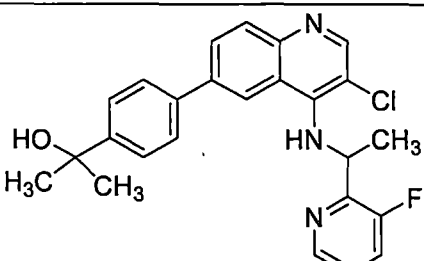
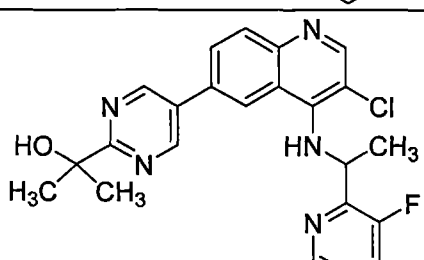
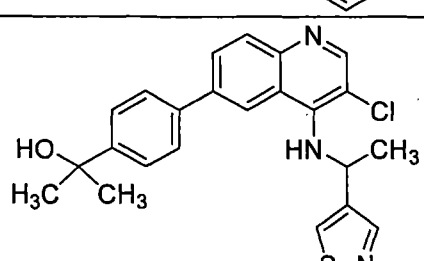
表6

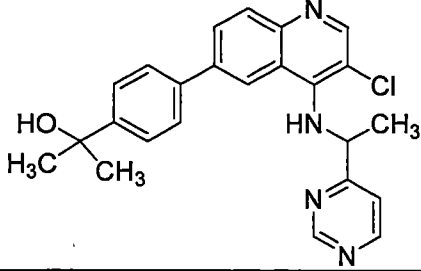
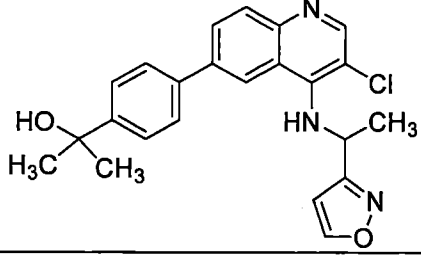
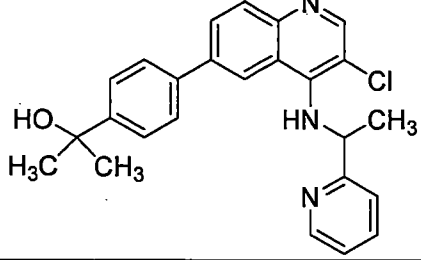
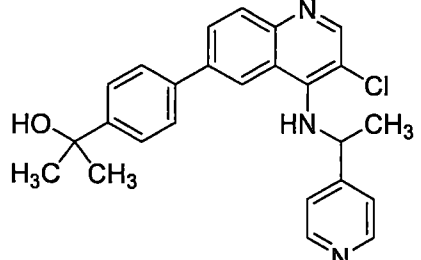
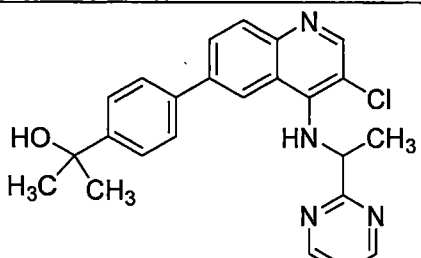
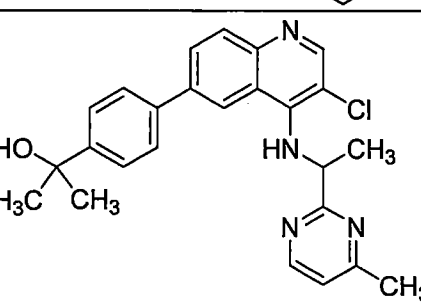
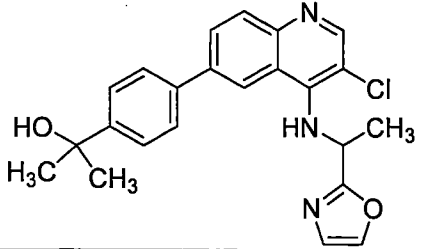
實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
146		473.2 (M+H) ⁺	0.76	C
147 (±)		487.2 (M+H) ⁺	0.79	C

148		471.2 (M+H) ⁺	0.73	C
149 (±)		447.3 (M+H) ⁺	0.79	C
150 (±)		487.2 (M+H) ⁺	0.80	C
151 (±)		487.2 (M+H) ⁺	0.79	C
152 (±)		437.2 (M+H) ⁺	0.74	C
153 (±)		453.1 (M+H) ⁺	0.76	C

154		419.2 (M+H) ⁺	0.72	C
155 (±)		437.2 (M+H) ⁺	0.73	C
156 (±)		421.2 (M+H) ⁺	0.72	C
157 (±)		437.2 (M+H) ⁺	0.73	C
158		449.2 (M+H) ⁺	0.72	C
159 (±)		435.2 (M+H) ⁺	0.75	C

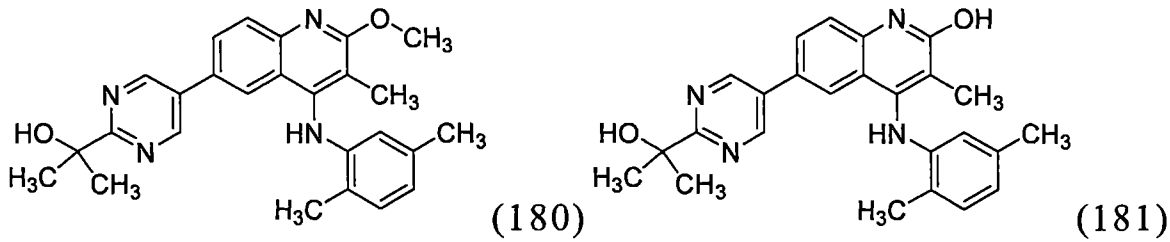
160 (±)		455.1 (M+H) ⁺	0.75	C
161		431.1 (M+H) ⁺	0.70	C
162 (±)		438.2 (M+H) ⁺	0.62	C
163 (±)		455.2 (M+H) ⁺	0.75	C
164 (±)		491.2 (M+H) ⁺	0.92	C
165 (±)		487.2 (M+H) ⁺	0.77	C

166 (±)		418.2 (M+H) ⁺	0.57	C
167 (±)		467.2 (M+H) ⁺	0.67	C
168 (±)		487.1 (M+H) ⁺	0.77	C
169 (±)		505.2 (M+H) ⁺	0.81	C
170 (±)		436.1 (M+H) ⁺	0.76	C
171 (±)		438.1 (M+H) ⁺	0.69	C
172 (±)		424.0 (M+H) ⁺	0.70	C

173 (±)		418.9 (M+H) ⁺	0.65	C
174 (±)		408.1 (M+H) ⁺	0.69	C
175 (±)		418.1 (M+H) ⁺	0.70	C
176 (±)		418.1 (M+H) ⁺	0.57	C
177 (±)		419.1 (M+H) ⁺	0.69	C
178 (±)		433.1 (M+H) ⁺	0.72	C
179 (±)		408.1 (M+H) ⁺	0.68	C

實例180及181

2-(5-(4-(2,5-二甲基苯基胺基)-2-甲氧基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(180)及4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-3-甲基喹啉-2-醇(181)



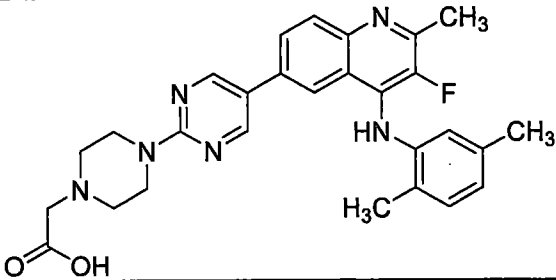
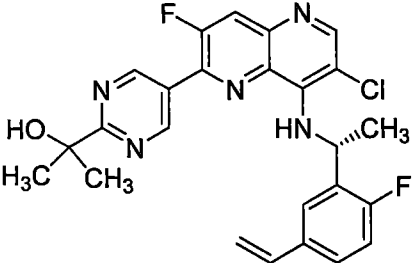
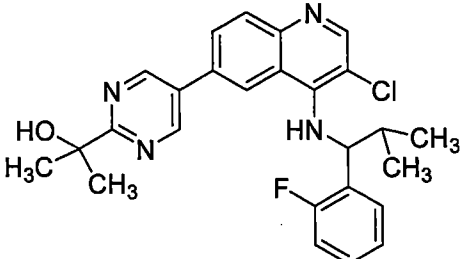
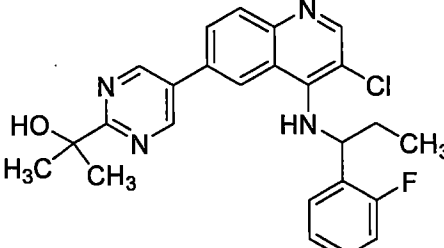
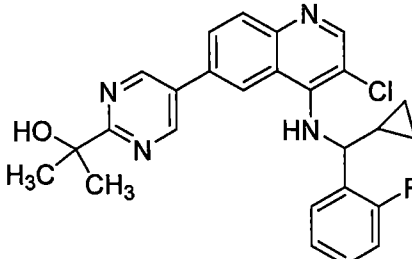
向2,5-二甲基苯胺(7.8 mg, 0.064 mmol, 1.1 eq.)、中間物I-46 (20 mg, 0.058 mmol)及第三丁醇鈉(14.0 mg, 0.145 mmol, 2.5 eq.)於無水二噁烷(0.2 mL)中之混合物中鼓泡N₂氣體2分鐘。將雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(3.0 mg, 5.8 μmol, 0.1 eq.)添加至混合物中。使N₂氣體鼓泡通過反應混合物2分鐘且在130°C下在N₂下攪拌20小時。冷卻至室溫後，經由製備型LC/MS (條件A：梯度：30-100% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化反應混合物。主要產物(實例180)之分析資料：分離到2-(5-(4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-2-甲氧基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(8.8 mg, 0.020 mmol, 35%產率)。LCMS *m/z* 429.3 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.99分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。次要產物(實例181)4-((2,5-二甲基苯基)胺基)-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-3-甲基喹啉-2-醇之分析資料。產量：(1.5 mg, 3.6 μmol, 6.2%產率)。LCMS *m/z* 415.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.86分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=7.6

Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

表7中之實例根據用於製備實例180之通用程序製備。

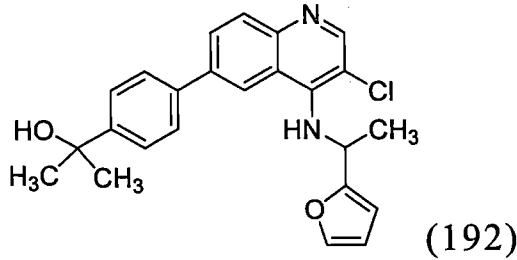
表7

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC方法
182		501.2 (M+H) ⁺	0.82	C
183		417.3 (M+H) ⁺	0.74	C
184		413.3 (M+H) ⁺	0.75	C
185		501.3 (M+H) ⁺	0.83	C
186		415.2 (M+H) ⁺	0.74	C

187		501.3 (M+H) ⁺	0.66	C
188	 同對掌性物	482.3 (M+H) ⁺	0.93	C
189		465.2 (M+H) ⁺	0.81	C
190 (±)		451.2 (M+H) ⁺	0.77	C
191 (±)		462.9 (M+H) ⁺	0.77	C

實例192：

± 2-(4-(3-氯-4-((1-(呋喃-2-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇



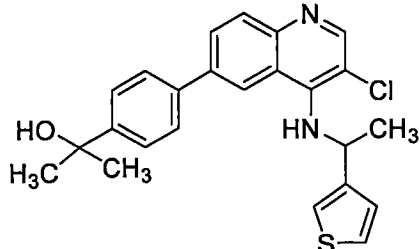
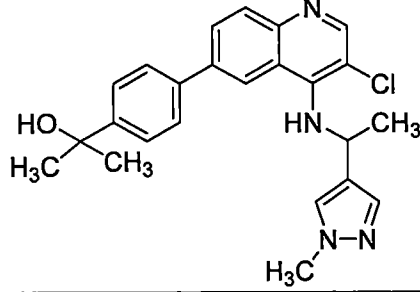
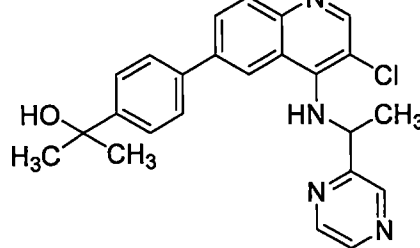
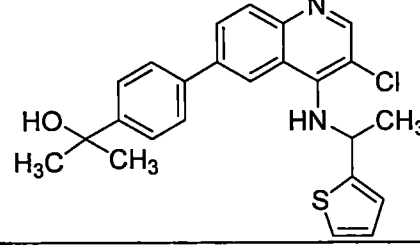
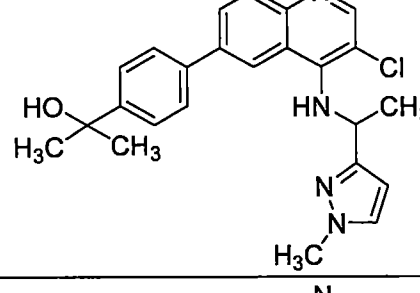
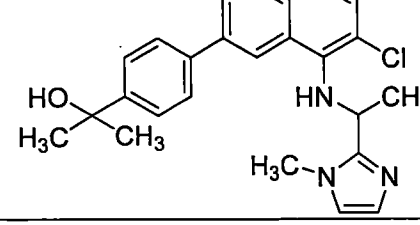
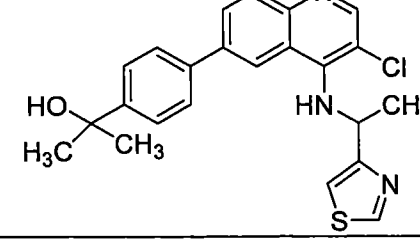
用N₂氣體鼓泡1-(呋喃-2-基)乙胺(10 mg，0.090 mmol，1.0 eq.)、

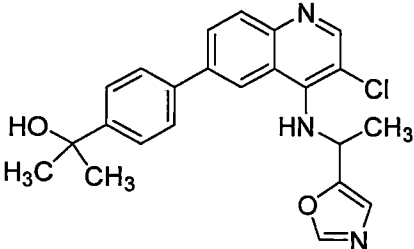
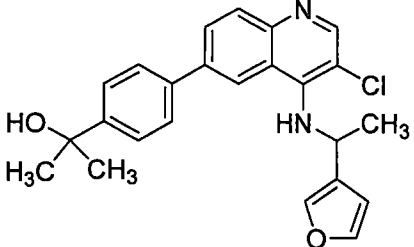
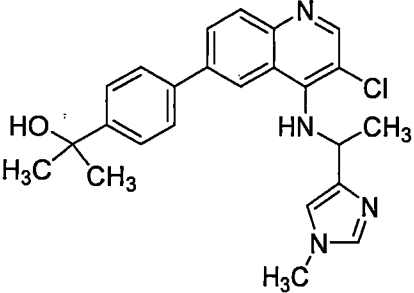
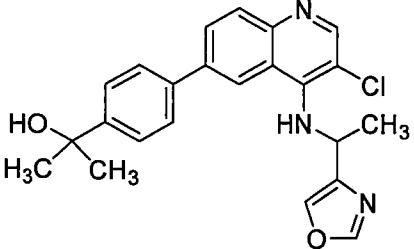
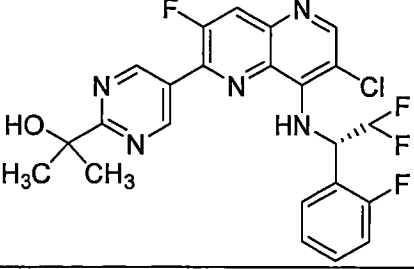
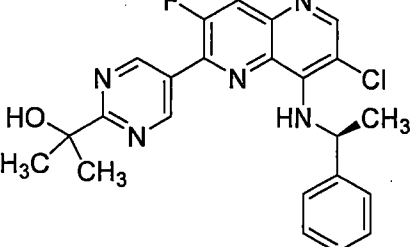
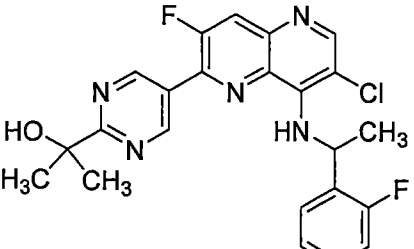
中間物I-47 (30 mg, 0.090 mmol, 1.0 eq.)、第三丁醇鈉(17.4 mg, 0.181 mmol, 2.0 eq.)、Pd₂(dba)₃ (8.3 mg, 9.0 μmol, 0.1 eq.)、外消旋BINAP (11.2 mg, 0.018 mmol, 0.2 eq.)及無水1,4-二噁烷(1.0 mL)之混合物2分鐘。在100℃下在N₂下攪拌反應混合物1小時。冷卻至室溫後，經由製備型LC/MS (條件A：梯度：40-80% B，經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化反應混合物。分離到2-(5-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯甲基胺基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇 (11.2 mg, 0.027 mmol, 29.9%產率)。LCMS *m/z* 407.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.76分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64-8.45 (m, 2H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.41-6.32 (m, 1H), 6.28 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.50-5.32 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H)。

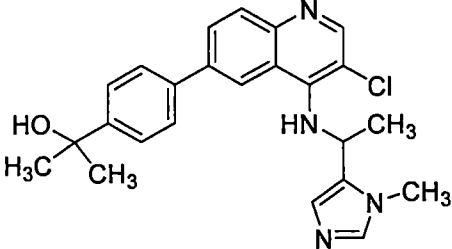
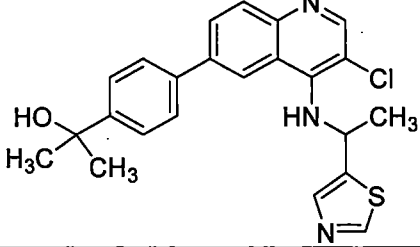
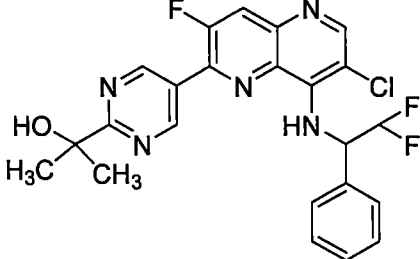
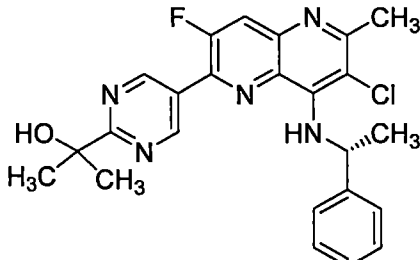
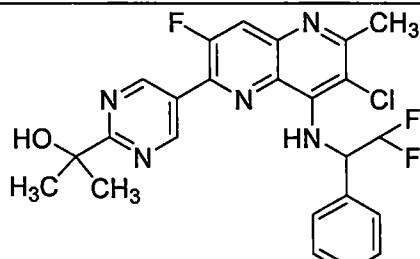
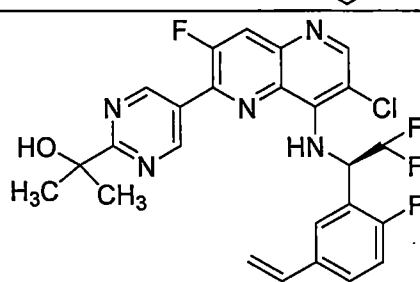
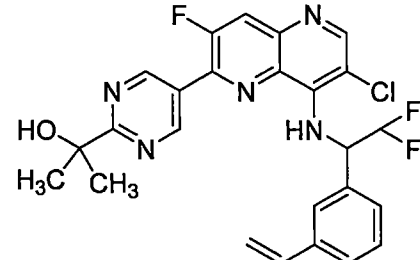
表8中之實例根據用於製備實例47之通用程序或類似程序製備。

表 8

實例編號	結構	所觀察到之LCMS <i>m/z</i>	HPLC <i>t_R</i> (分鐘)	HPLC 方法
193		438.1 (M+H) ⁺	0.83	C
194 (±)		424.0 (M+H) ⁺	0.71	C
195 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.67	C

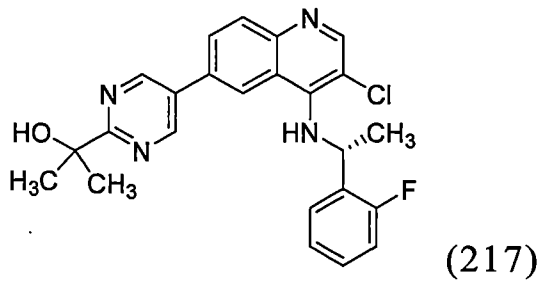
196 (±)		423.1 (M+H) ⁺	0.78	C
197 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.66	C
198 (±)		419.1 (M+H) ⁺	0.68	C
199 (±)		423.0 (M+H) ⁺	0.78	C
200 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.69	C
201 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.60	C
202 (±)		424.0 (M+H) ⁺	0.71	C

203 (±)		408.0 (M+H) ⁺	0.67	C
204 (±)		406.9 (M+H) ⁺	0.73	C
205 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.57	C
206 (±)		408.0 (M+H) ⁺	0.67	C
207		492.1 (M+H) ⁺	0.96	C
208		438.1 (M+H) ⁺	0.83	C
209 (±)		456.1 (M+H) ⁺	0.86	C

210 (±)		421.1 (M+H) ⁺	0.57	C
211 (±)		424.0 (M+H) ⁺	0.67	C
212 (±)		474.1 (M+H) ⁺	0.92	C
213		452.1 (M+H) ⁺	0.77	C
214 (±)		488.1 (M+H) ⁺	0.83	C
215		518.1 (M+H) ⁺	1.01	C
216 (±)		500.1 (M+H) ⁺	0.98	C

實例217

(R)-2-(5-(3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基氨基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇

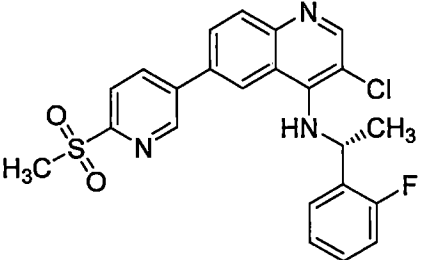
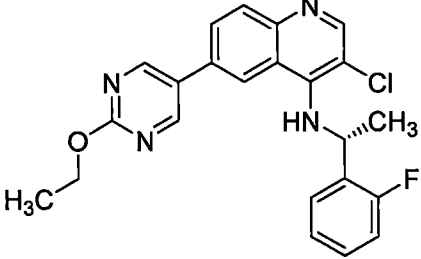
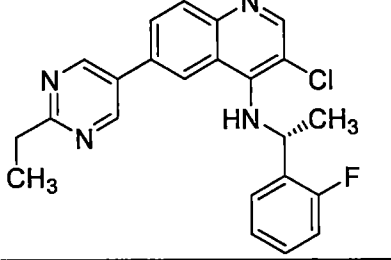
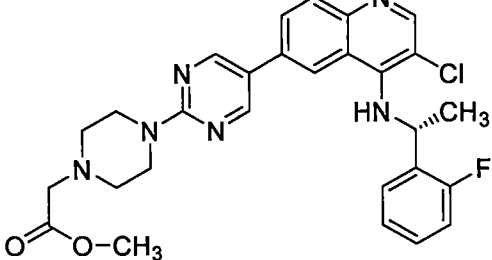
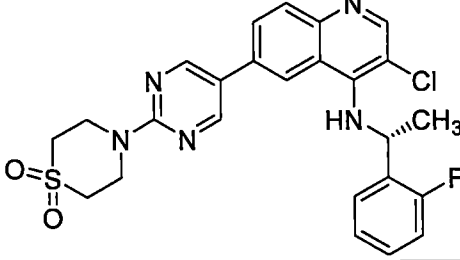
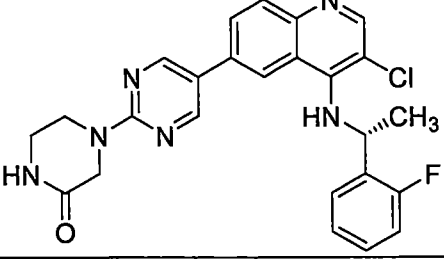
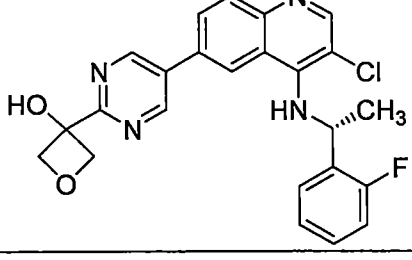


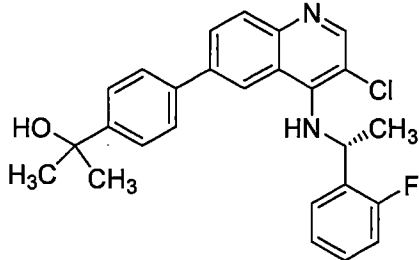
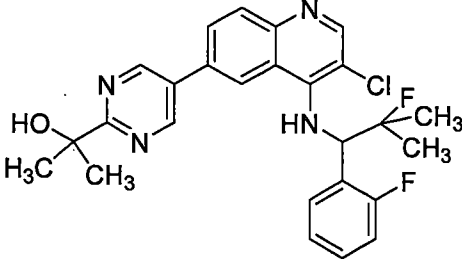
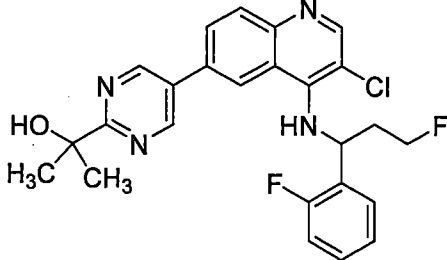
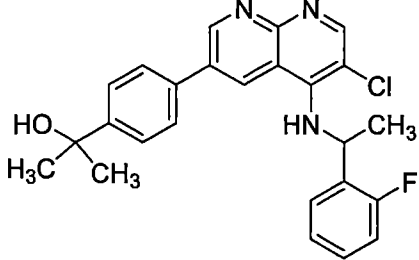
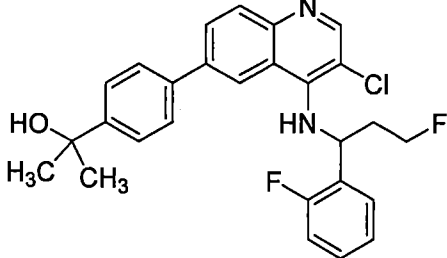
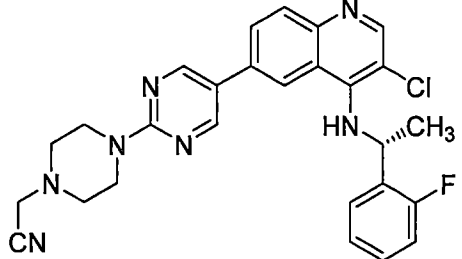
(R)-2-(5-(3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基氨基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇由中間物I-58使用類似於合成中間物I-45之程序製備。LCMS m/z 437.1 (M+H)⁺，HPLC t_R 0.73分鐘(方法C)。

表9中之實例根據用於製備實例217之通用程序製備。

表9

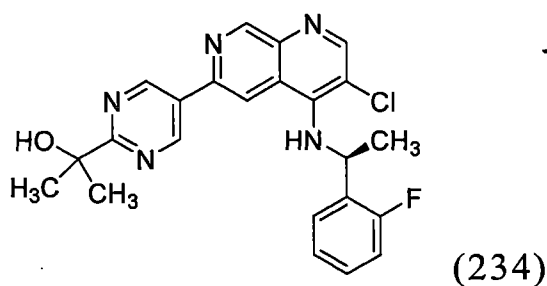
實例編號	結構	所觀察到之LCMS m/z	HPLC t_R (分鐘)	HPLC方法
218 (±)		451.2 (M+H) ⁺	0.75	C
219		464.2 (M+H) ⁺	0.78	C
220		407.2 (M+H) ⁺	0.73	C

221		456.2 (M+H) ⁺	0.72	C
222		423.2 (M+H) ⁺	0.79	C
223		407.2 (M+H) ⁺	0.76	C
224		535.2 (M+H) ⁺	0.67	C
225		512.2 (M+H) ⁺	0.74	C
226		477.2 (M+H) ⁺	0.68	C
227		451.2 (M+H) ⁺	0.67	C

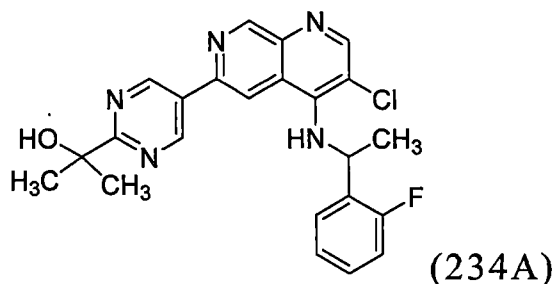
228		435.2 (M+H) ⁺	0.79	C
229 (±)		483.2 (M+H) ⁺	0.80	C
230 (±)		469.2 (M+H) ⁺	0.74	C
231 (±)		436.2 (M+H) ⁺	0.76	C
232 (±)		467.1 (M+H) ⁺	0.79	C
233		502.1 (M+H) ⁺	0.75	C

實例 234

(S)-2-(5-(3-氯-4-(1-(2-氟苯基)乙基胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物234A：± 2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



將中間物I-60 (30 mg, 0.067 mmol)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(19 mg, 0.073 mmol, 1.1 eq.)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(3.3 mg, 4.0 μmol, 0.15 eq.)溶解於DMF (1 mL)中。隨後，添加2 M碳酸鈉溶液(0.033 mL, 0.067 mmol, 1.0 eq.)。使氮氣鼓泡5分鐘且在90℃下加熱反應混合物30分鐘。冷卻至室溫後，用DCM (3 mL)稀釋反應混合物且藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~50%之梯度)純化，得到2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(19 mg, 43 μmol, 65%產率)。LCMS *m/z* 438.2 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0.90分鐘(方法C)。

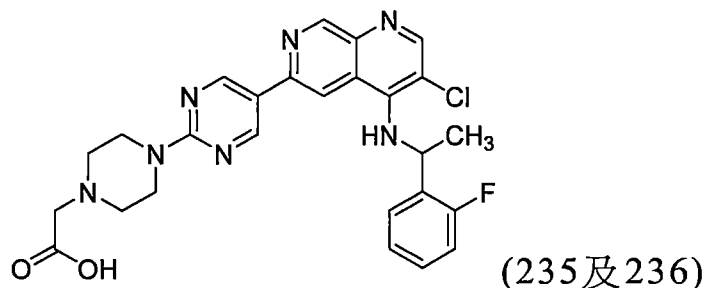
實例234：

使外消旋2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 (19 mg, 0.067 mmol)進行製備型SFC (30 × 250 mm 5 μm OJ-H管柱, 20/80 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相, 150 mL/min流速, 35℃, 100巴, UV 254 nm)。 (S)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇為第一溶離對映異構體(7.0 mg, 0.015 mmol, 37%產率)。如所示暫時指定絕對立體化

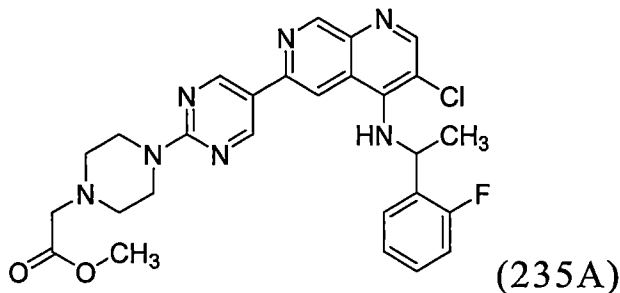
學。LCMS m/z 438.2 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.90分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.00-5.79 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 1.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例235及236

(R)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸及(S)-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(對映異構體)

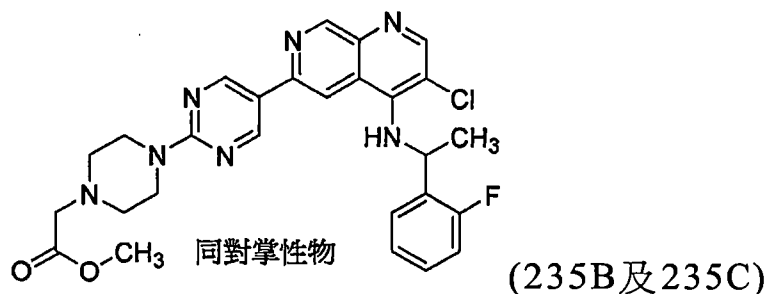


中間物235A：2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯由中間物I-60及中間物I-34 藉由使用關於中間物234A之相同方法製備。LCMS m/z 536.2 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.76分鐘(方法C)。

中間物235B及235C：甲基-2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸酯(對映異構體)



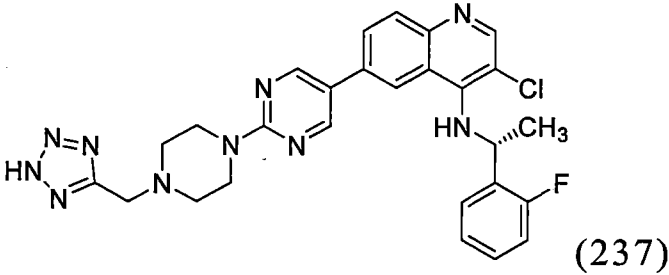
藉由製備型SFC (30 × 250 mm 5 μm OJ-H管柱，30/70 MeOH/含0.1% NH₄OH之CO₂移動相，150 mL/min流速，35℃，100巴，UV 300 nm)將外消旋2-(4-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-1,7-噻啶-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(30 mg，0.056 mmol)分離成其同對掌性組分。峰1及2之分析資料如下。峰1：(11 mg，0.020 mmol，37%產率)。LCMS *m/z* 536.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.76分鐘(方法C)。峰2：(11 mg，0.020 mmol，37%產率)。LCMS *m/z* 536.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.76分鐘(方法C)。峰1及峰2之絕對立體化學未測定。

實例235及236：

向峰2 (中間物235C)(10 mg，0.019 mmol)於MeOH (0.1 mL)及THF (0.2 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鈉溶液(0.037 mL，0.037 mmol，2.0 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用MeOH (2 mL)稀釋反應混合物且經由製備型LC/MS (條件A：梯度：15-100% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持2分鐘)純化。(8 mg，0.015 mmol，81%產率)。LCMS *m/z* 522.2 (M+H)⁺；HPLC *t_R* 0.73分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.00-5.80 (m, 1H), 3.90 (br. s., 4H), 3.26 (s, 2H), 2.71 (br. s., 4H), 1.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。使峰1經受與以上峰2相同之反應條件。LCMS *m/z* 522.2 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.73分鐘(方法C)。實例235及236之絕對立體化學未測定。

實例237

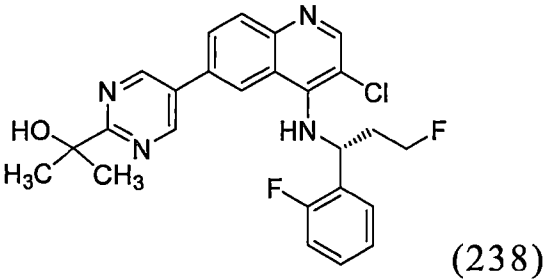
(R)-6-(2-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺



根據用於製備實例412之通用方法製備(R)-6-(2-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺。
LCMS m/z 545.1 ($M+H$)⁺；HPLC t_R 0.64分鐘(方法A)。

實例238

(R)-2-(5-(3-氯-4-((3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

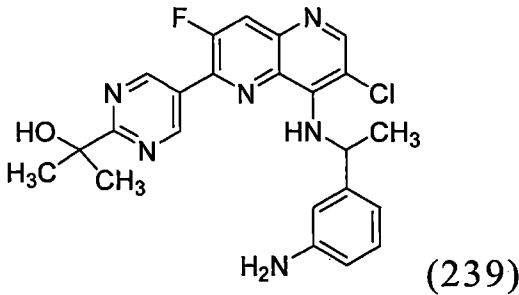


藉由製備型SFC (30 × 250 mm 5 μm OJ-H管柱，15/85 MeOH/含 0.1% NH₄OH之CO₂移動相，160 mL/min流速，35 °C，100巴，UV 254 nm)分離實例230 (100 mg，0.213 mmol)。(R)-2-(5-(3-氯-4-((3-氟-1-(2-氟苯基)丙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇為第二溶離對映異構體(40.0 mg，0.092 mmol，40%產率)。LCMS m/z 469.2 ($M+H$)⁺，HPLC t_R 0.74分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.09 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.91-5.74 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.91-4.44 (m, 2H), 2.58 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.34-2.10 (m, 1H),

1.58 (s, 6H)。如所示暫時指定絕對立體化學。

實例239

± 2-(5-(8-((1-(3-胺基苯基)乙基)胺基)-7-氯-3-氟-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



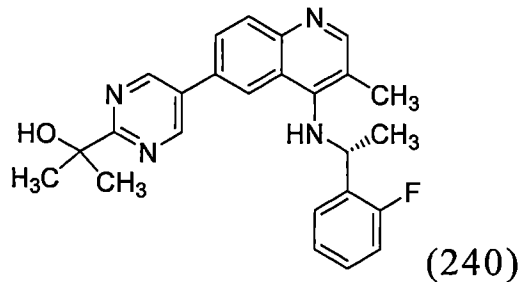
向(3-(1-胺基乙基)苯基)胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 0.093 mmol, 1.1 eq.)、2-(5-(7,8-二氯-3-氟-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物 I-55, 30 mg, 0.085 mmol)、第三丁醇鈉(16.3 mg, 0.170 mmol, 2.0 eq.)、Pd₂(dba)₃ (7.78 mg, 8.49 μmol, 0.1 eq.)、外消旋BINAP (10.58 mg, 0.017 mmol, 0.2 eq.)於無水1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物中鼓泡 N₂ 2分鐘。在100°C下在N₂下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用DCM (3 mL)稀釋反應混合物且藉由矽膠管柱層析(12 g)用EtOAc-己烷溶離(0~100%之梯度)純化，得到(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啉-4-基)胺基)乙基)苯基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS *m/z* 553.1 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.90分鐘(方法C)。

在室溫下向(3-(1-((3-氯-7-氟-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-1,5-噻啉-4-基)胺基)乙基)苯基)胺基甲酸第三丁酯之DCM溶液(2 mL)中添加TFA (0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(12 g)用MeOH-DCM溶離(0~10%之梯度)純化殘餘物，得到2-(5-(8-((1-(3-胺基苯基)乙基)胺基)-7-氯-3-氟-1,5-噻啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(12 mg, 0.026 mmol, 31%產率)。LCMS *m/z* 453.0 (M+H)⁺，HPLC *t_R* 0.61分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 7.09 (br. s., 1H),

6.91 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.57-6.46 (m, 2H), 6.38 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 1.61 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實例240

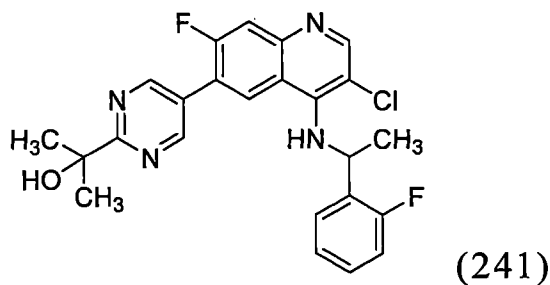
(R)-2-(5-(4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在氮氣下向實例217 (20 mg, 0.046 mmol)於甲苯(2 mL)及水(0.1 mL)溶劑混合物中之溶液中添加甲基酮酸(6.9 mg, 0.11 mmol, 2.5 eq.)、三環己基磷之甲苯溶液(25.7 mg, 20 wt%, 0.018 mmol, 0.4 eq.)、磷酸三鉀(29.2 mg, 0.137 mmol, 3.0 eq.)及乙酸鈣(II)(2.0 mg, 9.2 μ mol, 0.2 eq.)。在100°C下加熱16小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物以移除固體。在真空下濃縮濾液。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：30-70% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化殘餘物，得到(R)-2-(5-(4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(7.1 mg, 0.016 mmol, 36%產率)。LCMS m/z 417.2 ($M+H$)⁺，HPLC t_R 0.73分鐘(方法C)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例241

2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(同對掌性物)

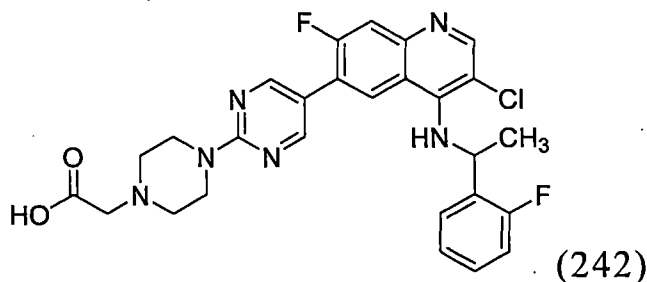


(241)

在60℃下，在氮氣下，於密封小瓶中攪拌2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(5.31 mg, 0.020 mmol)、6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(來自中間物I-43之峰4, 8.0 mg, 0.020 mmol)及2.0 M磷酸三鉀(0.030 mL, 0.060 mmol)及二氯化1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵鈮(0.656 mg, 1.006 μmol)於二噁烷(1.0 mL)中之混合物3小時。用EtOAc (2 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。經由製備型LC/MS使用條件B純化粗物質。產生2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(6.60 mg, 0.014 mmol, 68.5%產率)。LC/MS (M+H): 455; LC滯留時間: 0.80分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 2H), 8.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 1.66 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實例242

2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(同對掌性物)



(242)

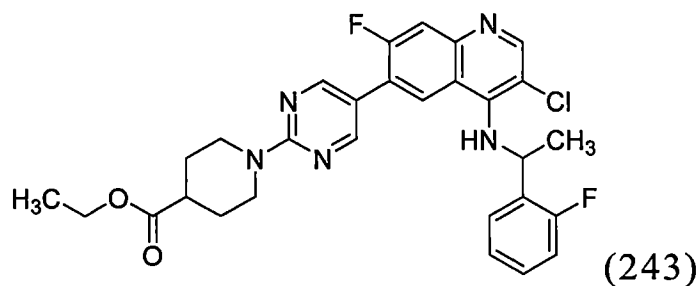
在室溫下，在氮氣下，於密封小瓶中攪拌2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(30.1 mg, 0.083 mmol)、6-溴-3-氯-7-氟-N-(1-(2-氟苯基)乙基)喹啉-4-胺(來自中間物I-43之峰4, 33 mg, 0.083 mmol)及2.0 M磷酸三鉀(0.124 mL, 0.249 mmol)及二氯化1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵鈮(2.70 mg, 4.15 μ mol)於二噁烷(1.0 mL)中之混合物18小時。用EtOAc (2 mL)稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮, 得到呈白色泡沫狀之粗2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(42 mg, 0.072 mmol, 87%產率)。

在50°C下攪拌2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯及2.0 M氫氧化鋰水溶液(0.207 mL, 0.415 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液2小時。將1.0 M HCl水溶液(0.498 mL, 0.498 mmol)添加至混合物中且隨後濃縮。經由製備型LC/MS使用條件B純化粗物質。用乙腈/H₂O (1:1, 10 mL)凍乾純產物, 得到呈白色粉末狀之2-(4-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(35 mg, 0.062 mmol, 74.3%產率)。LC/MS (M+H): 539; LC滯留時間: 0.63分鐘(分析型HPLC方法C)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 8.37-8.29 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.26-7.09 (m, 2H), 6.01-5.91 (m, 1H), 4.39-4.16 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.52 (br. s., 4H), 1.81 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

實例243

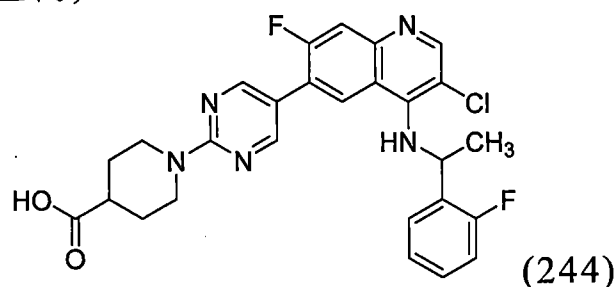
乙基-1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸酯(同對掌性物)



實例243遵循中間物242A中所述之程序使用中間物I-36及中間物I-43 (峰4)製備。LC/MS (M+H): 552 ; LC滯留時間: 0.87分鐘(分析型HPLC方法C) ; ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.18-7.03 (m, 2H), 5.46-5.34 (m, 1H), 5.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J=13.5, 3.5$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.18 (ddd, $J=13.6, 11.3, 2.9$ Hz, 2H), 2.65 (tt, $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H)。

實例244

1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(同對掌性物)

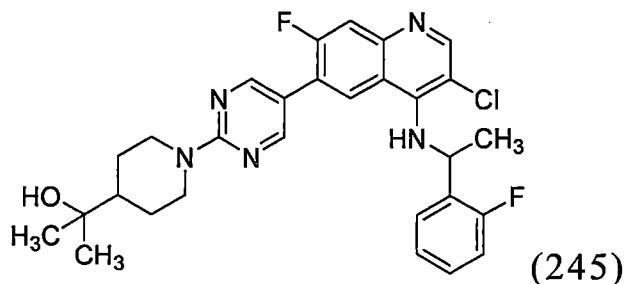


實例244遵循實例242中所述之程序藉由使用1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(實例243)製備。LC/MS (M+H): 524 ; LC滯留時間: 0.75分鐘(分析型HPLC方法C) ; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.80 (t,

$J=7.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.60 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.59-1.45 (m, 2H)。

實例245

2-(1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(同對掌性物)

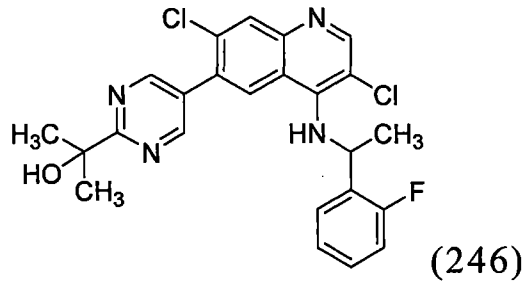


向1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(實例243, 10 mg, 0.018 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加1.0 M溴化甲基鎂之THF溶液(0.091 mL, 0.091 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。添加10%氯化銨溶液(5.0 mL)且用EtOAc (2×5.0 mL)萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層且濃縮。經由製備型LC/MS使用條件B純化粗物質, 得到2-(1-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(7.70 mg, 0.014 mmol, 75%產率)。LC/MS (M+H): 538; LC滯留時間: 0.80分鐘(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 2H), 8.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 4.86 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.06 (s, 6H)。

實例246

(±) 2-(5-(3-氯-7-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)

丙-2-醇

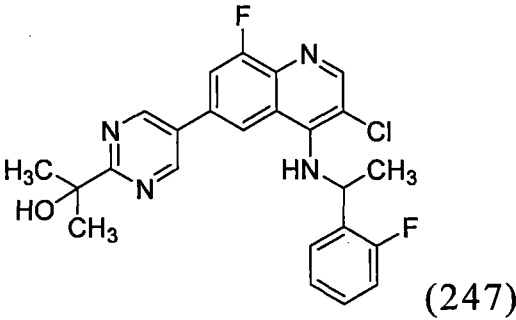


實例246遵循實例241中所述之程序以中間物I-85 (峰1)為起始物質製備。LC/MS (M+H): 471 ; LC滯留時間: 0.83分鐘(分析型HPLC方法C) ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.83 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.66-1.51 (m, 9H)。

實例247

(±) 2-(5-(3-氯-8-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)

丙-2-醇

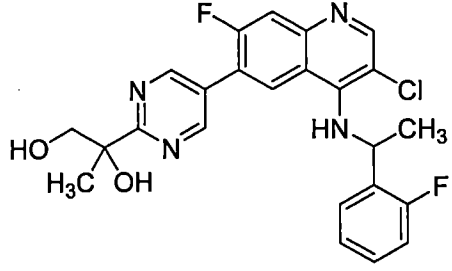
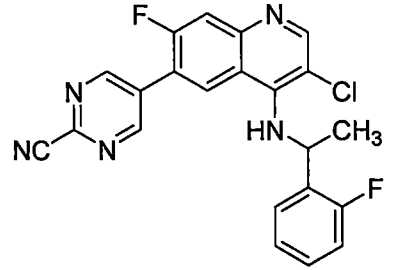
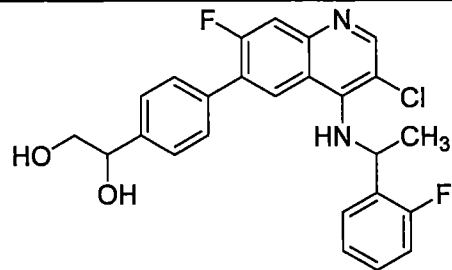
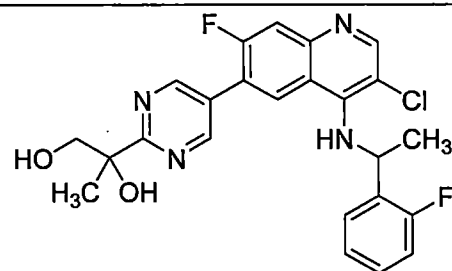
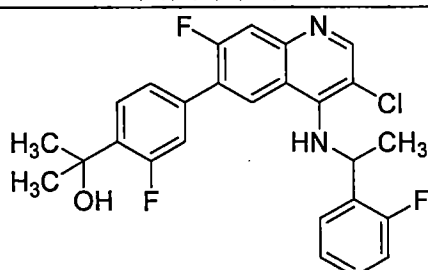
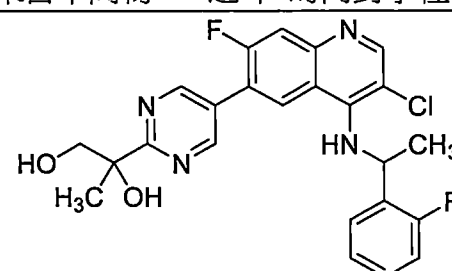


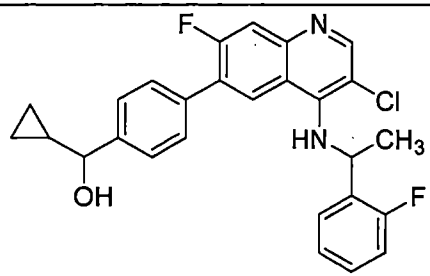
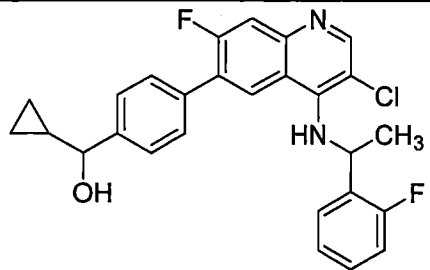
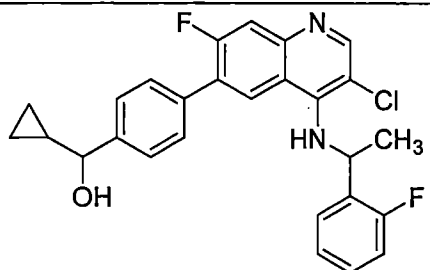
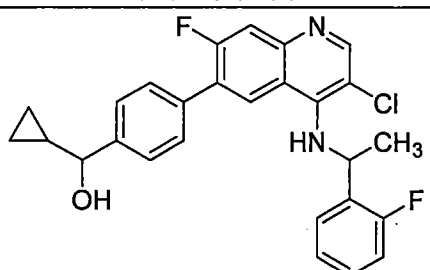
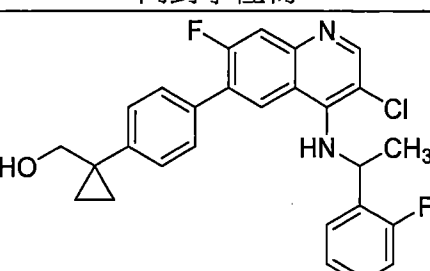
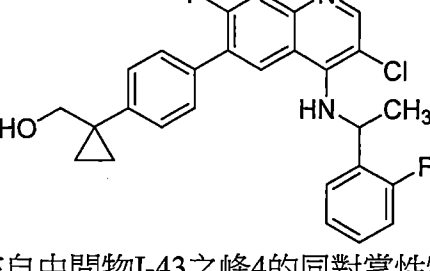
實例247遵循實例241中所述之程序以中間物I-84為起始物質製備。LC/MS (M+H): 455 ; LC滯留時間: 0.81分鐘(分析型HPLC方法C) ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 2H), 8.60-8.43 (m, 2H), 8.07 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

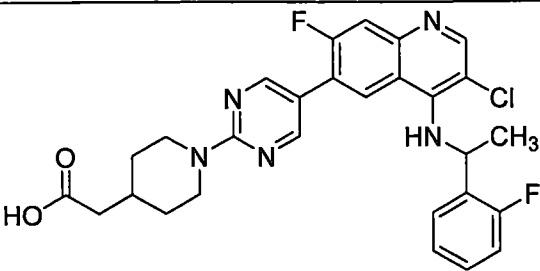
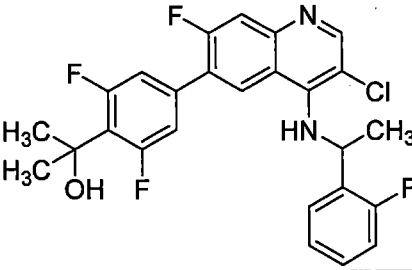
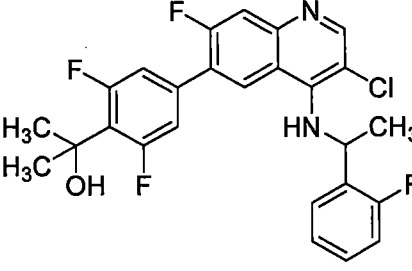
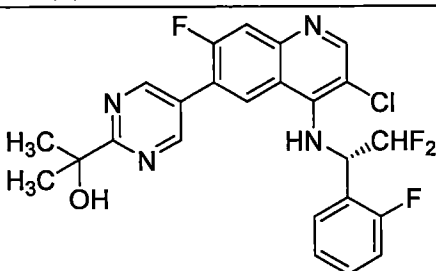
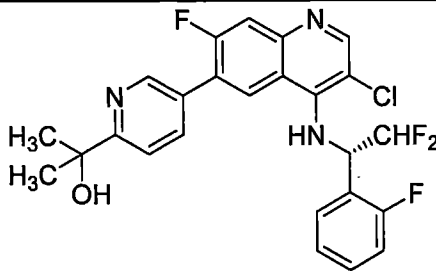
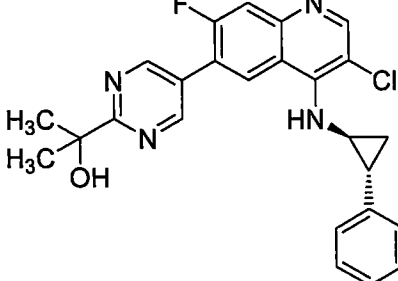
表10中之實例根據用於製備實例241之通用程序製備。

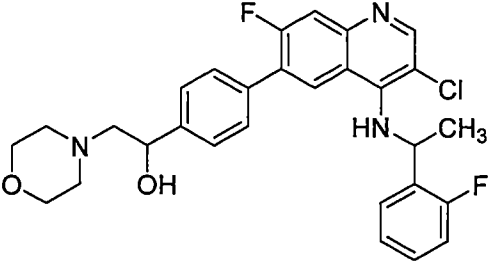
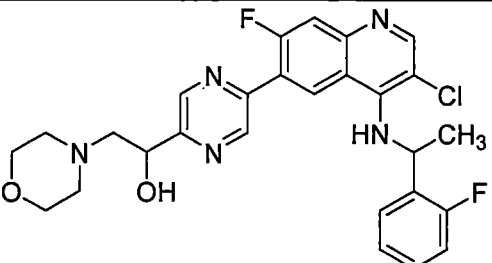
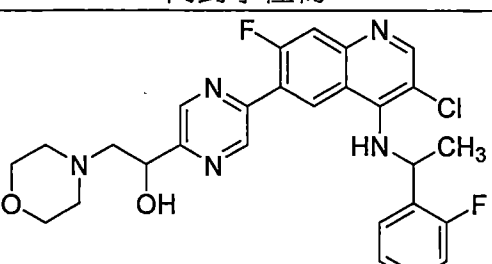
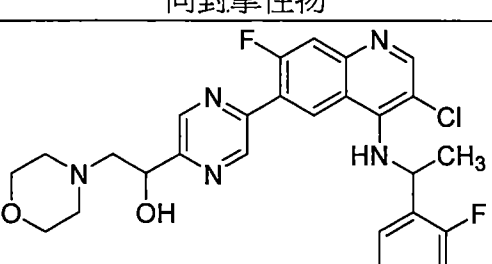
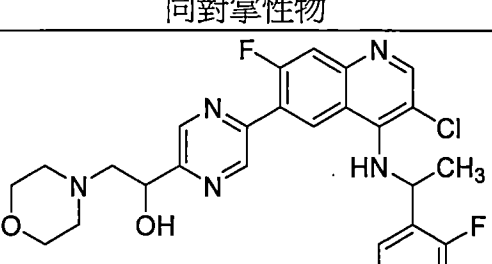
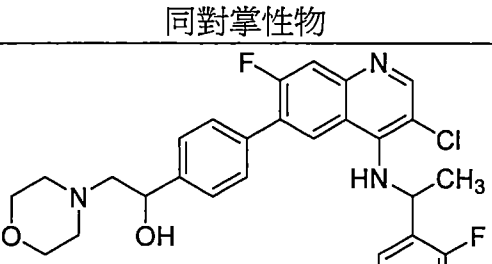
表10

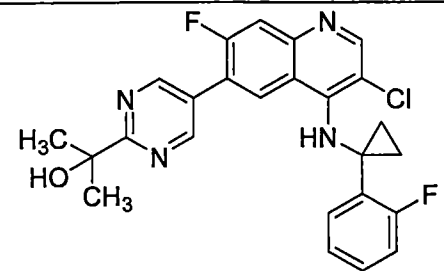
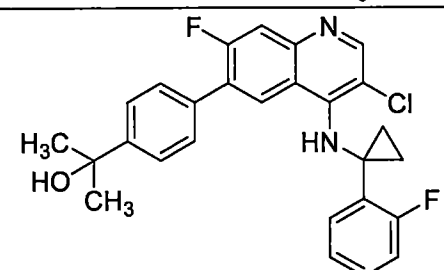
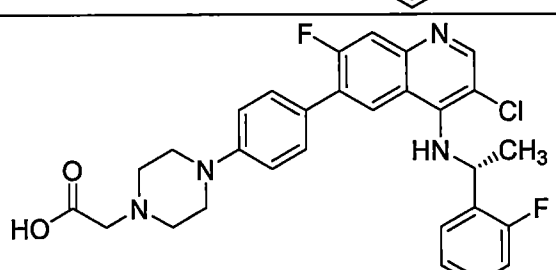
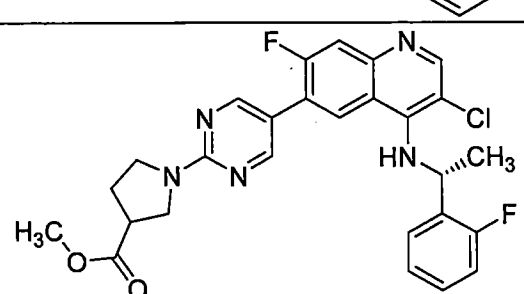
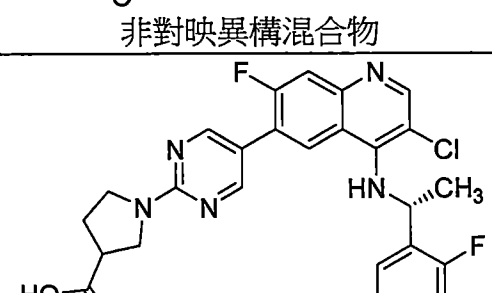
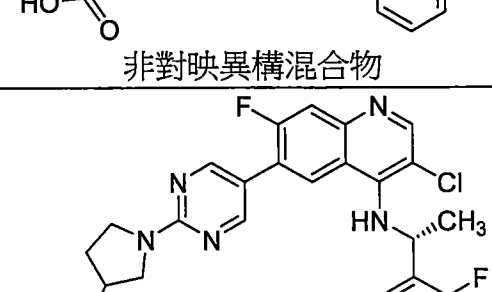
實例編號	結構	所觀察到之MS (M ⁺)	HPLC滯留時間 (分鐘)	HPLC方法
248	來自中間物I-43之峰3的同對掌性物	455	0.80	C
249	來自中間物I-43之峰2的同對掌性物	453	0.90	C
250	來自中間物I-43之峰1的同對掌性物	453	0.90	C
251 (±)	來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	539	0.74	C
252	來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	454	0.70	C
253 (±)	來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	455	0.85	C

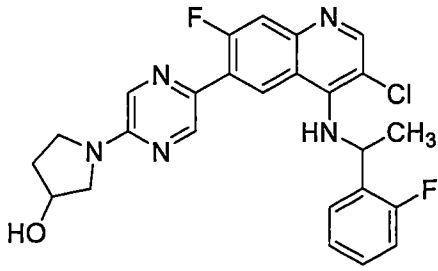
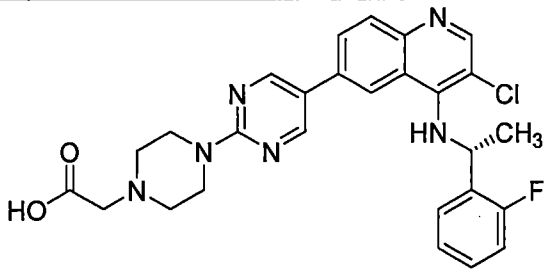
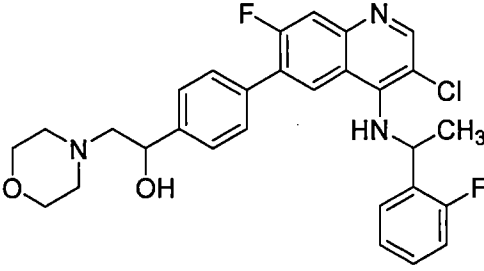
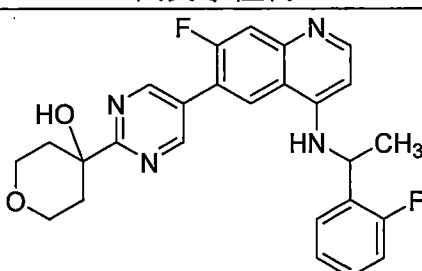
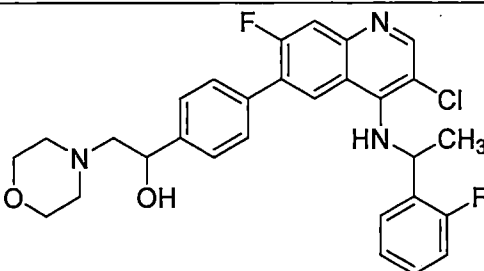
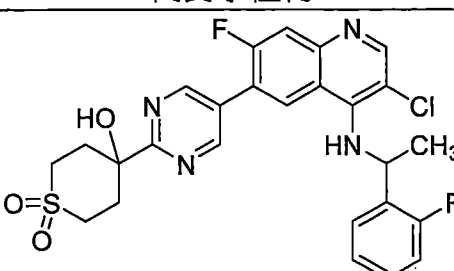
254	 同對掌性物	472	0.67	C
255	 來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	422	0.80	C
256	 非對映異構混合物	455	0.71	C
257	 同對掌性物	472	0.67	C
258	 來自中間物I-43之峰3的同對掌性物	471	0.82	C
259	 同對掌性物	472	0.67	C

260	 同對掌性物	465	0.79	C
261	 同對掌性物	465	0.79	C
262	 同對掌性物	465	0.79	C
263	 同對掌性物	465	0.79	C
264 (±)	 同對掌性物	465	0.80	C
265	 來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	465	0.80	C

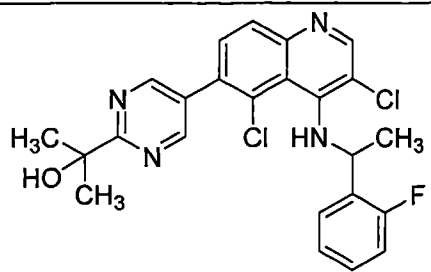
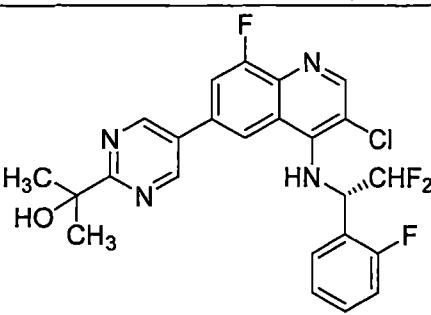
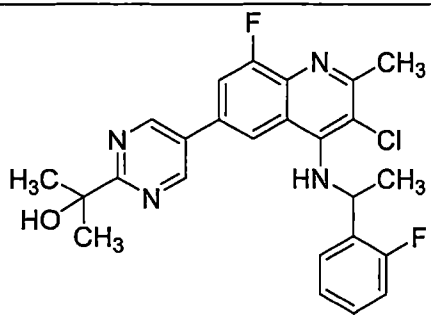
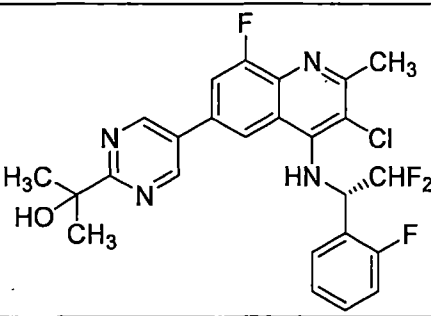
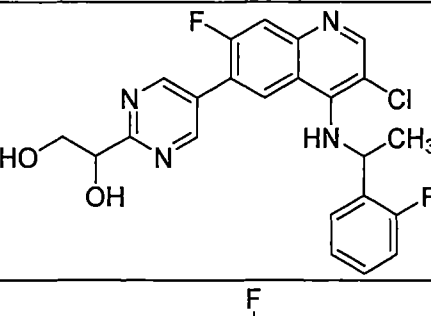
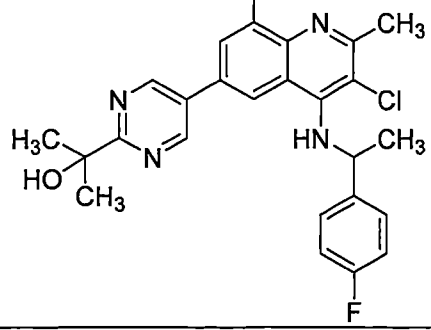
266 (±)		538	0.80	C
267 (±)		489	0.82	C
268	 來自中間物I-43之峰4的同對掌性物	489	0.82	C
269		491	0.89	C
270		490	0.77	C
271	 非對映異構混合物	449	0.70	C

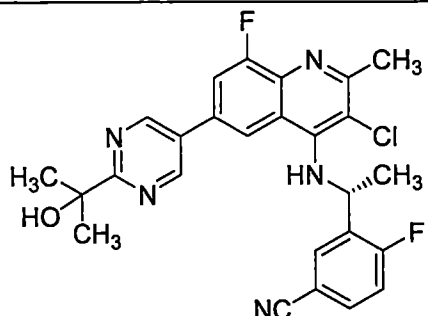
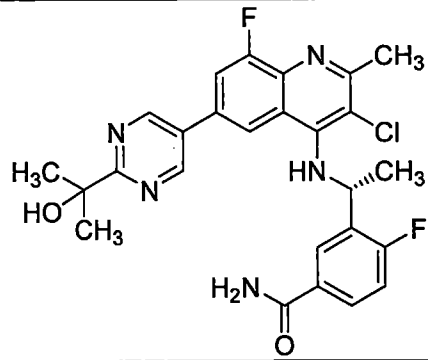
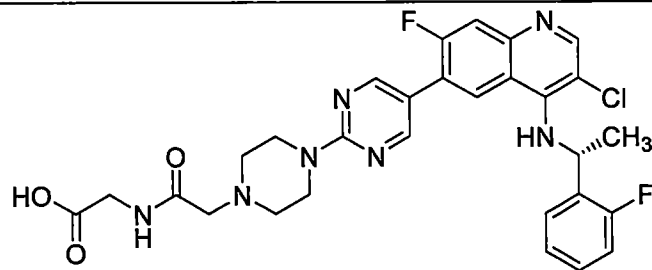
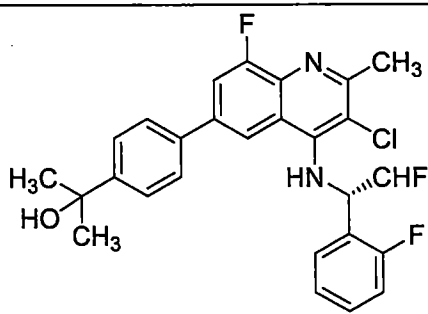
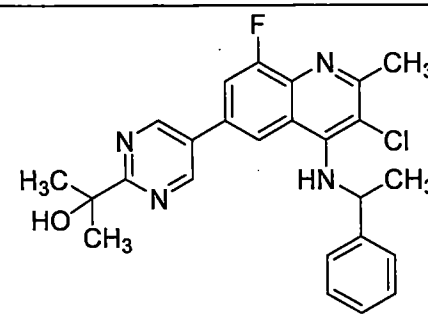
272	 同對掌性物	524	0.65	C
273	 同對掌性物	526	0.63	C
274	 同對掌性物	526	0.63	C
275	 同對掌性物	526	0.63	C
276	 同對掌性物	526	0.63	C
277	 同對掌性物	524	0.65	C

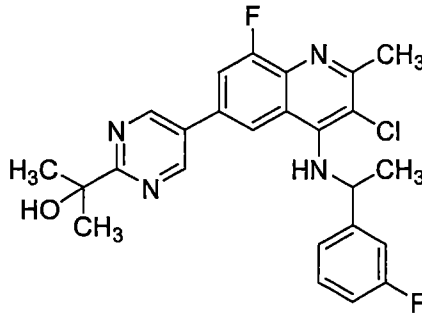
278		467	0.74	C
279		465	0.79	C
280		537	0.71	C
281	 非對映異構混合物	524	0.78	C
282	 非對映異構混合物	510	0.73	C
283	 非對映異構混合物	524	0.75	C

284	 非對映異構混合物	482	0.72	C
285		521	0.63	C
286	 同對掌性物	524	0.65	C
287 (±)		462	0.72	C
288	 同對掌性物	524	0.65	C
289	 同對掌性物	545	0.70	C

290	同對掌性物	455	0.71	C
291	同對掌性物	455	0.71	C
292	同對掌性物	485	0.73	C
293	同對掌性物	485	0.73	C
294 (±)	同對掌性物	455	0.74	C
295	同對掌性物	539	0.74	C

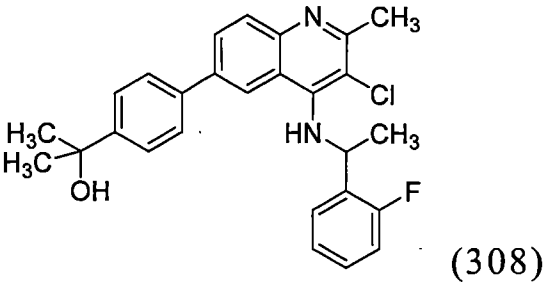
296 (±)		471	0.87	C
297		491	0.92	C
298 (±)		469	0.81	C
299		505	0.91	C
300 (±)		457	0.64	C
301 (±)		469	0.75	C

302		494	0.78	C
303		512	0.66	C
304	 同對掌性物	596	0.63	C
305		503	0.89	C
306	 同對掌性物	451	0.73	C

307	 同對掌性物	469	0.75	C
-----	--	-----	------	---

實例308

± 2-(4-(3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)苯基)丙-2-醇



於密封小瓶中將6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(10 mg, 0.025 mmol, 中間物I-59)、(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)酮酸(5.49 mg, 0.030 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.15 mg, 5.08 μmol)及2.0 M磷酸鉀水溶液(0.025 mL, 0.051 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物用氮氣脫氣且加熱至90℃後維持2小時。冷卻混合物至室溫且經由製備型LC/MS使用以下條件純化：管柱：Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水；梯度：25-100% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥, 得到實例308 (5.5 mg, 48%產率)。LC/MS (M+H): 449.1；LC滯留時間：2.26分鐘(分析型HPLC方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 5.61-5.39 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H)。

表11中之實例根據實例308中所述之通用方法製備。

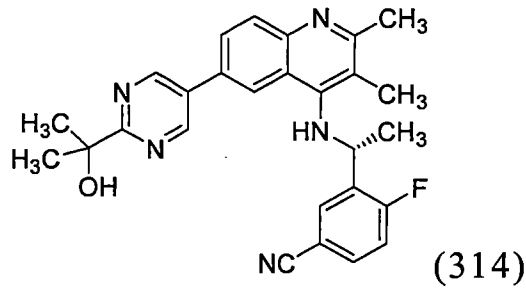
表11

實例編號	結構	MS (M ⁺)	HPLC滯留時間 (分鐘)	HPLC方法
309 (±)		535.2	1.71	A
310 (±)		526.0	2.10	A
311 (±)		478.1	1.64	A
312		492.0	0.70	C
313		520.9	0.69	C

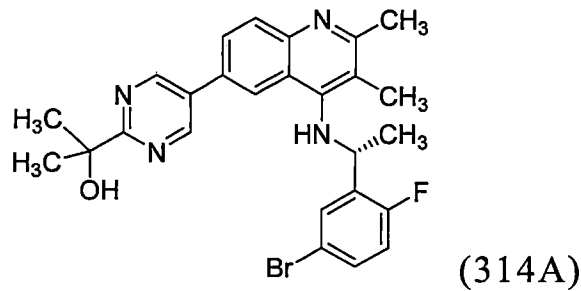
實例314

(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)

胺基)乙基)苯甲腈



中間物314A：(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在140℃下於密封管中加熱2-(5-(4-氯-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(9.0 mg, 0.027 mmol, 中間物I-48)、(R)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙胺(6.59 mg, 0.030 mmol, 中間物I-70)及((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環 [2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸(3.19 mg, 0.014 mmol)於NMP (0.5 mL)中之混合物24小時。冷卻混合物至室溫，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用0至10%甲醇之二氯甲烷溶液的梯度溶離)得到(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(9.8 mg, 70%產率)。LC/MS (M+H): 509, 511; LC滯留時間: 0.77分鐘(分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.06 (br. s., 2H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.14-4.97 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.67 (s., 6H)。

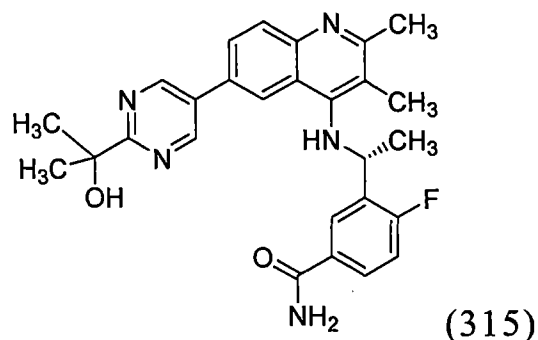
實例314：

在95℃下，在氮氣下，於密封管中加熱(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟

苯基)乙基)胺基)-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(9.8 mg, 0.019 mmol)、二氰基鋅(5.99 mg, 0.051 mmol)、二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(2.17 mg, 5.10 μ mol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.34 mg, 2.55 μ mol)及鋅(3.34 mg, 0.051 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物1小時。冷卻混合物至室溫，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析純化(4 g矽膠管柱，用0至10%甲醇之二氯甲烷溶液的梯度溶離)得到(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(5.0 mg, 47%產率)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$): 456; LC滯留時間: 0.71分鐘(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.11-9.03 (m, 2H), 8.27 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=6.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=10.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.70-1.63 (m, 6H)。

實例315

(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈

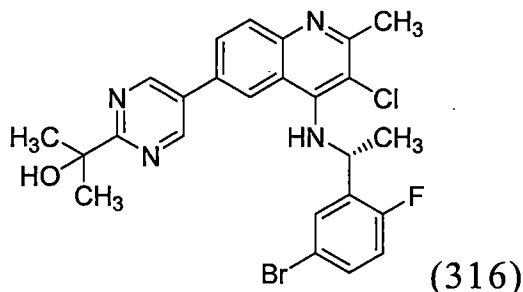


將1 N氫氧化鈉水溶液(0.03 mL, 0.030 mmol)及30%過氧化氫水溶液(1.01 mg, 0.030 mmol)添加至來自實例314之(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲腈(4.5 mg, 9.88 μ mol)於甲醇(0.3 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時後，用1 N HCl水溶液(0.05 mL)淬滅混合物。經由製備型HPLC使用

以下條件純化粗物質：管柱：Luna C18，30 × 100 mm，5 μm 粒子；移動相A：10:90 甲醇:含0.1%三氟乙酸之水；移動相B：90:10 甲醇:含0.1%三氟乙酸之水；梯度：20-100% B，經10分鐘，隨後在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所要產物的溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(R)-4-氟-3-(1-((6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2,3-二甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)苯甲醯胺 TFA 鹽(1.4 mg，22%產率)。LC/MS (M+H): 474；LC滯留時間：0.62分鐘(分析型HPLC方法C)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.97 (s, 2H), 8.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.36-8.16 (m, 2H), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J*=8.5, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=10.1, 8.7 Hz, 1H), 5.78 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.84 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H)。

實例316

(R)-2-(5-(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



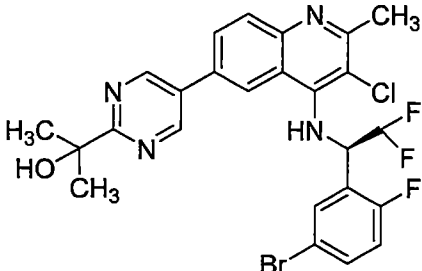
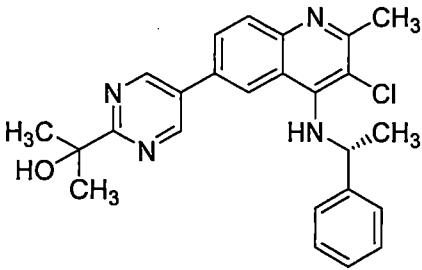
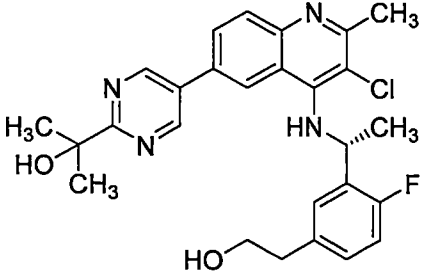
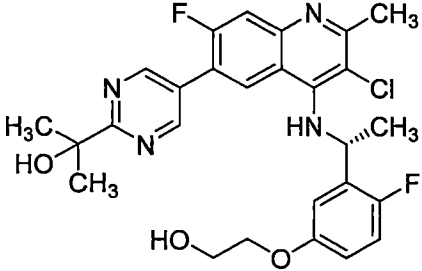
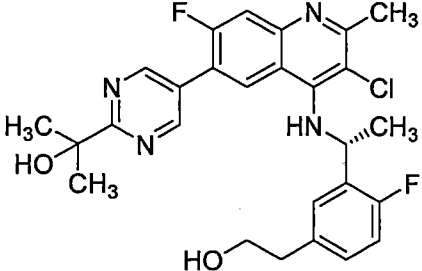
在130℃下於密封小瓶中加熱中間物I-77 (200 mg，0.57 mmol)、中間物I-70 (150 mg，0.69 mmol)及((1R,4S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-基)甲烷磺酸(67 mg，0.29 mmol)之攪拌NMP (5 mL)溶液16小時。再添加中間物I-70 (125 mg)。再繼續加熱24小時。冷卻至室溫後，用10% LiCl水溶液(50 mL)處理混合物且用EtOAc (70 mL)萃取。用10% LiCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌EtOAc相，經Na₂SO₄乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(40 g ISCO柱，0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到實例316 (228 mg，75%產率)。

LC/MS (M+H): 529, 531 ; LC滯留時間: 0.79分鐘(方法C) ; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J*=8.7, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 5.10 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H) 。

下表12中之實例根據用於製備實例316之通用方法製備。

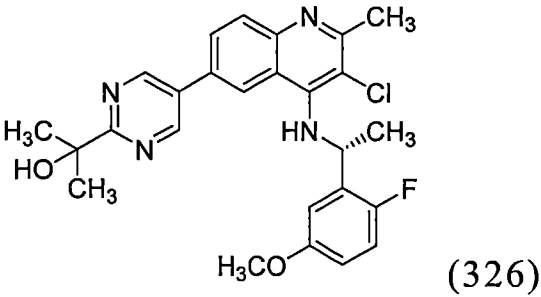
表12

實例編號	結構	所觀察到之MS (M ⁺)	HPLC滯留時間 (分鐘)	HPLC方法
317 (±)		469	2.12	A
318		513 515	2.28	A
319		497 499	2.13	A
320		565 567	2.22	A

321		565 567	2.30	A
322		433	2.12	A
323		495	0.69	C
324		529	0.69	C
325		513	1.93	A

實例326

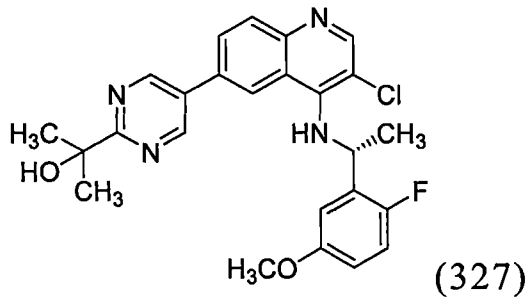
(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在90℃下於密封之安全小瓶中加熱中間物I-77 (20 mg, 0.057 mmol)、中間物I-71之鹽酸鹽(23.62 mg, 0.115 mmol)及DBU (0.013 mL, 0.086 mmol)之DMA (0.5 mL)溶液16小時且在140℃下加熱5小時。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 50-100% B, 經20分鐘, 隨後保持在100% B下5分鐘)純化粗物質, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇(3.5 mg, 13%產率)。LC/MS (M+H): 481; LC滯留時間: 2.20分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J=9.4 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H)。

實例327

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇

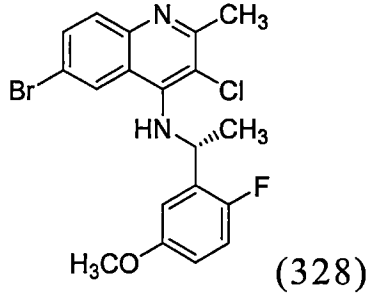


使用類似於合成實例326之程序, 將來自中間物I-45之2-(5-(3,4-二氯喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇(20 mg, 0.060 mmol)轉化為(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇(4.3 mg, 14%產率)。LC/MS (M+H): 467; LC滯留時間: 2.04分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J=9.5 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.69 (d,

$J=9.2$ Hz, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例328

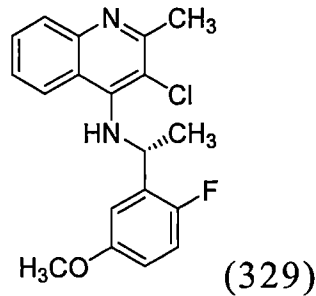
(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺



在140℃下於密封之安全小瓶中加熱中間物I-68 (30 mg, 0.1 mmol)、中間物I-71之鹽酸鹽(32 mg, 0.16 mmol)及Cs₂CO₃ (34 mg, 0.1 mmol)之NMP (0.5 mL)溶液16小時。再添加中間物I-71之鹽酸鹽(10 mg)。再繼續加熱24小時。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 30-100% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化粗物質, 得到(R)-6-溴-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(3.6 mg, 8%產率)。LC/MS (M+H): 423, 425; LC滯留時間: 2.42分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=5.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 6.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實例329

(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺

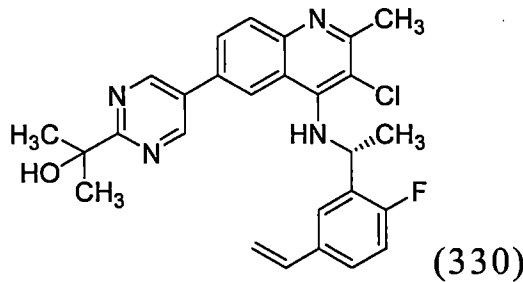


在室溫下在25 psi H₂下氫化實例328 (10 mg, 0.024 mmol)及10%

Pd/碳(2.5 mg, 2.4 μ mol)之MeOH (1.5 mL)溶液1小時。過濾粗混合物且經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 25-100% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-3-氯-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基喹啉-4-胺(4.2 mg, 52%產率)。LC/MS (M+H): 345; LC滯留時間: 2.13分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=5.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.08 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實例330

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

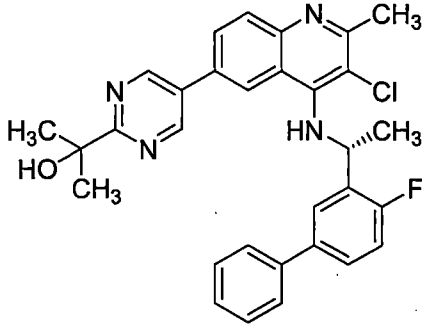
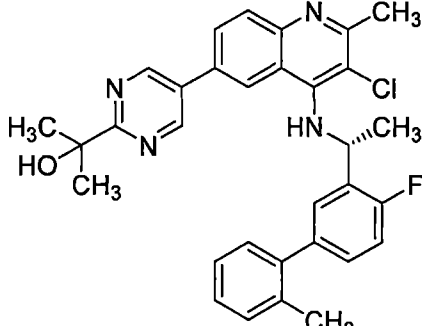
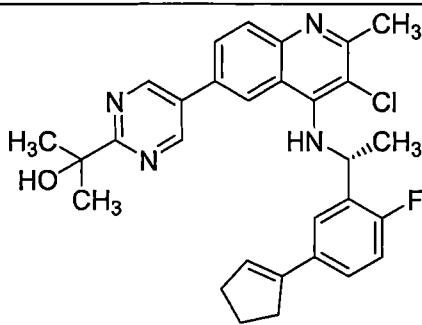


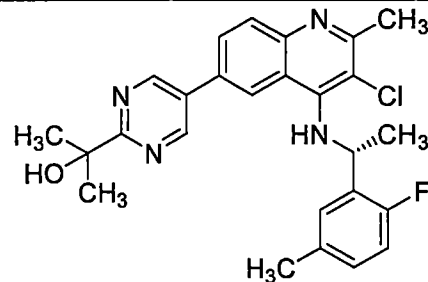
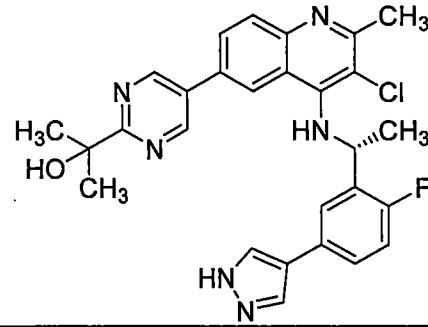
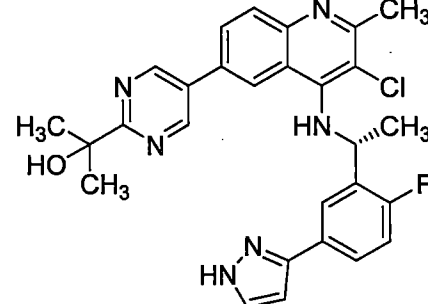
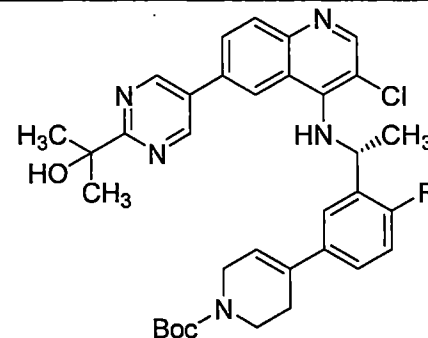
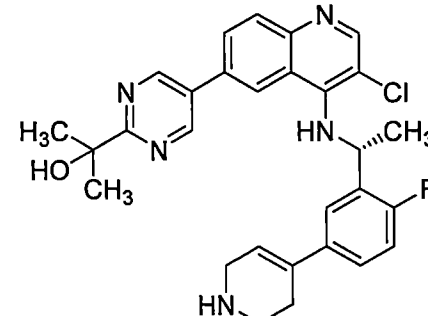
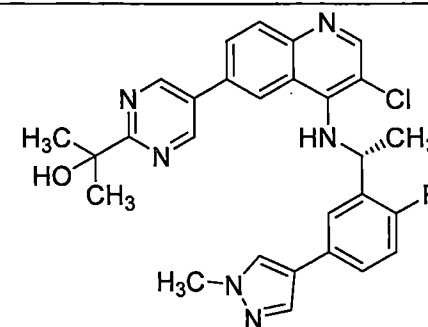
在真空下泵送實例316 (27 mg, 0.05 mmol)、2,4,6-三乙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷、吡啶鎊鹽(6.2 mg, 0.025 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.2 mg, 5 μ mol)及2 M K₃PO₄水溶液(0.076 mL, 0.15 mmol)之二噁烷(0.5 mL)溶液且用氫氣回填兩次。隨後在90°C下加熱密封管40分鐘。用MeOH (1 mL)稀釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 45-100% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持10分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1.3 mg, 5%產率)。LC/MS (M+H): 477; LC滯留時間: 2.30分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H),

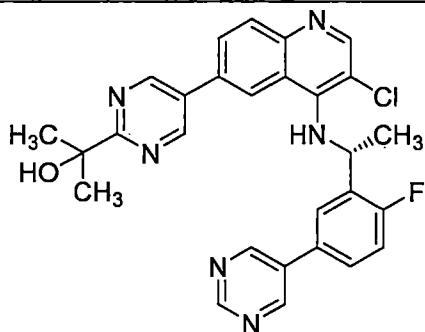
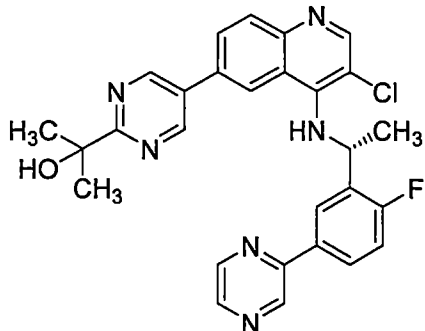
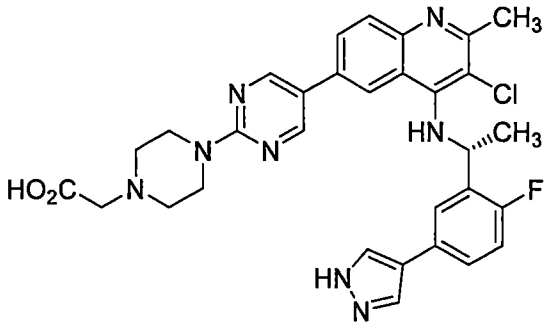
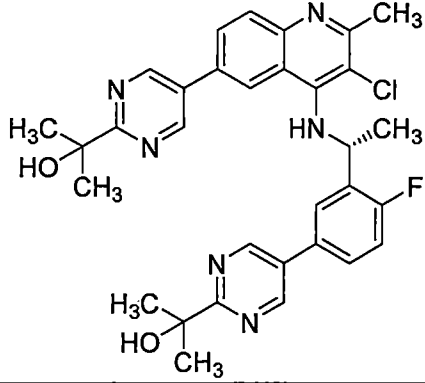
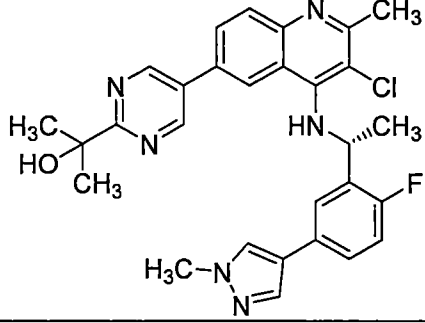
7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.03 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=17.5, 11.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.66-5.53 (m, 2H), 5.13 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

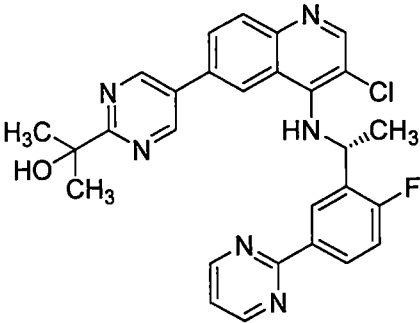
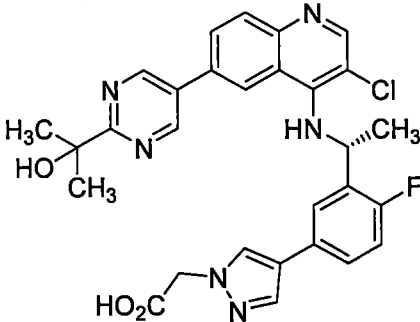
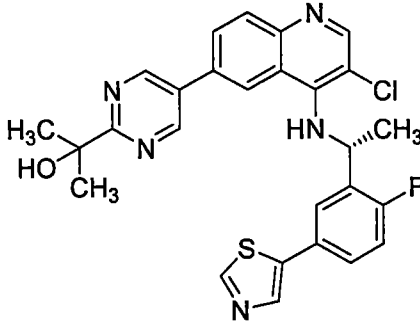
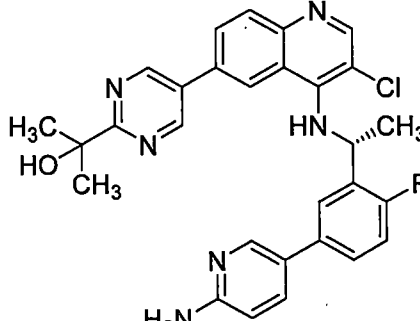
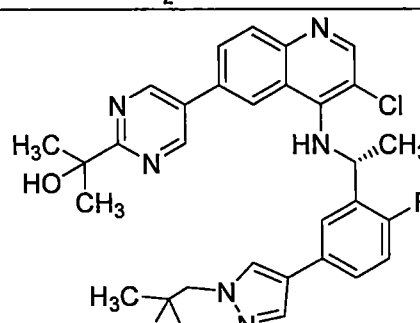
表13中之實例331-350根據用於製備實例330之通用程序製備。實例351及352根據用於製備實例330之通用程序使用實例320作為起始物質製備。

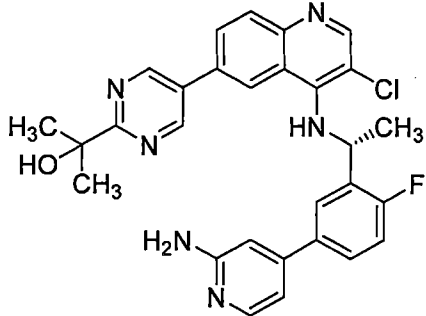
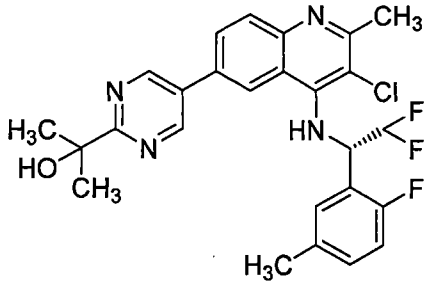
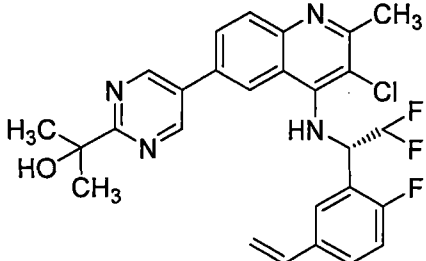
表13

實例編號	結構	所觀察到之 MS(M ⁺)	HPLC滯留時間 (分鐘)	HPLC方法
331		527	2.50	A
332		541	3.62	A
333		517	2.75	A

334		465	2.32	A
335		517	1.89	A
336		517	1.82	A
337		618	2.45	A
338		518	1.52	A
339		517	1.84	A

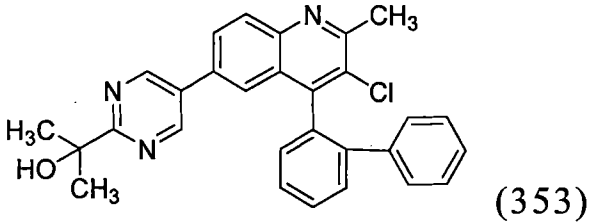
340		515	1.74	A
341		515	2.01	A
342		601	1.51	A
343		587	1.45	A
344		531	1.94	A

345		515	2.02	A
346		561	1.33	A
347		520	1.88	A
348		529	1.87	A
349		575	1.86	A

350		529	1.84	A
351		501	2.23	A
352		513	2.25	A

實例353

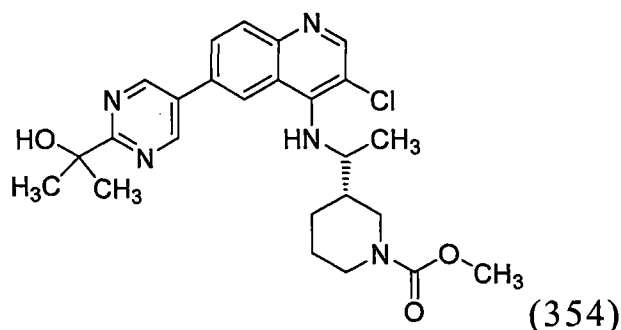
2-(5-(4-([1,1'-聯苯]-2-基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



使用類似於合成實例330之程序，中間物I-77 (20 mg，0.028 mmol)轉化為2-(5-(4-([1,1'-聯苯]-2-基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽(11.7 mg，72%產率)。LC/MS (M+H): 466；LC滯留時間: 2.41分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.24 (br. s., 2H), 7.09 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

實例354

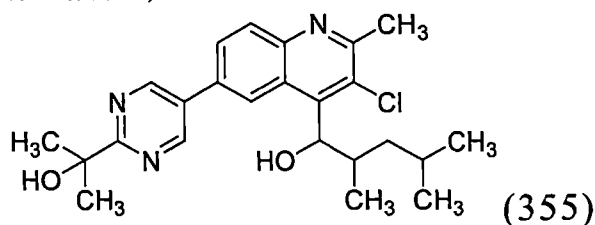
(S)-3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-甲酸甲酯



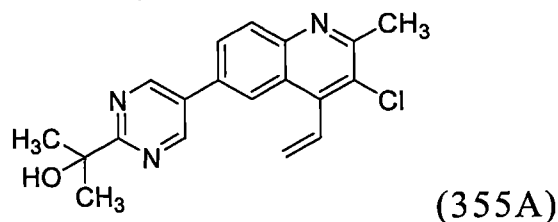
在-40℃下向2-(5-(3-氯-4-(((S)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例97, 9 mg, 0.021 mmol)及DIEA (0.011 mL, 0.063 mmol)於無水CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸甲酯(2.449 μl, 0.032 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時, 隨後添加MeOH。經由製備型LC/MS用以下條件純化粗物質: 管柱: XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子; 移動相A: 5:95乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 移動相B: 95:5乙腈:含10 mM乙酸銨之水; 梯度: 20-70% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘; 流速: 20 mL/min。合併含有所要產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為8.4 mg。LC/MS (M+H): 484.0; LC滯留時間: 1.790分鐘(分析型HPLC方法A)。

實例355

1-(3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2,4-二甲基戊-1-醇(單一非對映異構體)



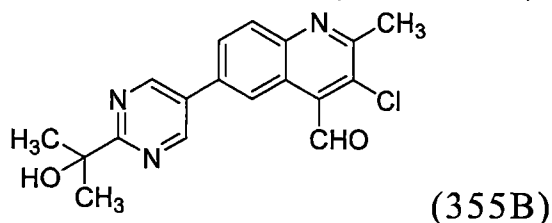
中間物355A: 2-(5-(3-氯-2-甲基-4-乙烯基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



以類似於合成實例330之程序, 將中間物I-77 (395 mg, 1.13

mmol)轉化為2-(5-(3-氯-2-甲基-4-乙烯基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)丙-2-醇 (179 mg, 46%產率)。LC/MS (M+H): 340; LC滯留時間: 1.91分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 2H), 8.37 (br. s., 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=18.0, 11.7$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=18.1$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.55 (br. s., 6H)。

中間物355B: 3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘓啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-甲醛



在室溫下攪拌中間物355A (178 mg, 0.53 mmol)、50重量% NMO水溶液(0.22 mL, 1.05 mmol)及2.5重量%四氧化鐵之t-BuOH溶液(0.16 mL, 0.016 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液16小時。添加過碘酸鈉(449 mg, 2.1 mmol)及水(0.2 mL)。在室溫下再攪拌混合物1小時且藉由矽膠管柱層析(24 g ISCO柱, 0-100% EtOAc/己烷)純化, 得到3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘓啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-甲醛(179 mg, 100%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.92 (s, 1H), 9.10-9.05 (m, 3H), 8.20 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

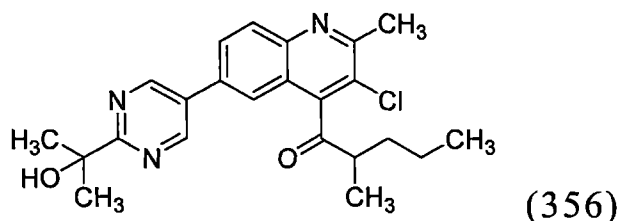
實例355:

將2-溴-4-甲基戊烷(100 mg, 0.61 mmol)添加至鎂旋屑(14.6 mg, 0.6 mmol)於THF (0.5 mL)中之懸浮液中且在室溫下攪拌混合物3小時。將3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘓啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-甲醛(中間物355B, 10 mg, 0.029 mmol)之THF (0.25 mL)溶液添加至新鮮製備之格林納試劑中。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘且用飽和 NH_4Cl (0.5 mL)淬滅。分離兩個層後, 用EtOAc (1 mL)萃取底部水層。濃縮經合

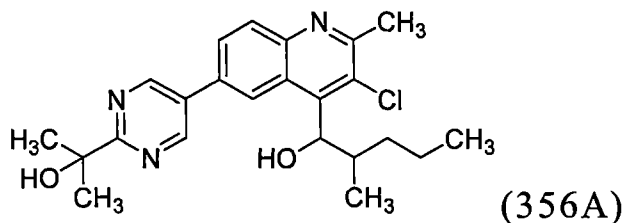
併之有機相，溶解於MeOH (1.5 mL)中，隨後過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：15-55% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到1-(3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2,4-二甲基戊-1-醇(2 mg，16%產率)作為第一溶離異構體。LC/MS (M+H): 428；LC滯留時間：2.24分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17-9.09 (m, 3H), 8.17-8.04 (m, 2H), 5.32 (br. s., 1H), 2.77 (br. s., 3H), 2.31 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 6H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 0.81 (br. s., 1H), 0.74 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.57 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

實例356

± 1-(3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-酮



中間物356A：1-(3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-醇



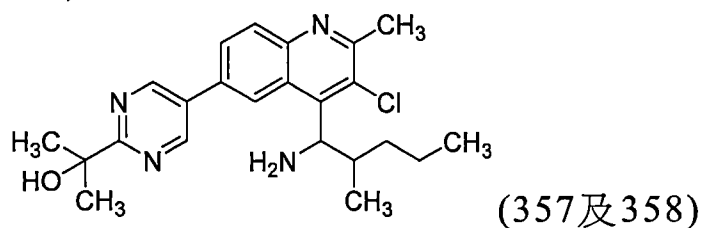
使用類似於合成實例355之程序，將2-溴戊烷(0.11 mL，0.9 mmol)、鎂旋屑(32.5 mg，1.34 mmol)及3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-甲醛(中間物355B，20 mg，0.059 mmol)轉化為1-(3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-醇(18 mg，74%產率)。LC/MS (M+H): 414；LC滯留時間：0.98分鐘(方法C)。

實例356：

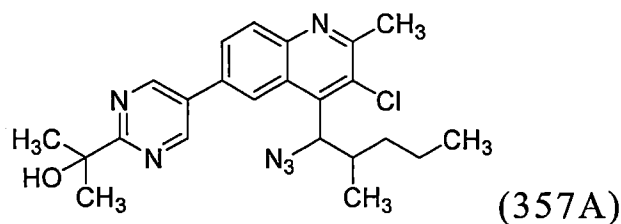
將戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(4 mg, 9.4 μ mol)添加至1-(3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-醇(中間物356A, 3.7 mg, 8.9 μ mol)之CH₂Cl₂ (0.3 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時且藉由添加飽和NaHCO₃ (1 mL)淬滅。分離CH₂Cl₂相且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (1.5 mL)中且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：40-80% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到1-(3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-酮(1.9 mg, 52%產率)。LC/MS (M+H): 412; LC滯留時間: 2.32分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (br. s., 2H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.77 (br. s., 1H), 1.59-1.39 (m, 8H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.19 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例357及358

2-(5-(4-(1-胺基-2-甲基戊基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(非對映異構體1及2)



中間物357A：2-(5-(4-(1-疊氮基-2-甲基戊基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在0°C下將DIAD (0.032 mL, 0.167 mmol)添加至1-(3-氯-6-(2-(2-

經基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-醇(中間物356A, 23 mg, 0.056 mmol)及三苯基膦(44 mg, 0.167 mmol)之THF (0.5 mL)溶液中。攪拌15分鐘後, 添加二苯基磷醯基疊氮化物(0.036 mL, 0.167 mmol)。在0℃下再攪拌所得混合物30分鐘且在室溫下攪拌3小時。藉由矽膠管柱(4 g ISCO柱, 0-100% EtOAc/己烷)層析純化粗物質, 得到不純之2-(5-(4-(1-疊氮基-2-甲基戊基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇。LC/MS (M+H): 439; LC滯留時間: 1.18及1.19分鐘(方法A)。

實例357 (非對映異構體1):

將鋅粉(12.5 mg, 0.19 mmol)添加至2-(5-(4-(1-疊氮基-2-甲基戊基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物357A, 24 mg, 0.055 mmol)及氯化銨(11 mg, 0.21 mmol)之EtOH (1 mL)-水(0.1 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物10分鐘, 用MeOH (0.9 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 30-70% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到1-(3-氯-6-(2-(2-經基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-酮之非對映異構體形式之第一溶離異構體(4.2 mg, 18%產率)及不純之第二溶離異構體。非對映異構體1之分析資料: LC/MS (M+H): 413; LC滯留時間: 1.99分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br. s., 2H), 9.11 (br. s., 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 2.77 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.32-1.13 (m, 5H), 1.07-0.90 (m, 2H), 0.83 (br. s., 1H), 0.59 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

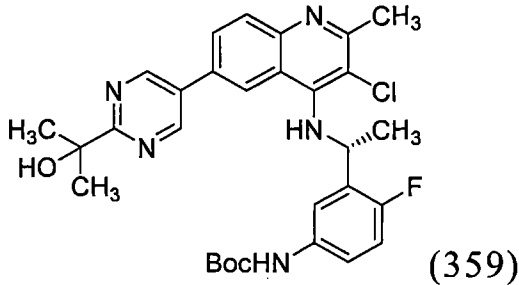
實例358 (非對映異構體2):

經由製備型LC/MS (條件B: 梯度: 10-50% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)進一步純化不純之第二溶離異構體, 得到1-(3-氯-6-(2-(2-經基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-

酮雙-TFA鹽之非對映異構體2 (6 mg, 16%產率)。LC/MS (M+H): 413; LC滯留時間: 2.02分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32-9.25 (m, 2H), 8.72-8.40 (m, 1H), 8.28-8.15 (m, 2H), 5.37-5.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 3H), 1.57 (s, 7H), 1.41-1.11 (m, 3H), 1.03-0.93 (m, 4H), 0.62-0.57 (m, 3H)。

實例359

(R)-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)胺基甲酸第三丁酯

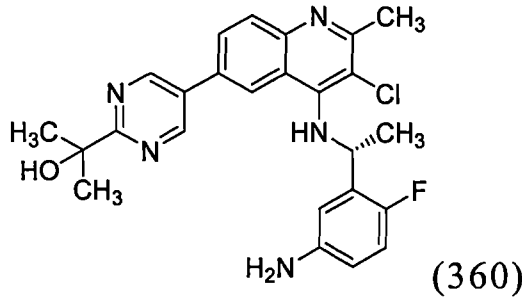


在真空下泵送實例316 (39 mg, 0.074 mmol)、胺基甲酸第三丁酯 (10.4 mg, 0.088 mmol)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (7.8 mg, 0.018 mmol)、Pd₂(dba)₃ (6.7 mg, 7.36 μmol)及第三丁醇鈉 (8.8 mg, 0.092 mmol)之經攪拌二噁烷(0.5 mL)溶液且用氮氣回填兩次。隨後在90℃下加熱密封管1小時。再添加胺基甲酸第三丁酯(31 mg)、二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(7.8 mg)、Pd₂(dba)₃ (6.8 mg)及第三丁醇鈉(9 mg)。重複脫氣循環且繼續再加熱4小時。用MeOH (1.5 mL)稀釋粗混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 40-80% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化四分之一濾液(約18.5 μmol), 得到(R)-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)胺基甲酸第三丁酯 (1.9 mg, 18%產率)。LC/MS (M+H): 566; LC滯留時間: 2.27分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27-9.19 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.08

(br. s., 1H), 6.97 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (s, 9H)。

實例360

(R)-2-(5-(4-((1-(5-胺基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



濃縮來自實例359之四分之三濾液(約55.5 μmol)。向殘餘物中添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.5 mL)且在室溫下攪拌混合物1小時。用MeOH (1.5 mL)稀釋粗混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：20-60% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(4-((1-(5-胺基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2.2 mg，8%產率)。LC/MS (M+H): 466；LC滯留時間：1.84分鐘(方法A)； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.41-6.35 (m, 1H), 6.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.54 (s, 6H)。

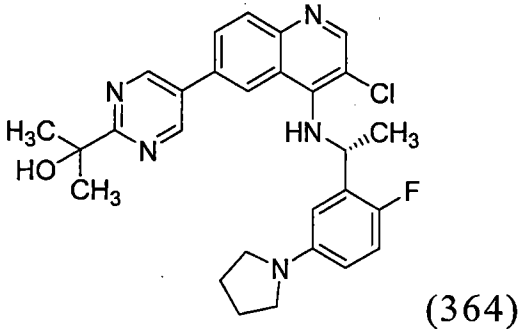
下表14中之實例根據用於製備實例359之通用程序製備。

表14

實例編號	結構	所觀察到之MS(M ⁺)	HPLC滯留時間(分鐘)	HPLC方法
361		534	1.88	A
362		520	1.75	A
363		502	1.70	A

實例364

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(吡咯啉-1-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

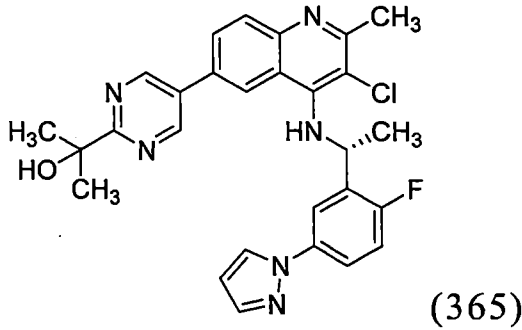


在真空下泵送實例318 (10 mg, 19 μmol)、吡咯啉(14 mg, 0.19 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.3 mg, 1.2 μmol)、二環己基-(2',4',6'-三異丙基-聯苯-3-基)-膦(Xphos, 0.9 mg, 1.9 μmol)及Cs₂CO₃ (16 mg, 0.048 mmol)之DMF (0.5 mL)溶液且用氫氣回填兩次。隨後在100℃下加熱

密封管1小時。用MeOH (1 mL)稀釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-60% B，經18分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(吡咯啶-1-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1.5 mg，15%產率)。LC/MS (M+H): 506；LC滯留時間：1.58分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.28-6.20 (m, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 3.02 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.76 (br. s., 4H), 1.67 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例365

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡啶-1-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



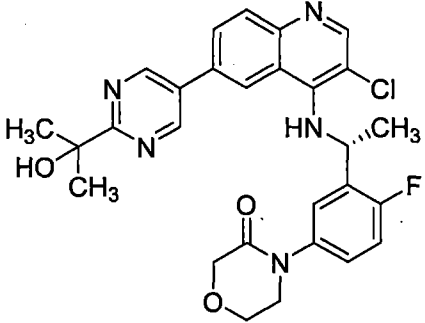
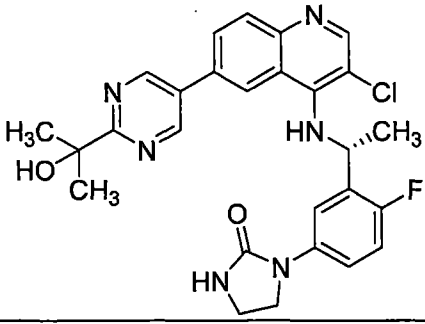
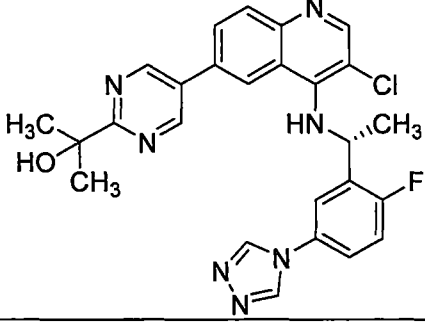
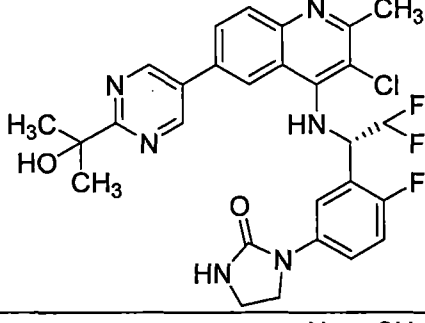
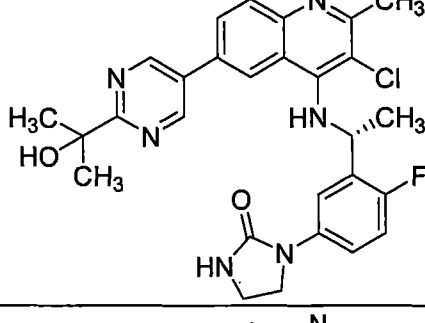
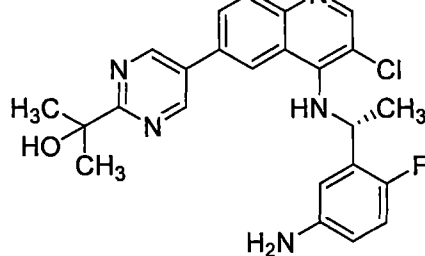
在真空下泵送實例316 (20 mg，38 μmol)、1H-吡啶(25 mg，0.37 mmol)、碘化銅(I)(1.4 mg，7.6 μmol)、N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺(20 μL，0.2 mmol)及碳酸鉀(26 mg，0.2 mmol)之二噁烷(0.5 mL)溶液且用氮氣回填兩次。在110℃下於密封安全管中加熱混合物20小時，冷卻至室溫且用濃NH₄OH (0.1 mL)及MeOH (1 mL)稀釋。過濾懸浮液且經由製備型LC/MS (條件A：梯度：25-100% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-吡啶-1-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(5.4 mg，27%產率)。LC/MS (M+H): 517；LC滯留時間：2.03分鐘(方

法A) ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.20 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

下表15中之實例根據用於合成實例365之通用程序製備。

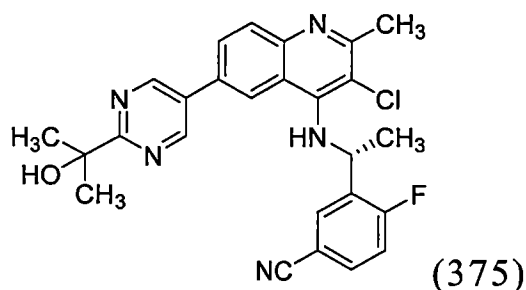
表15

實例編號	結構	所觀察到之 MS(M^{+1})	HPLC滯留時間 (分鐘)	HPLC方法
366		503	1.91	A
367		522	1.71	A
368		485	1.87	A

369		536	1.57	A
370		521	1.62	A
371		504	1.82	A
372		571	1.72	A
373		535	1.72	A
374		452	1.77	A

實例375

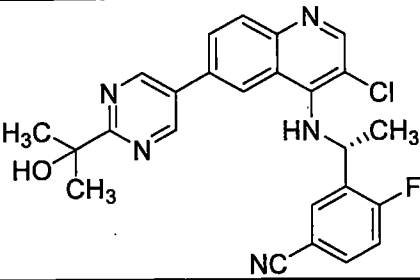
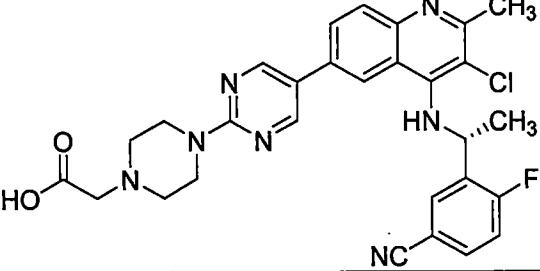
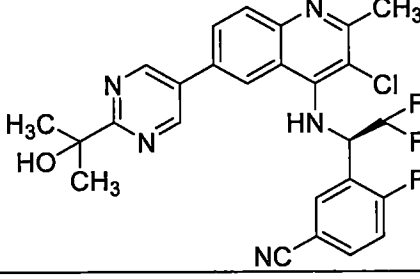
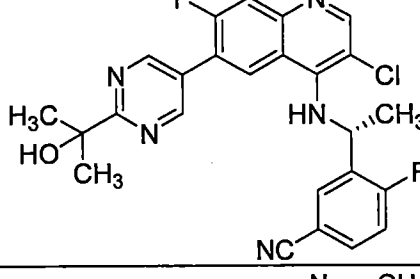
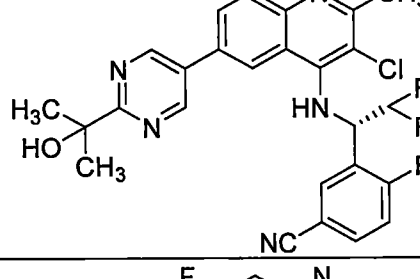
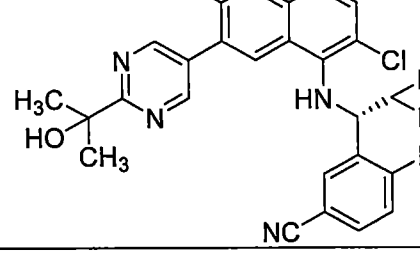
(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈

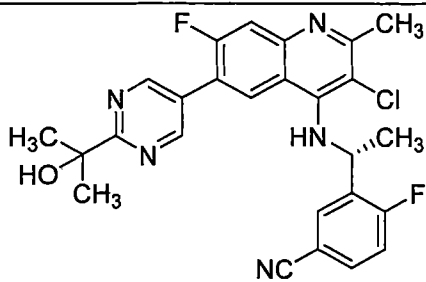
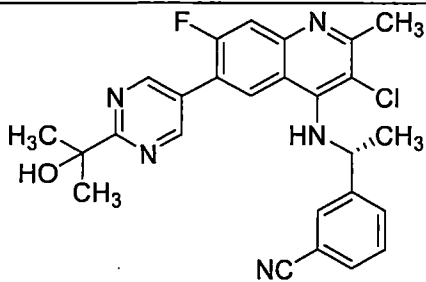
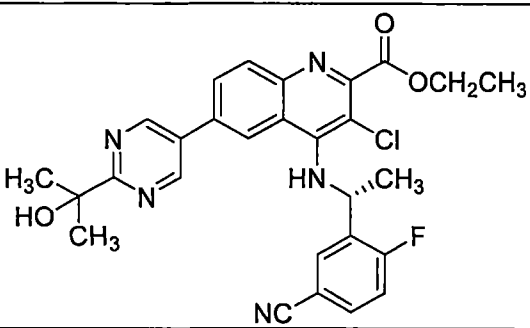
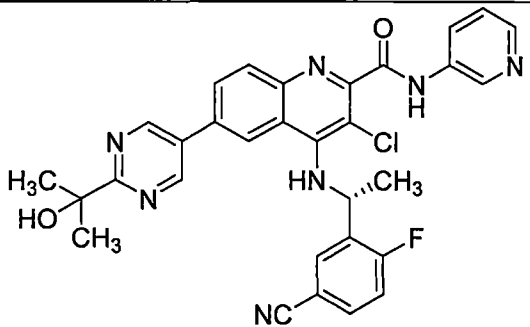
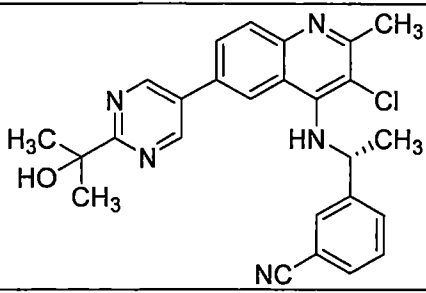


在真空下泵送實例316 (15 mg, 28 μ mol)、二氰基鋅(7 mg, 57 μ mol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 mg, 2.8 μ mol)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(2.4 mg, 5.7 μ mol)及鋅(4 mg, 57 μ mol)之經攪拌DMF (0.5 mL)溶液且用氮氣回填兩次。隨後在95°C下加熱密封管1小時。用MeOH (1 mL)稀釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-50% B，經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲腈(7.9 mg, 59%產率)。LC/MS (M+H): 476；LC滯留時間：1.99分鐘(方法A)； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 2H), 8.59 (br. s., 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.41 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

下表16中之實例以與如實例375中所述相同之方式製備。

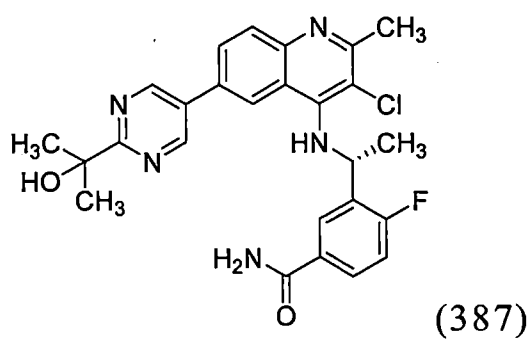
表16

實例編號	結構	所觀察到 之 MS(M ⁺)	HPLC滯 留時間 (分鐘)	HPLC方法
376		462	1.94	A
377		560	1.61	A
378		512	1.94	A
379		480	2.00	A
380		512	1.92	A
381		516	1.95	A

382		494	2.10	A
383		476	2.02	A
384		534	0.96	C
385		582	0.76	C
386		458	1.91	A

實例387

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酰胺

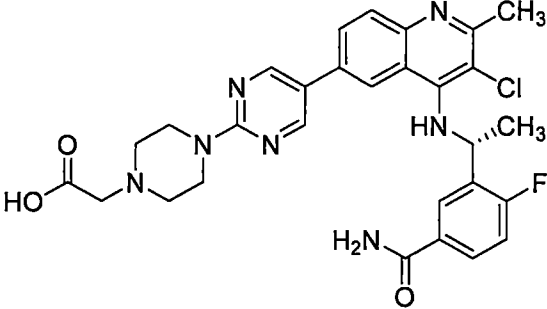
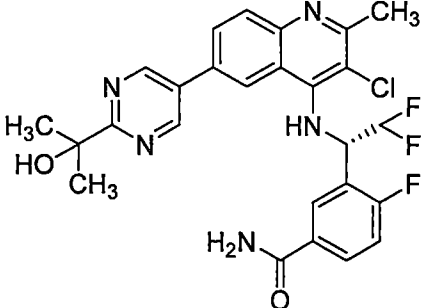
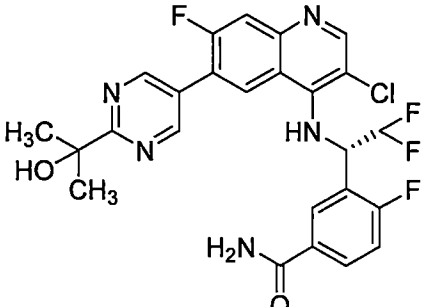
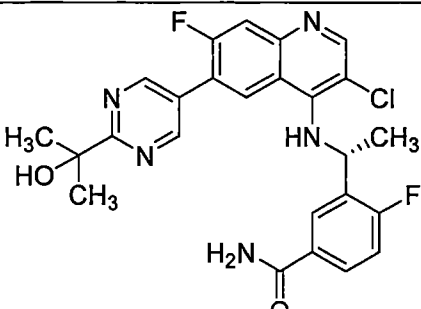
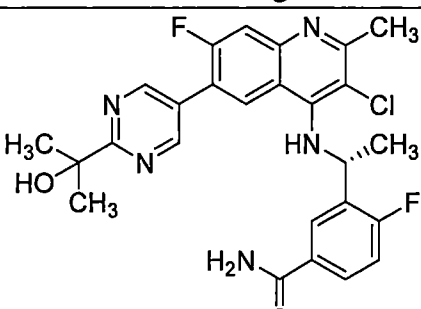
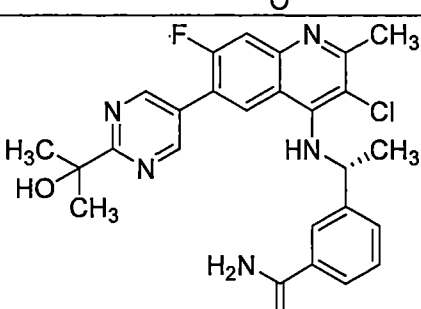


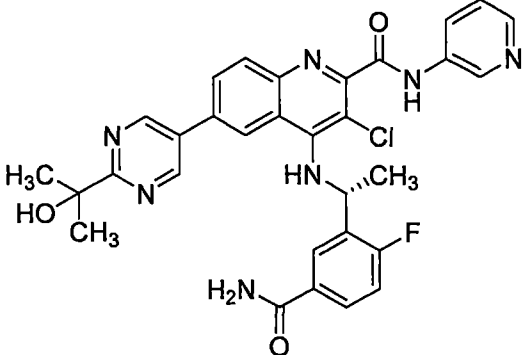
向實例375 (89 mg , 0.19 mmol)之MeOH (1 mL)溶液中添加1 M NaOH (0.38 mL , 0.38 mmol)及30重量% H_2O_2 (0.35 mL , 3.43 mmol) 。在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。蒸發MeOH後，用1 M HCl (0.38 mL)中和所得懸浮液。用EtOAc (2×5 mL)萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之EtOAc層且過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(12 g ISCO 柱，0-10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醯胺(79 mg , 84%產率)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$): 494 ; LC滯留時間: 0.63分鐘(方法C) ; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (dd, $J=7.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.5, 4.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=9.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.50 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.67 (s, 6H) 。

下表17中之實例遵循類似於合成實例387之程序製備。

表 17

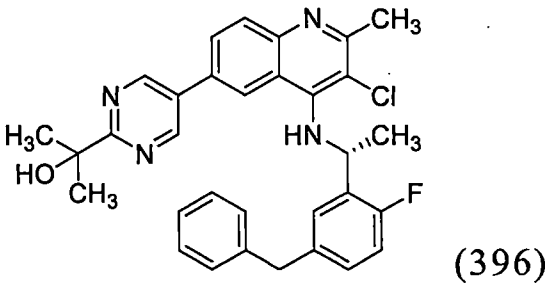
實例編號	結構	所觀察到之MS(M^{+1})	HPLC滯留時間(分鐘)	HPLC方法
388		480	1.58	A

389		578	1.38	A
390		530	1.63	A
391		534	1.66	A
392		498	1.63	A
393		512	1.71	A
394		494	1.61	A

395		600	0.67	C
-----	---	-----	------	---

實例396

(R)-2-(5-(4-((1-(5-苯甲基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

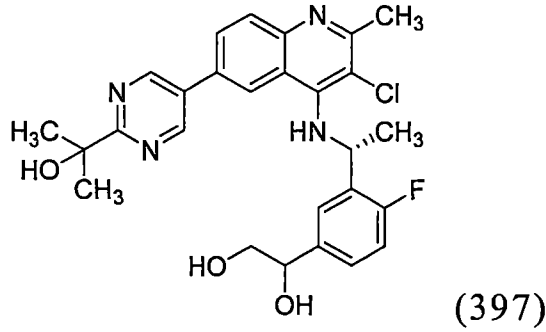


在室溫下向小瓶中之氯化鋰(37 mg, 0.877 mmol)及鋅(57 mg, 0.877 mmol)之經攪拌THF (0.5 mL)懸浮液中添加二溴化乙烯(2.5 μ L, 0.029 mmol)。在60°C下加熱混合物5分鐘且使其冷卻至室溫。添加TMS-Cl (0.8 μ L, 5.85 μ mol)且攪拌混合物20分鐘。在室溫下將苯甲基溴(70 μ L, 0.585 mmol)逐滴添加至活化鋅懸浮液中(略微放熱)且攪拌混合物隔夜。過量鋅沈降後，在室溫下將上部混濁溶液(0.256 mL, 約0.3 mmol)轉移至實例316 (17 mg, 0.032 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.7 mg, 3.2 μ mol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 3 mg, 6.42 μ mol)之經脫氣攪拌DMF (0.5 mL)溶液中。在60°C下於密封小瓶中加熱混合物2小時。用1 M HCl (128 μ L)中和混合物，用MeOH (1 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：50-100% B，經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(4-((1-(5-苯甲基-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(4.5 mg, 25%產率)。LC/MS (M+H): 541；LC滯留時

間：2.56分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.03-6.88 (m, 4H), 6.38 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.66 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例397

1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(非對映異構混合物)

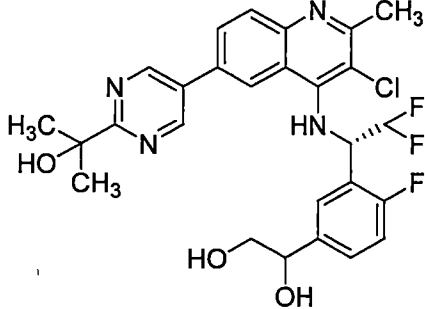
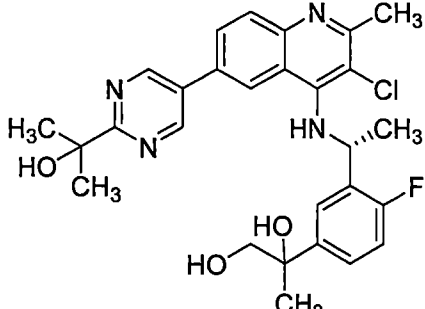


在室溫下將四氧化鐵之2.5重量% t-BuOH溶液(10 μL, 1 μmol)添加至實例330 (16 mg, 34 μmol)及50重量% NMO水溶液(0.014 mL, 0.067 mmol)之經攪拌THF (0.5 mL)溶液中。3小時後，過濾混合物。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：15-100% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化一半濾液(約17 μmol)，得到1-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1,2-二醇(2.7 mg, 31%產率)。LC/MS (M+H): 511；LC滯留時間：1.53分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.48 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.59 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.37 (dd, *J*=9.0, 4.1 Hz, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.43 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.64 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H)。

下表18中之實例根據用於製備實例397之通用程序製備。

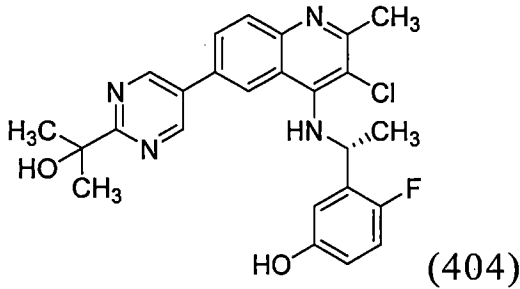
表18

實例編號	結構	所觀察到之 MS(M ⁺)	HPLC滯留 時間(分鐘)	HPLC方 法
398	非對映異構混合物	497	1.45	A
399	非對映異構混合物	511	1.64	A
400	非對映異構體1	497	1.45	A
401	非對映異構體2	497	1.56	A

402	 非對映異構混合物	547	1.57	A
403	 非對映異構混合物	525	1.62	A

實例404

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯酚

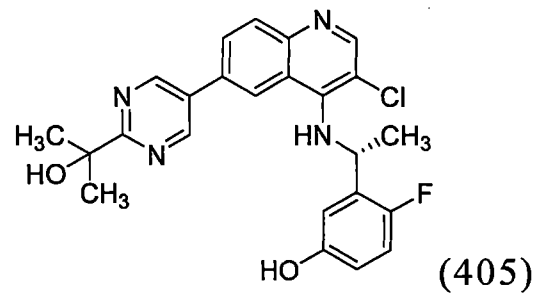


在真空下泵送實例316 (15 mg, 28 μ mol)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(2.4 mg, 5.7 μ mol)、KOH (6.4 mg, 0.11 mmol)及Pd₂(dba)₃ (2.6 mg, 2.8 μ mol)之經攪拌二噁烷(0.25 mL)-水(0.25 mL)溶液且用氮氣回填兩次。隨後在95℃下加熱密封管1小時，用1 M HCl (113 μ L)中和，用MeOH (1 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：30-70% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯酚(2.7 mg, 31%產率)。LC/MS (M+H): 467；LC滯留時間: 1.81分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17

(s, 2H), 8.65 (br. s., 1H), 8.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.65-6.59 (m, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 2.69 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例405

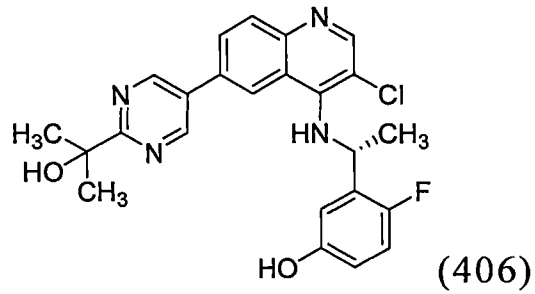
(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯酚



使用類似於合成實例404之程序，將實例318 (3.8 mg, 7.3 μ mol) 轉化為(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯酚(0.7 mg, 21%產率)。LC/MS ($M+H$): 453; LC滯留時間: 1.75分鐘(方法A); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 5.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例406

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

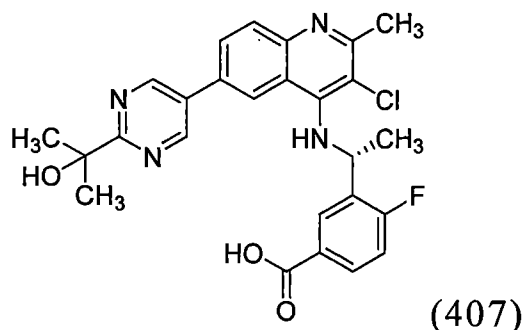


在220 $^{\circ}C$ 下微波處理實例316 (10 mg, 0.019 mmol)及氯化銅(I) (1.9 mg, 0.019 mmol)之NMP (0.5 mL)溶液15分鐘。用MeOH (1 mL)稀

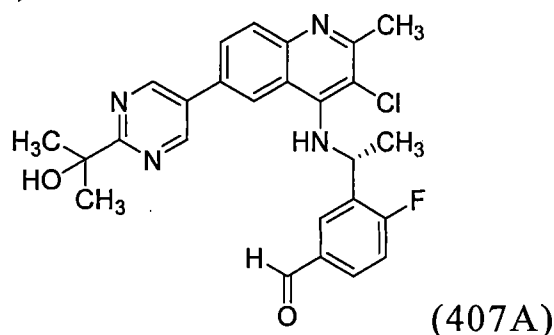
釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 45-90% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 (4.5 mg, 49%產率)。LC/MS (M+H): 485; LC滯留時間: 2.32分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (br. s., 2H), 8.47 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.13 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 2.62 (s, 3H), 1.63 (m, 9H)。

實例407

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸



中間物407A: (R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛



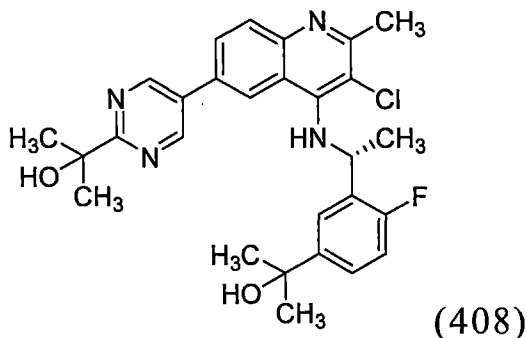
向來自實例397之另一半濾液(約17 μmol)中添加過碘酸鈉(29 mg, 0.14 mmol)及水(0.1 mL)。30分鐘後, 用MeOH (1 mL)稀釋混合物且過濾。濃縮一半濾液(約8.5 μmol)且用於下一步驟中。

實例407:

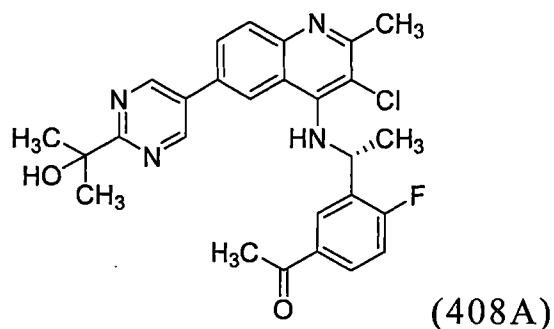
將亞氯酸鈉(3.8 mg, 0.042 mmol)添加至(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛(約 8.5 μmol)、磷酸二氫鈉(5 mg, 42 μmol)、水(50 μL)及2 M 2-甲基-2-丁烯之THF溶液(146 μL, 0.292 mmol)之混合物中。在室溫下攪拌混合物2小時，用MeOH (1 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件 A：梯度：15-55% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸(3.9 mg, 93%產率)。LC/MS (M+H): 495；LC滯留時間: 1.26分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.13 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例408

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽



中間物408A：(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酮



在真空下泵送實例316 (15 mg, 28 μ mol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(11 mg, 31 μ mol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (1.9 mg, 2.8 μ mol)之經攪拌二噁烷(0.5 mL)溶液且用氮氣回填兩次。隨後在90°C下加熱密封管16小時。藉由矽膠管柱層析(4 g ISCO柱, 0-100% EtOAc/Hex)純化粗物質, 得到(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酮(8 mg, 57%產率)。LC/MS (M+H): 493; LC滯留時間: 0.70分鐘(方法C)。

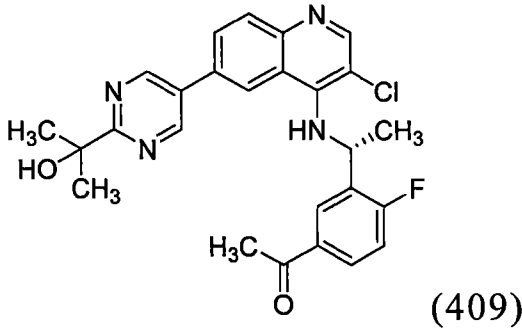
實例418:

在-20°C下將(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酮(中間物418A, 8 mg, 16 μ mol)之乙醚(0.5 mL)溶液添加至溴化甲基鎂之3 M乙醚溶液(0.05 mL, 0.15 mmol)中。攪拌所得溶液1小時, 用飽和NH₄Cl (2 mL)淬滅且用EtOAc (2×2 mL)萃取。濃縮經合併之EtOAc萃取物, 溶解於MeOH (1.5 mL)中且過濾。經由製備型LC/MS (條件B: 梯度: 15-55% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽(4.7 mg, 39%產率)。LC/MS (M+H): 509; LC滯留時間: 1.95分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 2H), 8.69 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 2.70 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.29

(s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例409

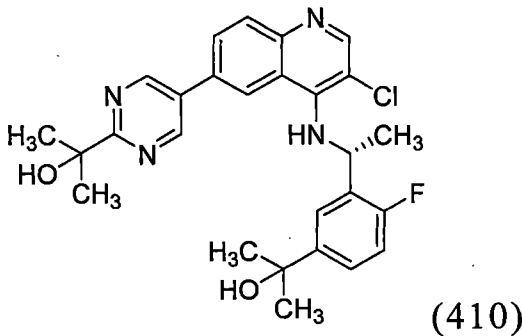
(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1-酮



遵循類似於合成中間物408A之程序，將實例318轉化為(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙-1-酮。LC/MS (M+H): 479；LC滯留時間: 1.91分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.29 (t, J=9.3 Hz, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.72 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例410

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

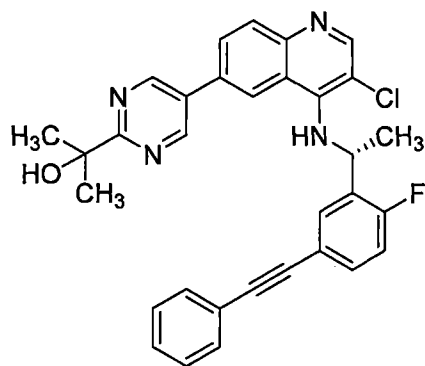


遵循類似於合成實例408之程序，將實例409 (8 mg, 17 μmol)轉化為(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 (0.5 mg, 6%產率)。LC/MS (M+H): 495；LC

滯留時間: 1.70分鐘(方法A)。

實例411

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(苯基乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

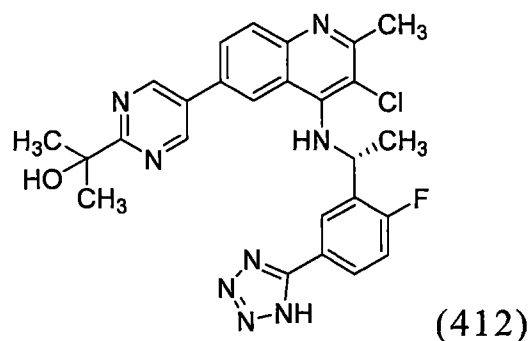


(411)

在真空下泵送實例318 (10 mg, 19 μ mol)、乙炔基苯(3 mg, 29 μ mol)、氯化雙(三苯基膦)鈹(II)(3 mg, 4 μ mol)及碘化銅(I) (0.4 mg, 2 μ mol)之經攪拌甲苯(0.5 mL)懸浮液且用氮氣回填兩次。添加TEA (5.40 μ L, 39 μ mol)。在真空下再次泵送混合物，用氮氣回填兩次且在90°C下於密封之安全小瓶加熱18小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於MeOH (2 mL)中且過濾。經由製備型LC/MS (條件B: 梯度: 20-60% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(苯基乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽(0.8 mg, 6%產率)。LC/MS (M+H): 537; LC滯留時間: 2.50分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 2H), 8.79 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.39 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 1.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.55 (s, 6H)。

實例412

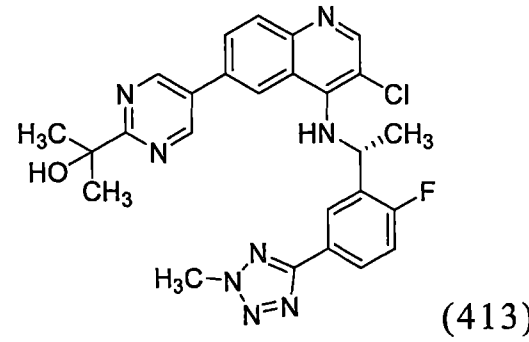
(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



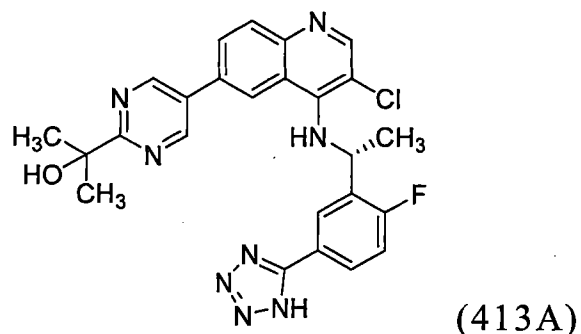
在180℃下微波處理實例375 (20 mg , 42 μmol)及疊氮基三丁基錫烷(28 mg , 84 μmol)之NMP (0.5 mL)溶液1小時。過濾混合物且經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-70% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2.4 mg，10%產率)。LC/MS (M+H): 519；LC滯留時間: 1.53分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.29 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例413

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物413A：(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



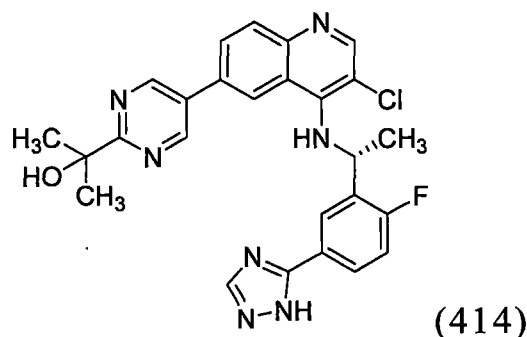
遵循類似於合成實例375及412之程序，將實例318 (30 mg, 58 μ mol)在兩個步驟中轉化為(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇之粗NMP溶液。LC/MS (M+H): 505; LC滯留時間: 0.67分鐘(方法C)。

實例413：

將碳酸鉀(54 mg, 0.391 mmol)及碘甲烷(0.036 mL, 0.582 mmol)添加至粗NMP溶液或中間物413A中。在室溫下攪拌混合物1小時且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 30-100% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2.8 mg, 9%產率)。LC/MS (M+H): 519; LC滯留時間: 1.96分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.29 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例414

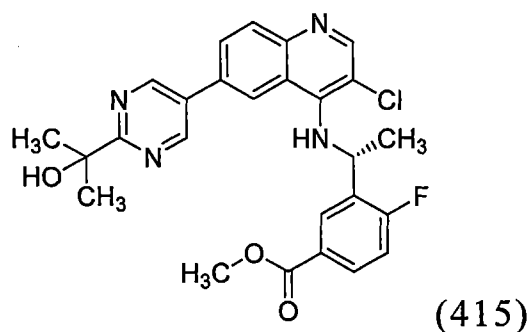
(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在120℃下於密封之安全小瓶中加熱實例388 (35 mg, 73 μmol)之1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5 mL, 4 mmol)溶液2小時。藉由蒸發移除過量1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺。將殘餘物溶解於乙酸(0.5 mL, 9 mmol)中。向溶液中添加35重量%胍水溶液(66 μL, 0.7 mmol)。在90℃下加熱混合物2小時。用MeOH (1 mL)稀釋粗物質且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 18-58% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(7.6 mg, 21%產率)。LC/MS (M+H): 504; LC滯留時間: 1.69分鐘(方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.22 (t, J=9.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.87-5.77 (m, 1H), 1.71 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例415

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸甲酯

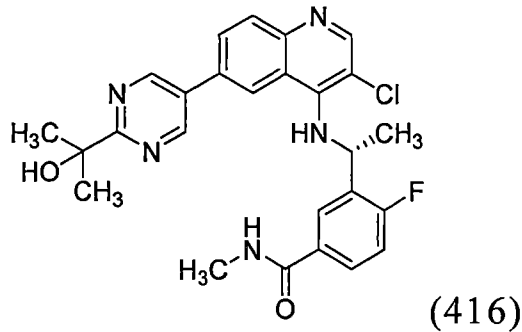


在真空下泵送實例318 (50 mg, 97 μmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加

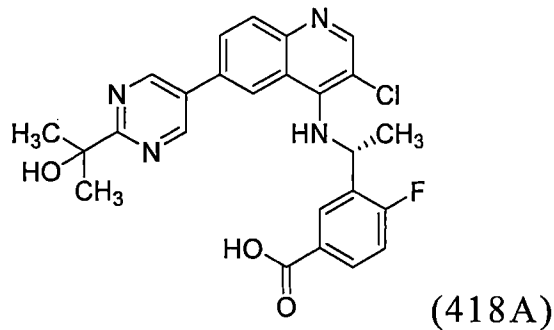
合物(8 mg, 9.7 μ mol)之經攪拌DMF (0.5 mL)溶液且用一氧化碳回填兩次。添加TEA (41 μ L, 0.29 mmol)及MeOH (39 μ L, 0.97 mmol)。再次在真空下泵送混合物且用一氧化碳回填兩次。密封反應管且在100 $^{\circ}$ C下微波處理1小時。用10% LiCl (4 mL)處理所得混合物且過濾。收集固體且藉由矽膠管柱層析(4 g ISCO柱, 0-100% EtOAc-己烷)純化, 得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸甲酯(18.6 mg, 39%產率)。LC/MS (M+H): 495; LC滯留時間: 2.08分鐘(方法A)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例416

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺



中間物418A: (R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸



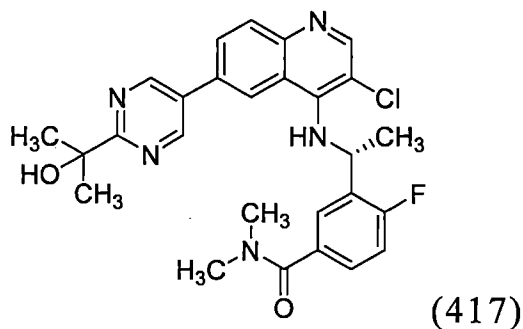
將1 M NaOH溶液(250 μ L, 250 μ mol)添加至實例415 (15 mg, 30 μ mol)之MeOH (0.5 mL)溶液中且在室溫下攪拌混合物4小時。蒸發溶劑。用HCl溶液(0.25 mL用4 mL水稀釋之1 M HCl)濕磨所得白色殘餘物。用水(2 mL)洗滌固體且在真空中乾燥，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲酸(10.4 mg, 22 μ mol, 71%產率)。LC/MS (M+H): 481; LC滯留時間: 0.66分鐘(方法C)。

實例418:

在室溫下攪拌中間物418A (5 mg, 10.4 μ mol)、8 M甲胺之EtOH溶液(13 μ L, 104 μ mol)及BOP (8 mg, 18 μ mol)之乙腈(0.5 mL)溶液1小時。用MeOH (1 mL)稀釋所得混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 20-60% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺(2.9 mg, 56%產率)。LC/MS (M+H): 494; LC滯留時間: 1.71分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 2.71 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例417

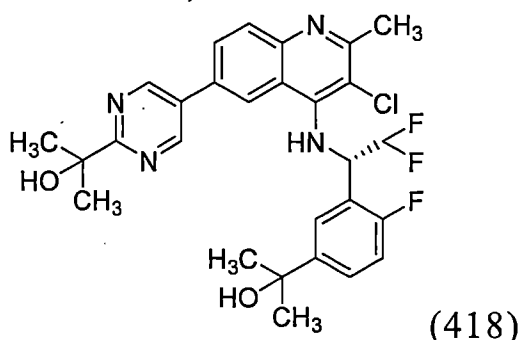
(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺



在室溫下攪拌中間物416A (5 mg, 10.4 μmol)、2 M二甲胺之MeOH溶液(0.052 mL, 104 μmol)及BOP (8 mg, 18 μmol)之乙腈(0.5 mL)溶液1小時。用MeOH (1 mL)稀釋所得混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 20-70% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺(3.8 mg, 72%產率)。LC/MS (M+H): 508; LC滯留時間: 1.72分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (br. s., 2H), 8.73 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.14 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.83 (br. s., 3H), 1.90 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.57 (br. s., 6H)。

實例418

(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

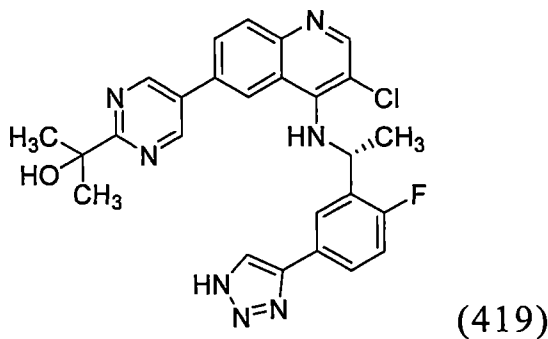


遵循實例408之2步驟合成的通用程序, 將實例320 (17 mg, 30 μmol)轉化為(S)-2-(5-(3-氯-4-((2,2-二氟-1-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3.4 mg, 20%產率)。

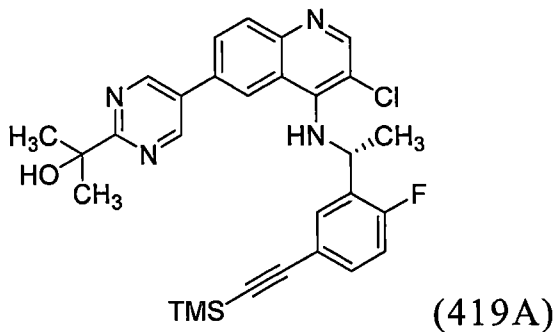
率)。LC/MS (M+H): 545 ; LC滯留時間: 1.90分鐘(方法A) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.06 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.67-6.40 (m, 1H), 5.64 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例419

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物419A : (R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物419A根據類似於實例411通用程序藉由將實例318 (50 mg, 97 μmol)轉化為(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(31 mg, 59%產率)製備。LC/MS (M+H): 533 ; LC滯留時間: 0.93分鐘(方法C)。

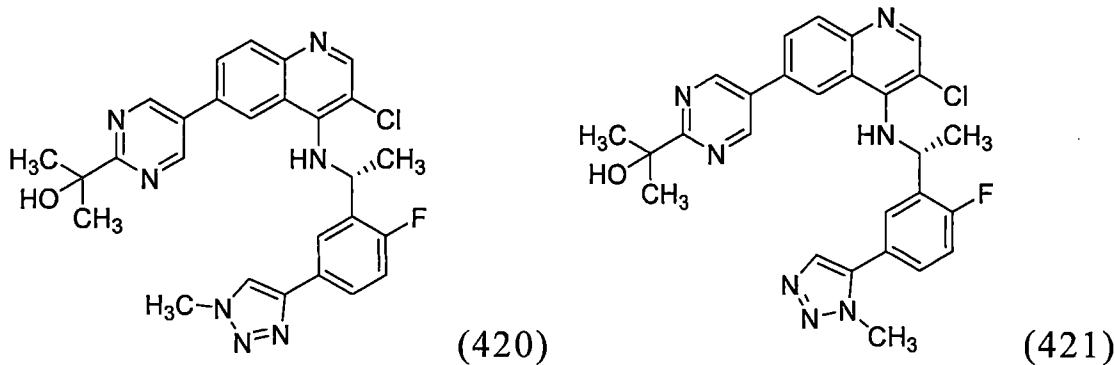
實例419 :

將(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

(基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(中間物419A, 15 mg, 28 μ mol)之MeOH (0.28 mL)-THF (0.28 mL)溶液添加至L-抗壞血酸(2 mg, 11 μ mol)、疊氮化鈉(2 mg, 31 μ mol)、硫酸銅(II)(0.9 mg, 5.6 μ mol)及碳酸鉀(7 mg, 51 μ mol)之水(0.14 mL)溶液中。在室溫下攪拌混合物24小時。過濾2/5粗產物(約11.2 μ mol)。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 10-50% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1.5 mg, 25%產率)。LC/MS (M+H): 504; LC滯留時間: 1.79分鐘(方法A); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br. s., 2H), 8.78 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.16 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 1.73 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.57 (br. s., 6H)。

實例420及421

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(420)及(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(421)



將碘甲烷(1.9 μ L, 31 μ mol)及吡啶(11 μ L, 141 μ mol)添加至3/5來自中間物419B之粗產物溶液(約16.8 μ mol)中。在室溫下攪拌混合物24小時, 用MeOH (1 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件B: 梯度: 10-55% B, 經19分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液,

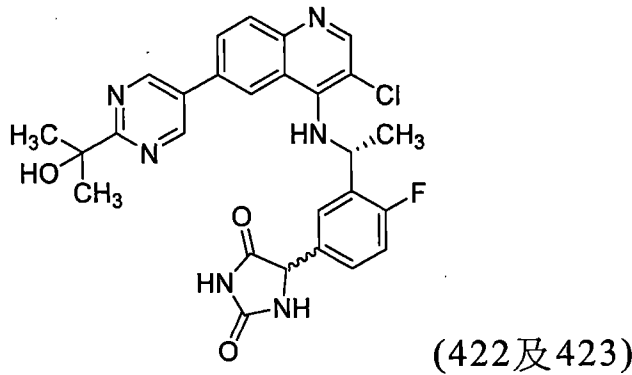
得到純第一溶離異構體及不純的第二溶離異構體。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：40-80% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘) 進一步純化不純的第二溶離異構體。未進行兩種溶離異構體之絕對結構指定。

第一溶離異構體(2.2 mg，25%產率)之分析資料：LC/MS (M+H): 518；LC滯留時間：1.81分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (br. s., 2H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 8.03 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 4.05 (s, 2H), 1.75 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

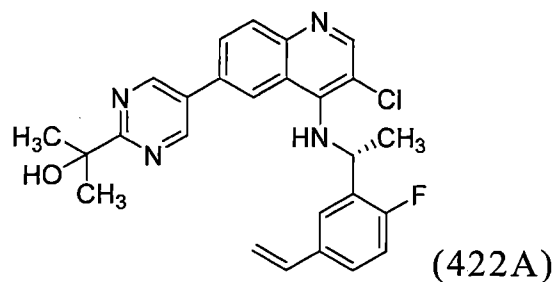
第二溶離異構體(1.5 mg，20%產率)之分析資料：LC/MS (M+H): 518；LC滯留時間：2.01分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-7.91 (m, 4H), 7.67 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.87-5.75 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例422及423

5-(3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)咪唑啉-2,4-二酮之非對映異構體

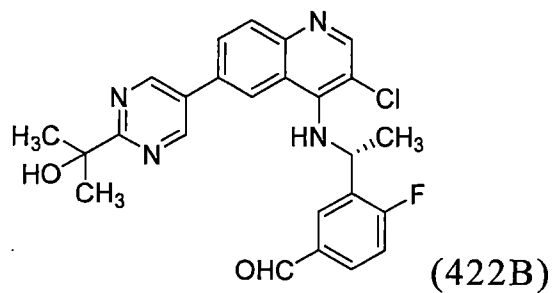


中間物422A：(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



遵循類似於合成實例330之程序，將實例318 (100 mg，194 μ mol) 轉化為(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(60 mg，67%產率)。LC/MS (M+H): 463；LC滯留時間: 0.77分鐘(方法C)。

中間物422B：(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛



遵循類似於中間物407A之程序，將(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(60 mg，130 μ mol)轉化為(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛(48 mg，80%產率)。LC/MS (M+H): 465；LC滯留時間: 0.71分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.95 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (d, J =8.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, J =7.3, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 5.48-5.37 (m, 1H), 5.13 (d, J =8.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 1.75 (d, J =6.7 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H)。

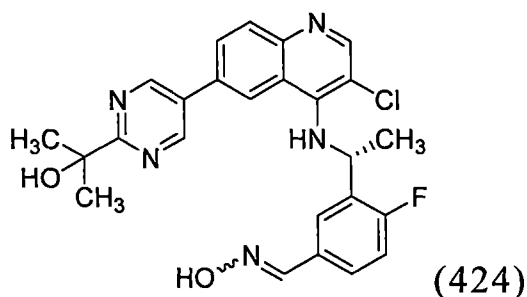
實例422及423：

在90℃下於密封之安全小瓶中加熱來自中間物422B之醛(10 mg，22 μ mol)、氰化鈉(1.3 mg，26 μ mol)及碳酸氫銨(4.59 mg，0.058

mmol)之經攪拌EtOH (0.4 mL)-水(0.1 mL)溶液50分鐘。用MeOH (1 mL)稀釋反應混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：15-55% B，經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到部分分離之兩種非對映異構體。第一非對映異構體(1.3 mg，11%產率，混雜有約10%第二非對映異構體)之分析資料：LC/MS (M+H): 535；LC滯留時間：1.40分鐘(方法A)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27-9.21 (m, 2H), 8.74-8.66 (m, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.77 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.57 (s, 6H)。第二非對映異構體(1.5 mg，12%產率，混雜有約50%第一非對映異構體)之分析資料：LC/MS (M+H): 535；LC滯留時間：1.40分鐘(方法A)。兩個產物峰之絕對立體化學未測定。

實例424

(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛肟

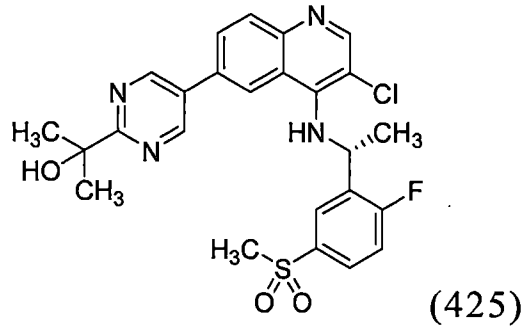


在室溫下攪拌(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛(中間物422B，10 mg，22 μmol)及羥胺鹽酸鹽(1.8 mg，26 μmol)之EtOH (0.5 mL)溶液18小時。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：30-70% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化一半溶液(約11 μmol)，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛肟(2 mg，40%產率)。LC/MS (M+H): 480；LC滯留時間：1.87分鐘(方法A)；¹H NMR

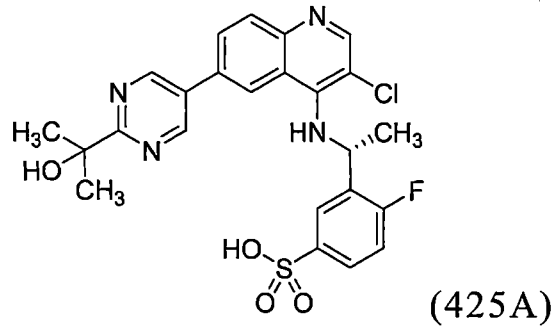
(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br. s., 2H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.16 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例425

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(甲基磺基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物425A：3-((R)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯亞磺酸



在真空下泵送實例318 (30 mg, 58 μ mol)、氯化雙(三苯基膦)鈮(II)(4 mg, 5.8 μ mol)、偏亞硫酸氫鉀(26 mg, 116 μ mol)、甲酸鉀(11 mg, 128 μ mol)、溴化四丁銨(21 mg, 64 μ mol)及1,10-啡啉(3 mg, 17 μ mol)於DMSO (1 mL)中之溶液且用氮氣回填兩次。在70°C下加熱密封管9.5小時。1/3所得混合物(約19.3 μ mol)用於下一步驟中。

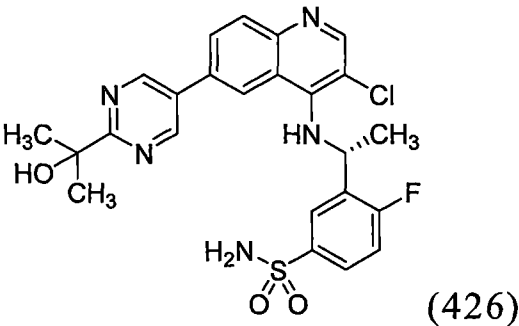
實例425：

將碘甲烷(13 mg, 87 μ mol)添加至1/3粗反應溶液(中間物425A, 約19.3 μ mol)中。在室溫下攪拌1小時後，用MeOH (1 mL)稀釋混合物

且過濾。經由製備型LC/MS (條件B：梯度：10-50% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(甲基磺醯基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽 (1.8 mg，13%產率)。LC/MS (M+H): 515；LC滯留時間：1.81分鐘(方法A)。

實例426

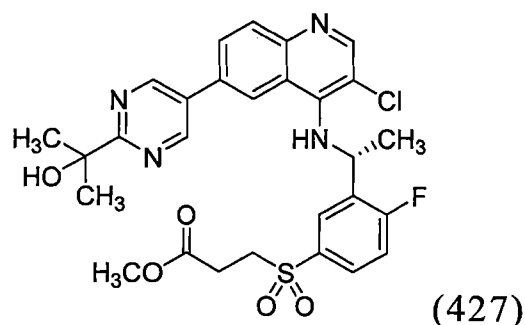
(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯磺醯胺



將羥胺-O-磺酸(26 mg，233 μmol)添加至剩餘中間物425A之三分之二粗溶液(約38.7 μmol)中且在室溫下攪拌混合物16小時。用MeOH (1 mL)稀釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件B：梯度：0-40% B，經19分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯磺醯胺TFA鹽(0.7 mg，3%產率)。LC/MS (M+H): 516；LC滯留時間：1.50分鐘(方法A)。

實例427

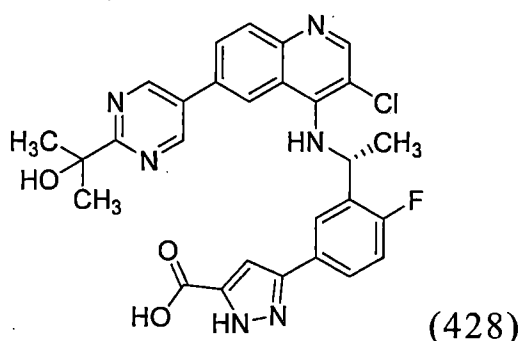
(R)-3-((3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)磺醯基)丙酸甲酯



在120℃下於密封之安全小瓶中加熱實例318 (20 mg, 39 μmol)、3-甲氧基-3-側氧基丙烷-1-亞磺酸鈉(20 mg, 116 μmol)及碘化銅(I)(22 mg, 116 μmol)之DMSO (0.5 mL)溶液4.5小時。用MeOH (1 mL)稀釋所得混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A: 梯度: 20-60% B, 經20分鐘, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液, 得到(R)-3-((3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)磺醯基)丙酸甲酯(3 mg, 13%產率)。LC/MS (M+H): 587; LC滯留時間: 1.87分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.44 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.86-5.78 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 1.71 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例428

(R)-3-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-甲酸

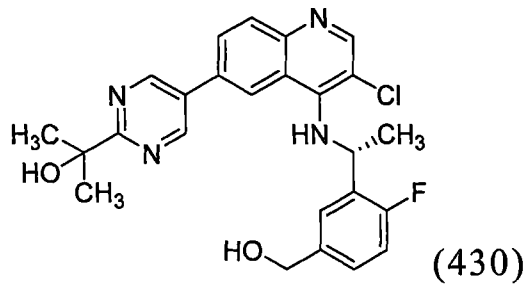
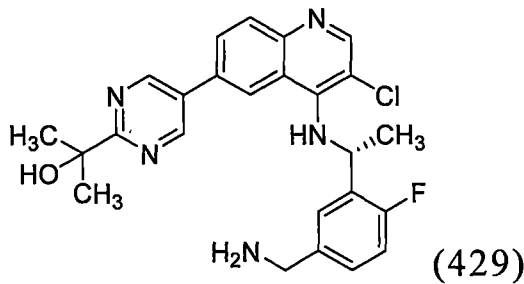


在真空下泵送實例318 (50 mg, 97 μmol)、3-(三丁基錫烷基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(75 mg, 175 μmol)及氯化雙(三苯基膦)鉍(II) (7 mg, 10 μmol)之二噁烷(0.5 mL)溶液且用氮氣回填兩次。在90℃下加

熱密封管17小時。冷卻至室溫後，將反應混合物分成兩等分。將1 M NaOH溶液(0.5 mL, 0.5 mmol)添加至一半反應混合物(約48.5 μ mol)中。在室溫下攪拌所得溶液1小時，用MeOH (1 mL)稀釋且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-50% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-3-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)-1H-吡啶-5-甲酸(0.9 mg, 3%產率)。LC/MS (M+H): 547; LC滯留時間: 1.42分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (br. s., 2H), 8.75 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.98 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.10 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 5.77 (br. s., 1H), 1.69 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.56 (br. s., 6H)。

實例429及430

(R)-2-(5-(4-((1-(5-(胺基甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(429)及(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(430)

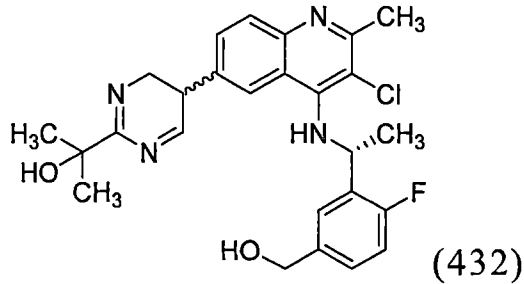
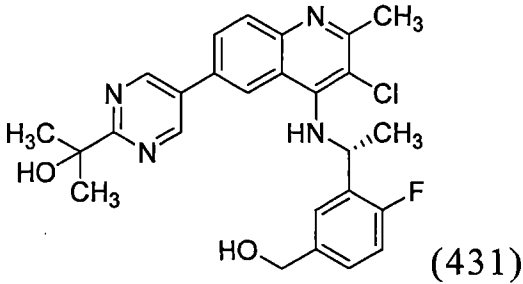


在130°C下微波處理(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛(中間物422B, 33 mg, 71 μ mol)、乙酸銨(72 mg, 934 μ mol)及氰基硼氫化鈉(15 mg, 239 μ mol)之乙醇(1 mL)溶液10分鐘。用MeOH(1 mL)稀釋粗物質且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-60% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(5-(4-((1-(5-(胺基甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-3-氯喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例429, 8.1 mg, 22%)

產率)作為第一溶離產物及(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例430, 1.5 mg, 4%產率)作為第二溶離產物。實例429之分析資料: LC/MS (M+H): 466; LC滯留時間: 1.41分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.06 (t, J=9.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。實例430之分析資料: LC/MS (M+H): 467; LC滯留時間: 1.71分鐘(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.05 (t, J=9.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.81-5.72 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.65 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例431及432

(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇及(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)-4,5-二氫嘧啶-2-基)丙-2-醇



在0°C下將NaBH₄ (6.6 mg, 174 μmol)添加至(R)-3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯甲醛(中間物407A, 24.6 mg, 51 μmol)之EtOH (0.5 mL)溶液中。在0°C下攪拌混合物40分鐘, 用飽和NH₄Cl (0.5 mL)淬滅且在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc (2×1 mL)萃取所得混合物。濃縮經合併之有機萃取物,

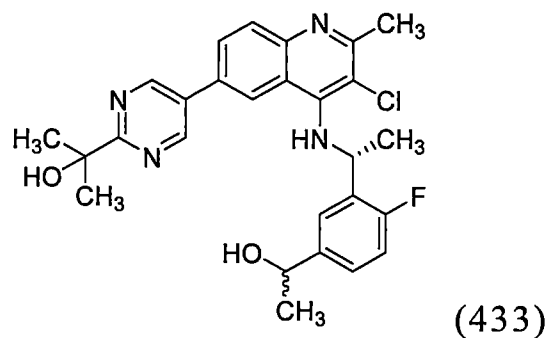
溶解於MeOH (6 mL)中且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：10-60% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化三分之一濾液(2 mL)，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(實例431，2.1 mg，8%產率)。經由製備型HPLC (條件C：梯度：0-100% B，經10分鐘，隨後在100% B下保持2分鐘)純化剩餘濾液(4 mL)，得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽(5.8 mg，17%產率)作為第二溶離產物及2-(5-(3-氯-4-(((R)-1-(2-氟-5-(羥基甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)-4,5-二氫嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽(實例432，6.1 mg，18%產率)作為第一溶離產物。

實例431之分析資料：LC/MS (M+H): 481；LC滯留時間：0.66分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD之1:1混合物) δ 8.84 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.11 (dd, *J*=10.3, 8.4 Hz, 1H), 5.93 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.83 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H)。

實例432之分析資料：LC/MS (M+H): 483；LC滯留時間：0.56分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD之1:1混合物) δ 8.00-7.95 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.52 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.14 (dd, *J*=10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.87 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 3H), 4.53-4.31 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.82 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例433

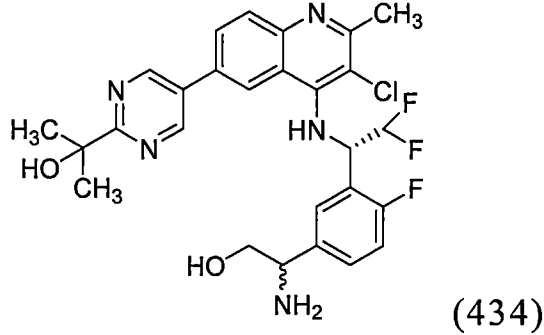
2-(5-(3-氯-4-(((1R)-1-(2-氟-5-(1-羥基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



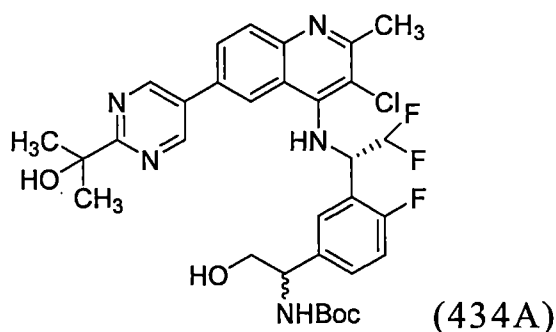
遵循類似於合成實例431之程序，將(R)-1-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酮(中間物408A，15 mg，31 μ mol)轉化為2-(5-(3-氯-4-(((1R)-1-(2-氟-5-(1-羥基乙基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇TFA鹽之非對映異構混合物(5.4 mg，26%產率)。LC/MS (M+H): 495；LC滯留時間: 0.69分鐘(方法C)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 之1:1混合物) δ 8.81 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=9.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=5.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=10.3, 8.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.79 (五重峰, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.83 (dd, $J=6.6, 2.0$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (dd, $J=11.1, 6.5$ Hz, 3H)。

實例434

2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



中間物434A：(1-(3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯



將2.5重量%四氧化鐵之t-BuOH溶液(27 μ L, 2.7 μ mol)添加至(4-氯苯甲醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯(25 mg, 93 μ mol)之乙腈(0.25 mL)溶液中。在室溫下攪拌10分鐘後，將所得溶液添加至實例352 (34 mg, 66 μ mol)之乙腈(0.25 mL)懸浮液中，繼而添加水(0.1 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。在各別小瓶中，再將2.5重量%四氧化鐵之t-BuOH溶液(127 μ L, 12.7 μ mol)添加至(4-氯苯甲醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯(25 mg, 93 μ mol)之乙腈(0.25 mL)溶液中。在室溫下攪拌1小時後，將此溶液添加至反應混合物中。8天後，藉由矽膠管柱層析(4 g ISCO柱，0-100% EtOAc/己烷，隨後0-10% MeOH/CH₂Cl₂)純化粗物質，得到(1-(3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(14 mg, 33%產率)。暫時指定胺基羥基化反應物之區位化學。LC/MS (M+H): 646; LC滯留時間: 0.77分鐘(方法C)。

實例434：

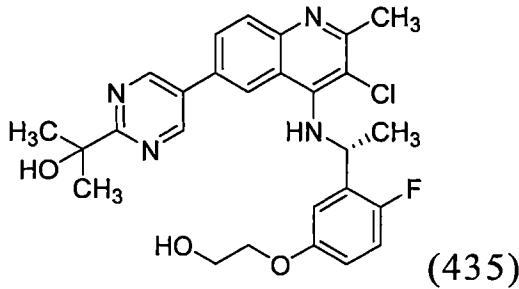
將4 M HCl之二噁烷溶液(0.25 mL, 1 mmol)添加至(1-(3-((S)-1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)-2,2-二氟乙基)-4-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(中間物434A, 12.3 mg, 19 μ mol)之CH₂Cl₂ (0.25 mL)溶液中。在室溫下攪拌30分鐘後，用MeOH (1.5 mL)稀釋混合物且過濾。經由製備型LC/MS (條件A：梯度：15-55% B，經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘)純化濾液，得到2-(5-(4-(((1S)-1-(5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)

胺基)-3-氯-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(5.2 mg, 50%產率)。

LC/MS (M+H): 546; LC滯留時間: 1.37分鐘(方法A)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.05 (br. s., 2H), 8.48-8.41 (m, 1H), 8.36 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 1H), 6.62-6.10 (m, 2H), 4.95 (dt, *J*=9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

實例435

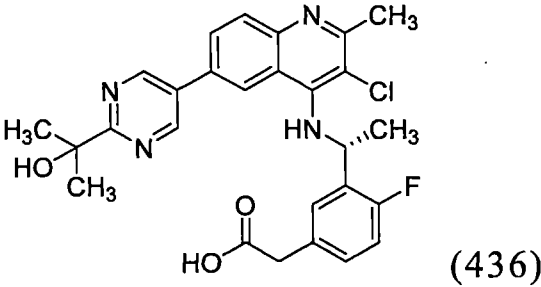
(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



在130℃下於密封之安全小瓶中加熱實例316 (20 mg, 38 μmol)、K₂CO₃ (16 mg, 113 μmol)及氯化銅(II)(1.4 mg, 10.4 μmol)之乙二醇(0.5 mL, 9 mmol)懸浮液20小時。藉由製備型HPLC (條件C: 梯度: 0-100%溶劑B, 10分鐘內, 隨後在100% B下保持5分鐘)純化所得混合物, 得到不純產物。藉由矽膠管柱層析(2×4 g ISCO柱, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂)進一步純化, 得到(R)-2-(5-(3-氯-4-((1-(2-氟-5-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3.1 mg, 15%產率)。LC/MS (M+H): 511; LC滯留時間: 0.71分鐘(方法C)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.84 (s, 2H), 8.05 (dd, *J*=5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.82 (dt, *J*=8.9, 3.5 Hz, 1H), 5.19 (br. s., 2H), 4.74 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.96 (q, *J*=3.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.67 (d, *J*=1.6 Hz, 6H)。

實例436

(R)-2-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酸

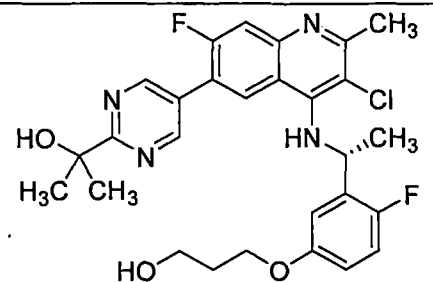
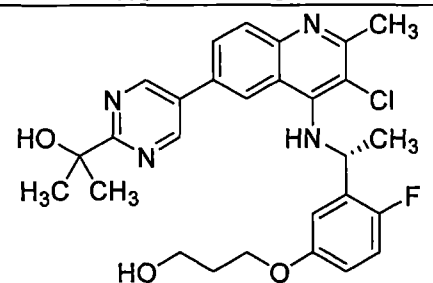
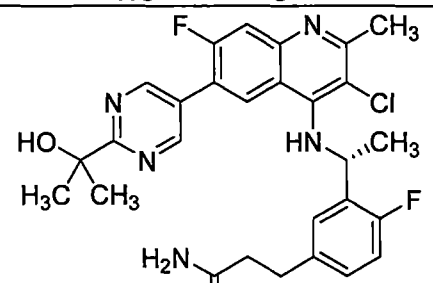
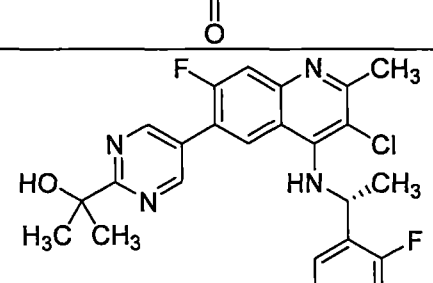
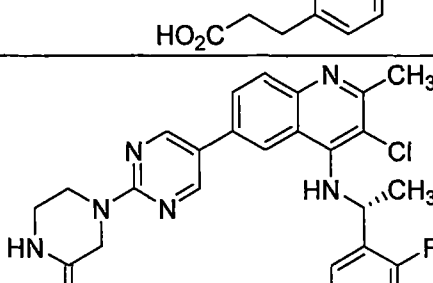
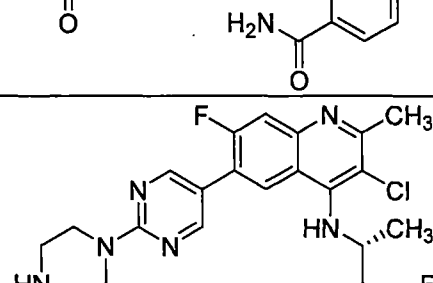


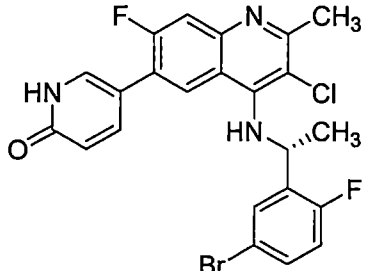
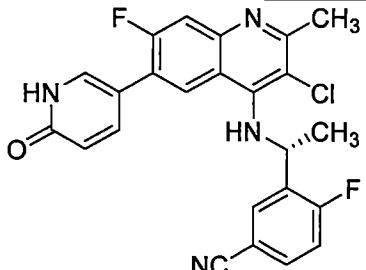
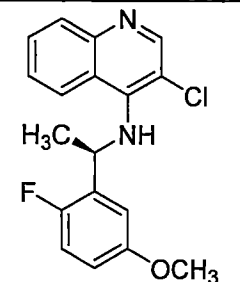
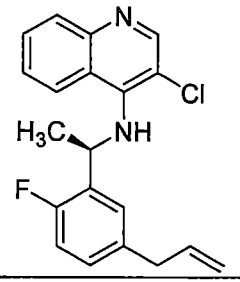
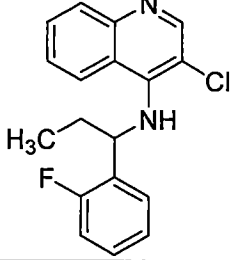
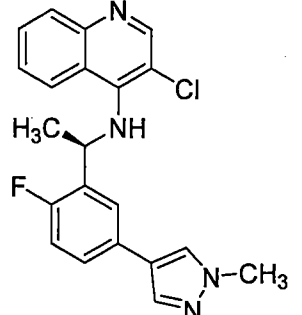
將戴斯-馬丁高碘烷(6.4 mg, 0.015 mmol)添加至實例323 (6.7 mg, 0.014 mmol)之CH₂Cl₂ (0.5 mL)溶液中。在室溫下攪拌1.5小時後，添加飽和NaHCO₃ (2 mL)。劇烈攪拌所得混合物0.5小時。分離有機層且濃縮。將所得固體殘餘物與磷酸二氫鈉(8.12 mg, 0.068 mmol)、亞氯酸鈉(6.12 mg, 0.068 mmol)及2 M 2-甲基-2-丁烯之THF溶液(0.237 mL, 0.474 mmol)混合。在室溫下攪拌1小時後，用MeOH (1.5 mL)稀釋混合物且過濾。藉由製備型逆相HPLC (條件C, 0-100% 溶劑B, 10分鐘內，隨後在100% B下保持2分鐘)純化濾液，得到(R)-2-(3-(1-((3-氯-6-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-5-基)-2-甲基喹啉-4-基)胺基)乙基)-4-氟苯基)乙酸TFA鹽(2.3 mg, 23%產率)。LC/MS (M+H): 509 ; LC滯留時間: 0.68分鐘(方法C) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD之1:1混合物) δ 8.85 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.08 (dd, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.97-5.89 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)。

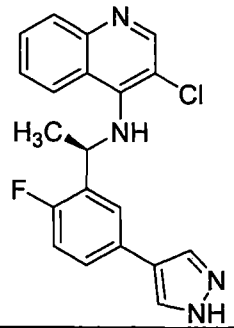
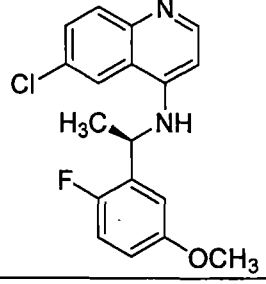
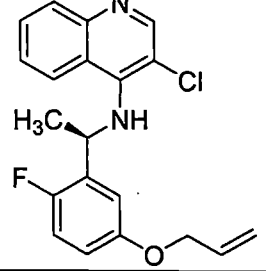
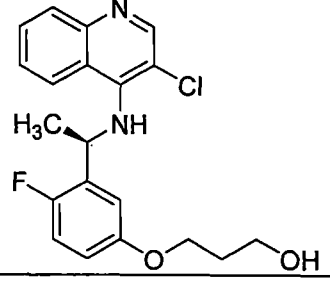
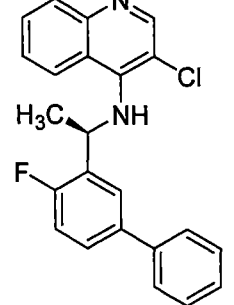
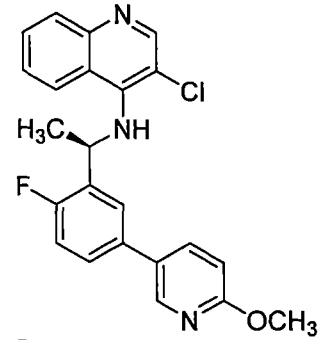
根據用於製備實例1-436之程序或類似程序製備的其他實例展示於表19中

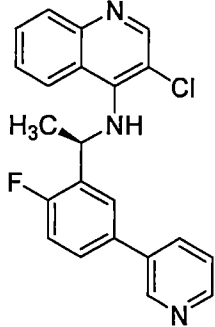
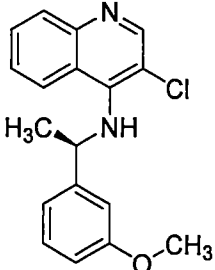
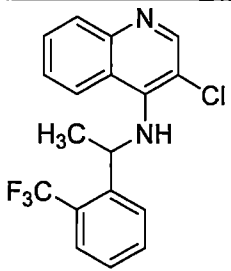
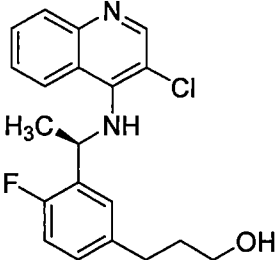
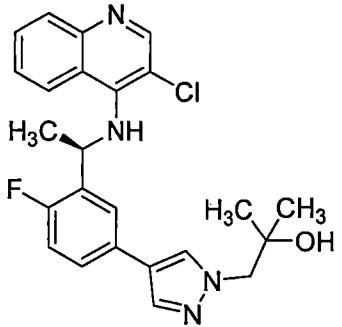
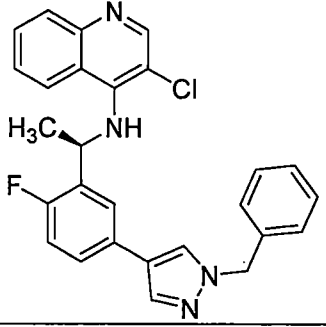
表19

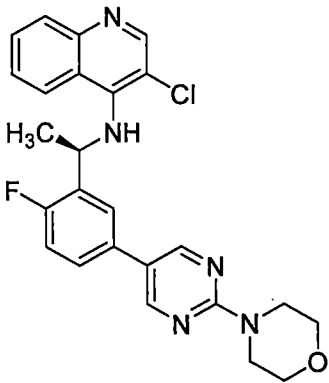
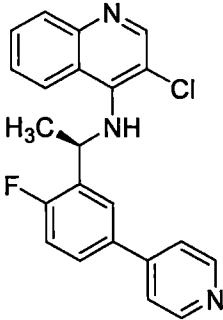
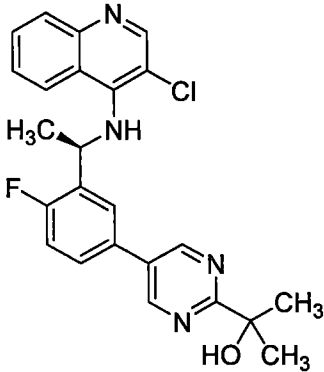
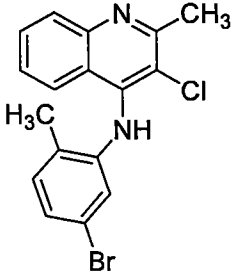
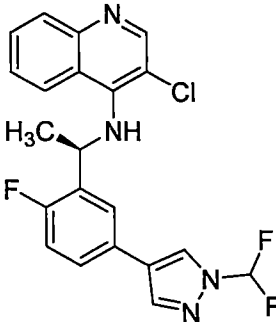
實例編號	結構	所觀察到之 MS(M ⁺)	HPLC滯 留時間 (分鐘)	HPLC方法
437		493	0.66	C
438		507	0.66	C
439		509	0.68	C
440		529	0.69	C
441		451	2.112	A
442		513	1.925	A

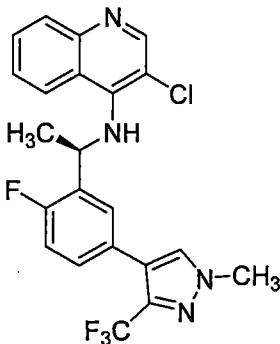
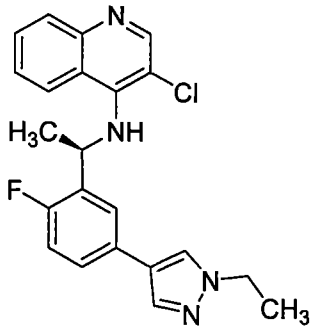
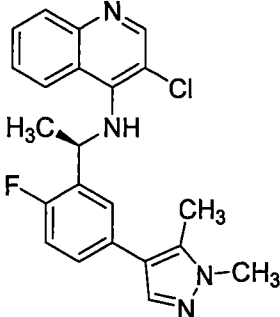
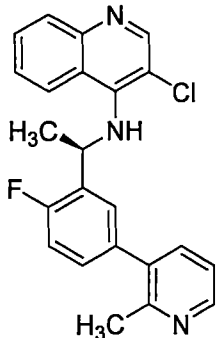
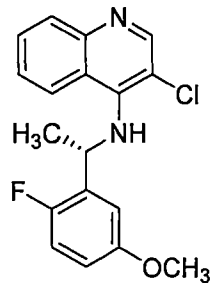
443		543	2.018	A
444		525	1.816	A
445		540	0.66	C
446		541	0.71	C
447		533.9	1.47	A
448		551.7	1.58	A

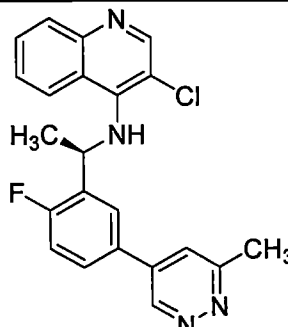
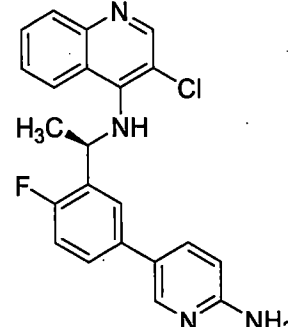
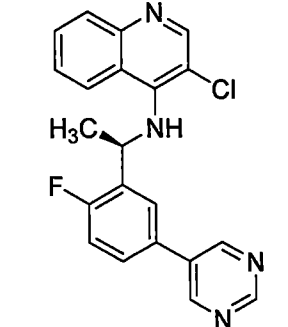
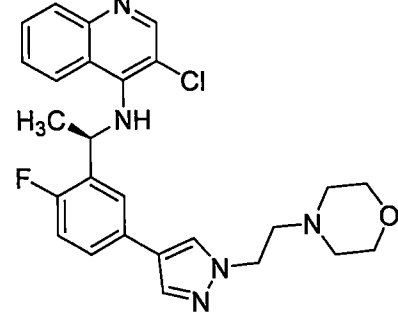
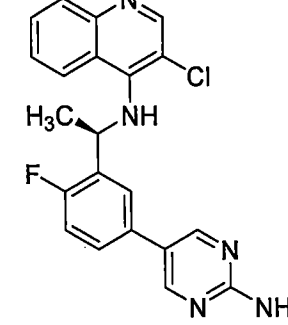
449		503.7	0.71	C
450		450.8	0.65	C
451		330.7	0.73	C
452		340.8	0.82	C
453		315.2	2.21	F
454		380.9	1.91	F

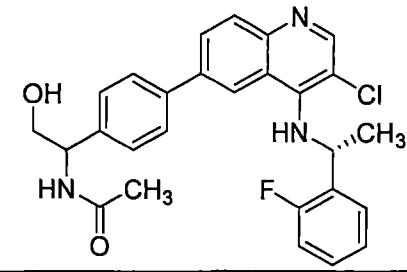
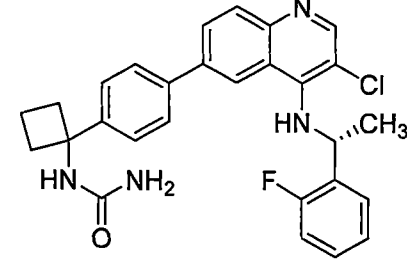
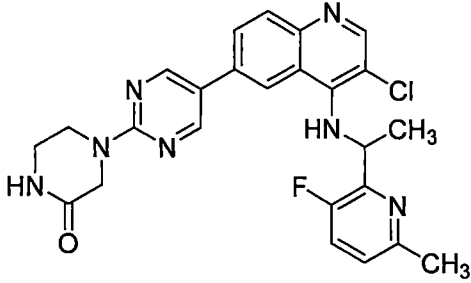
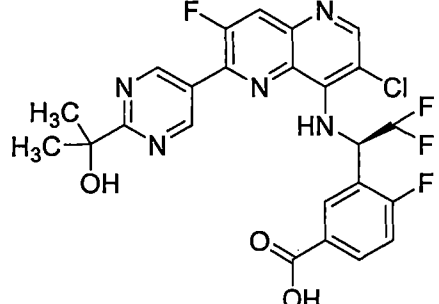
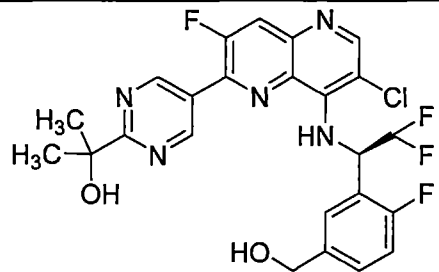
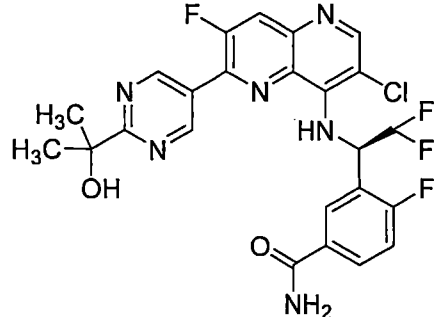
455		367.2	1.87	F
456		331.1	1.81	F
457		356.7	0.78	C
458		375.0	1.77	F
459		377.0	2.47	F
460		408.0	2.23	F

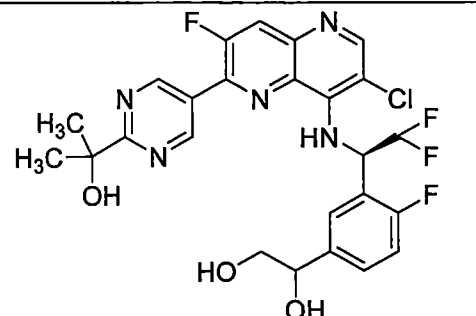
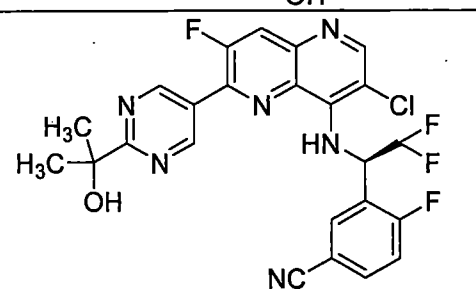
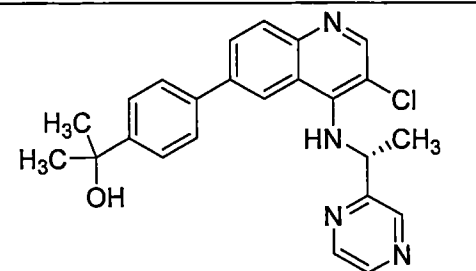
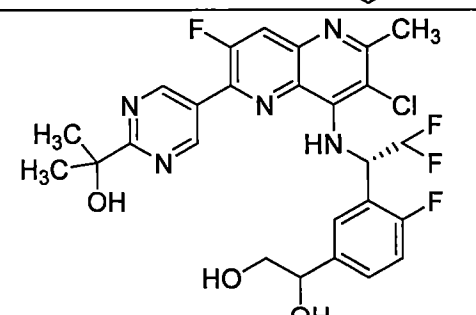
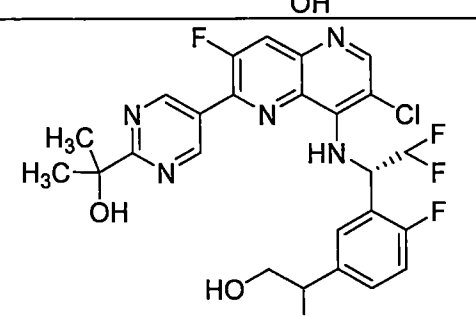
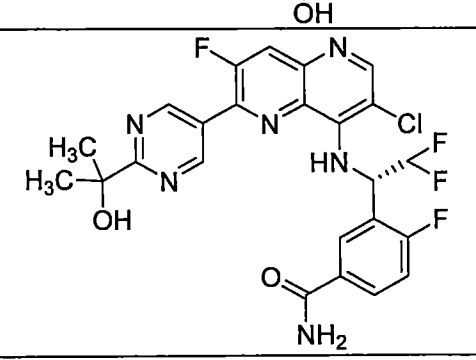
461		378.3	1.90	F
462		313.3	1.96	F
463		351.1	2.26	F
464		359.2	1.77	F
465		439.1	1.92	F
466		457.3	2.21	F

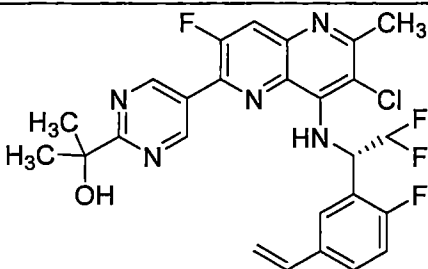
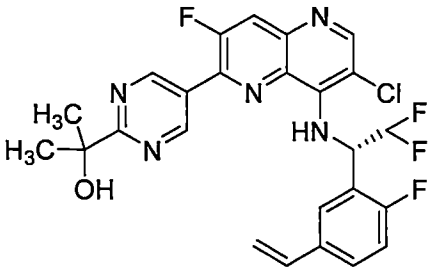
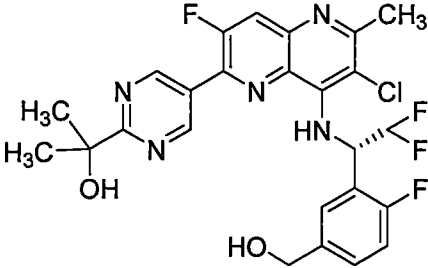
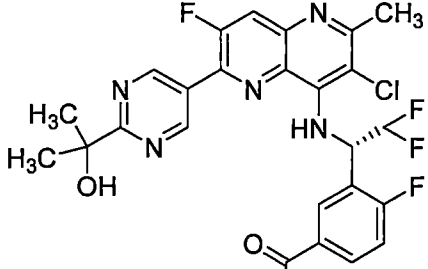
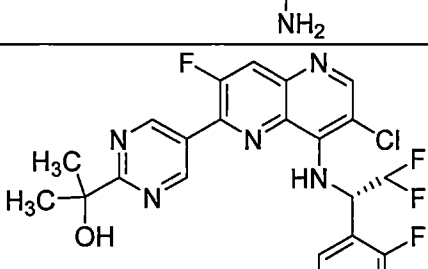
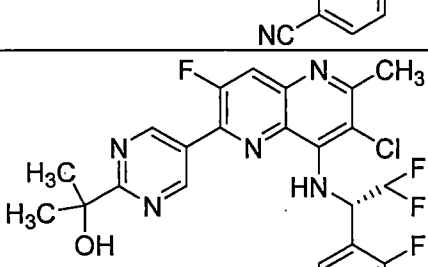
467		454.3	2.12	F
468		378.1	1.97	F
469		437.1	1.99	F
470		360.7, 362.7	0.75	C
471		417.0	2.11	F

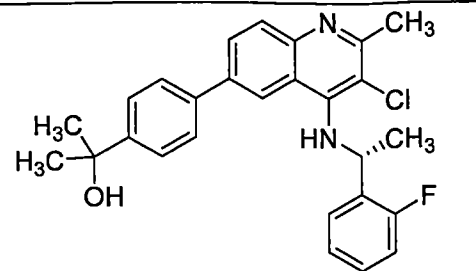
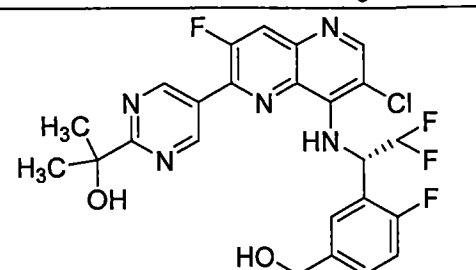
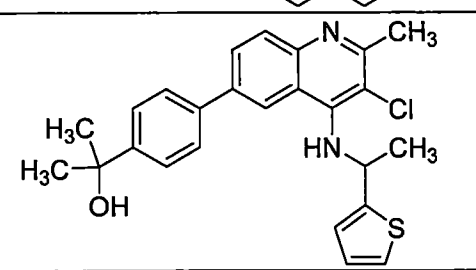
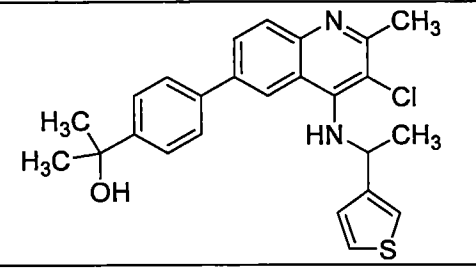
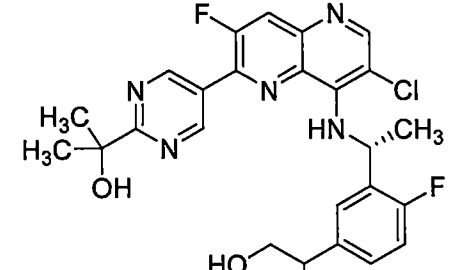
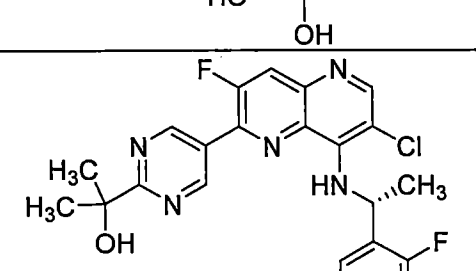
472		449.2	2.16	F
473		395.2	1.96	F
474		395.3	1.96	F
475		392.2	1.95	F
476		331.1	2.08	F

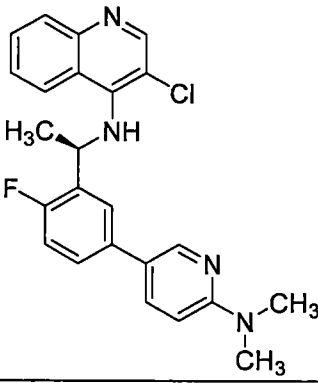
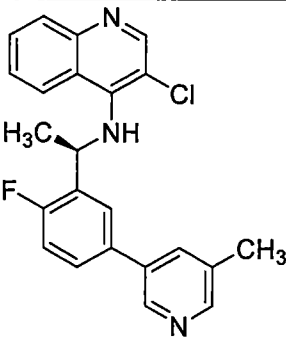
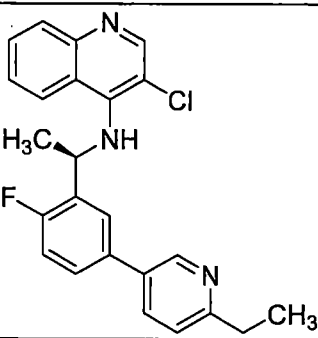
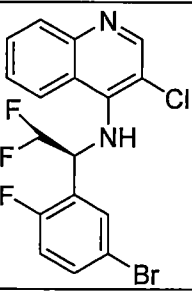
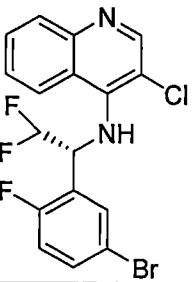
477		393.2	1.69	F
478		393.2	1.78	F
479		379.0	1.78	F
480		480.1	1.80	F
481		394.2	1.66	F

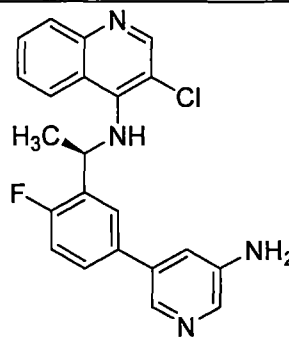
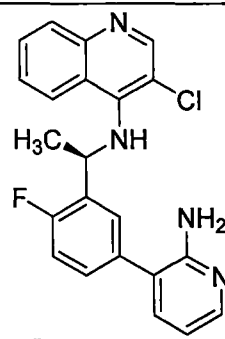
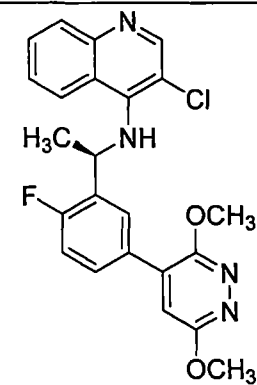
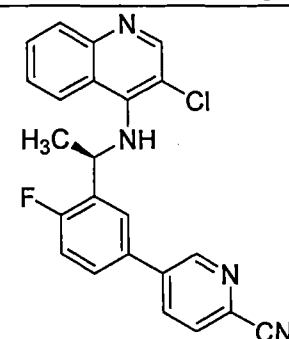
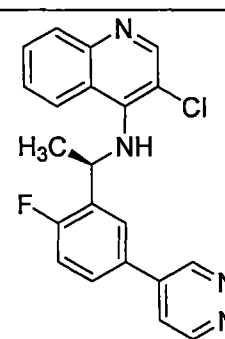
482		478.0	1.739	A
483		489.4	2.015	A
484		503.0	1.661	A
485		536.1 (M+H) ⁺	0.84	C
486		522.2 (M+H) ⁺	0.85	C
487		535.1 (M+H) ⁺	0.77	C

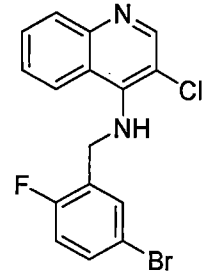
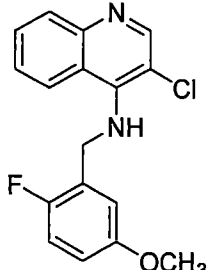
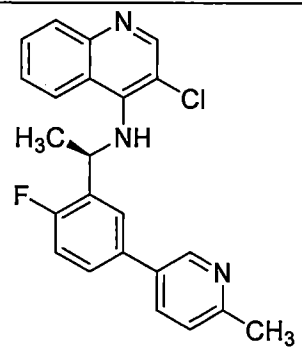
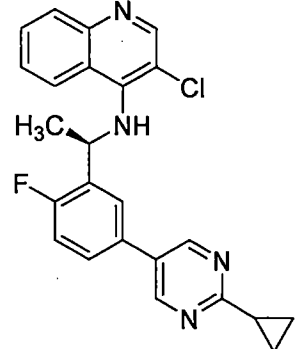
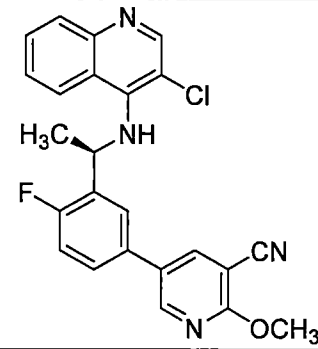
488		552.1 (M+H) ⁺	0.76	C
489		517.1 (M+H) ⁺	0.91	C
490		419.0 (M+H) ⁺	0.67	C
491		566.1 (M+H) ⁺	0.71	C
492		552.1 (M+H) ⁺	0.77	C
493		535.1 (M+H) ⁺	0.79	C

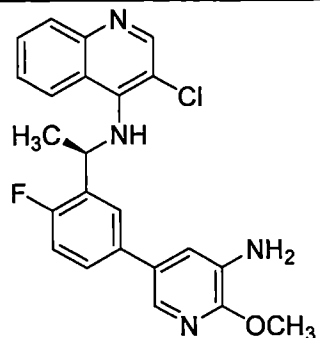
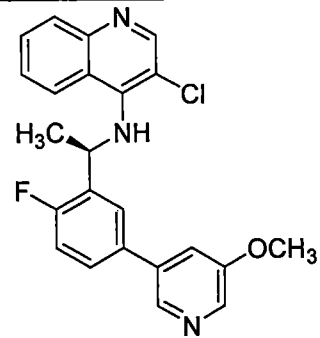
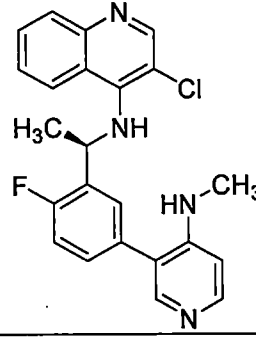
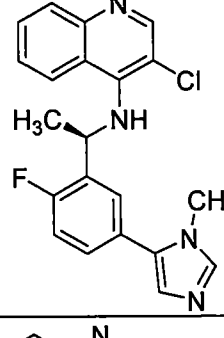
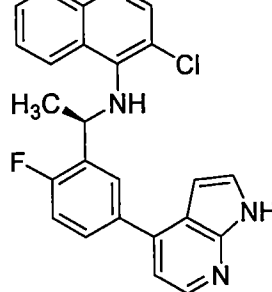
494		532.1 (M+H) ⁺	0.93	C
495		518.1 (M+H) ⁺	1.01	C
496		536.1 (M+H) ⁺	0.78	C
497		549.1 (M+H) ⁺	0.73	C
498		517.2 (M+H) ⁺	0.93	C
499		531.3 (M+H) ⁺	0.87	C

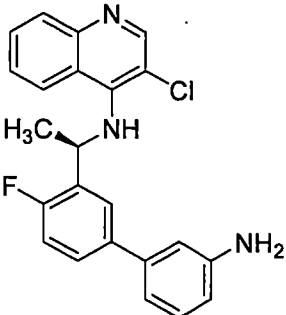
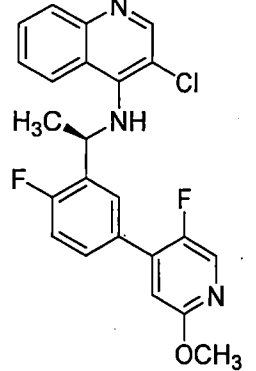
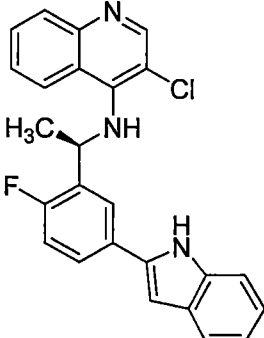
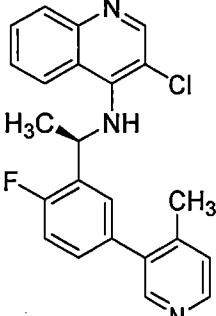
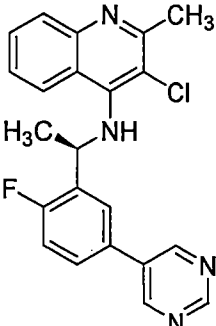
500		449.1 (M+H) ⁺	0.80	C
501		522.2 (M+H) ⁺	0.85	C
502		437.3 (M+H) ⁺	0.81	C
503		437.1 (M+H) ⁺	0.82	C
504		516.2 (M+H) ⁺	0.70	C
505		486.2 (M+H) ⁺	0.75	C

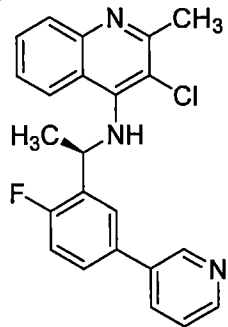
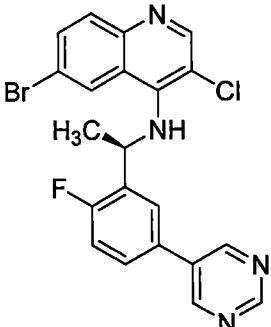
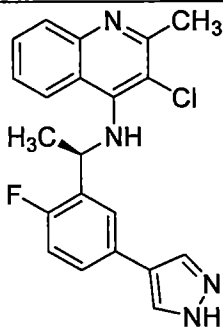
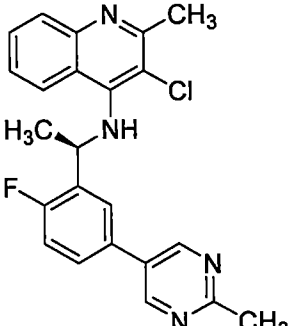
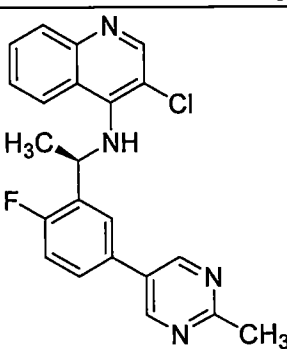
506		419.0	2.282	F
507		392.2	2.007	F
508		404.0	2.209	F
509		416.9	2.156	F
510		416.7	2.155	F

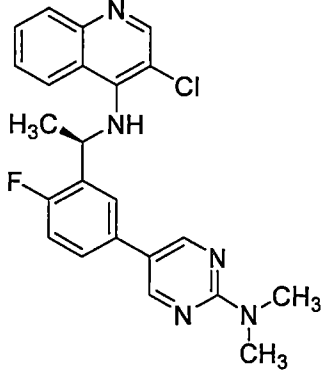
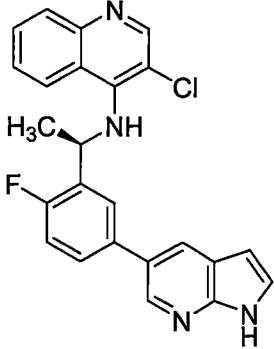
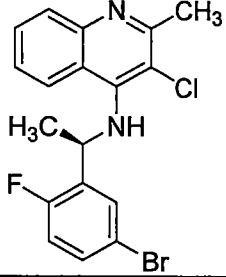
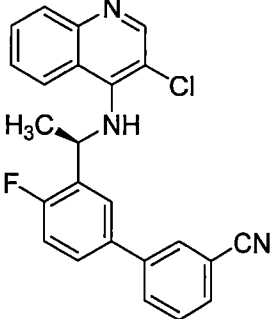
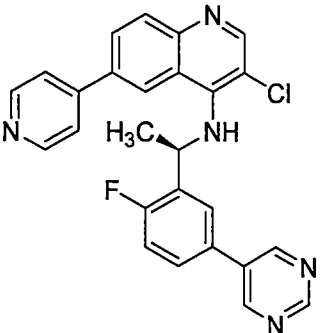
511		393.1	1.690	F
512		393.0	1.832	F
513		439.2	2.093	F
514		403.1	2.089	F
515		379.1	1.631	F

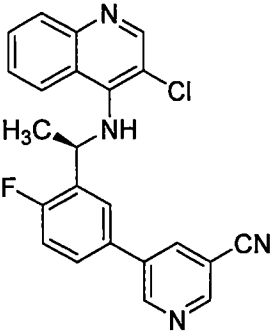
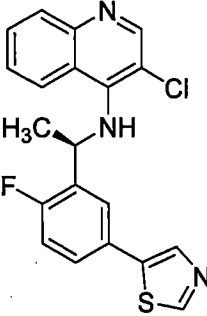
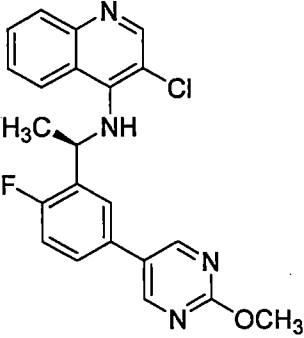
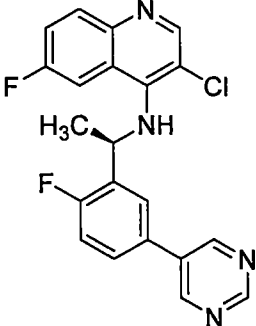
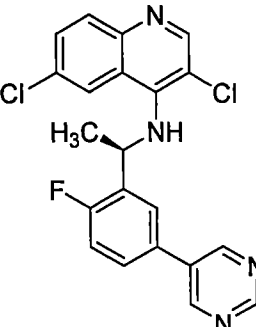
516		366.6	2.093	F
517		316.7	1.876	F
518		392.0	2.019	F
519		419.1	2.141	F
520		433.0	2.278	F

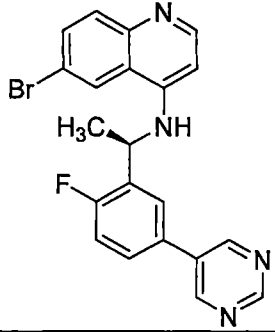
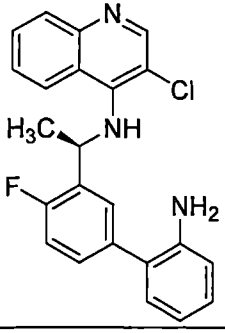
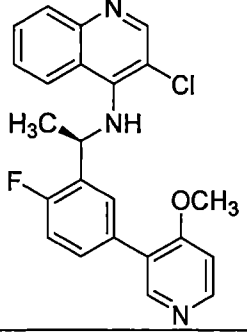
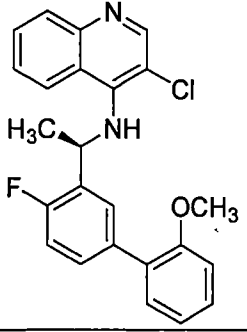
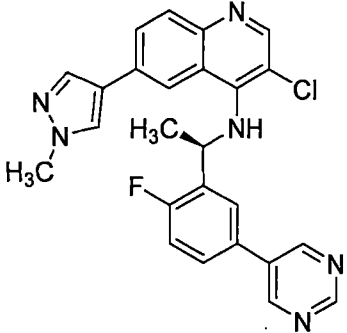
521		423.2	1.981	F
522		406.0	2.028	F
523		407.2	1.378	F
524		381.2	1.754	F
525		417.1	1.971	F

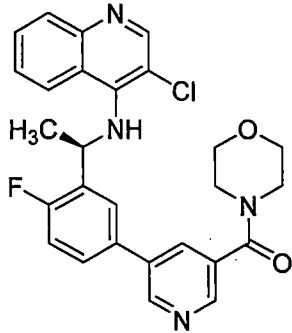
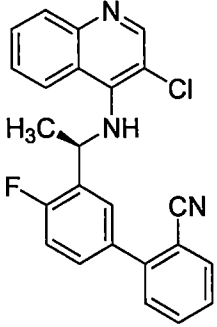
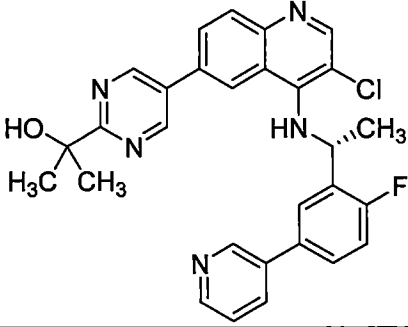
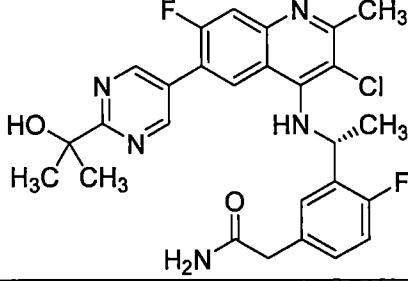
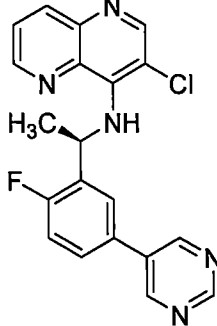
526		392.2	2.054	F
527		426.2	2.319	F
528		416.1	2.364	F
529		392.2	2.127	F
530		392.9	1.917	F

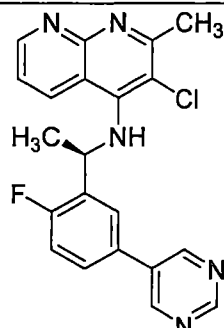
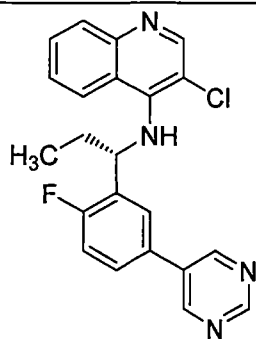
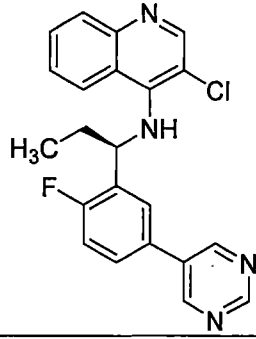
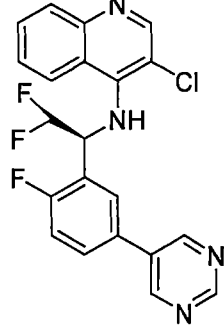
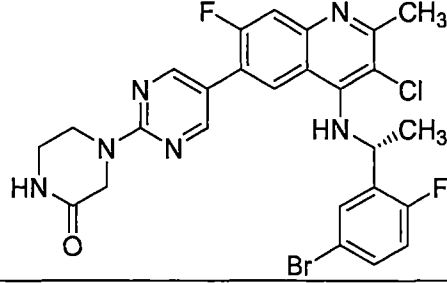
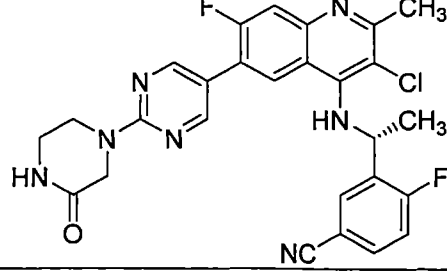
531		390.0	2.072	F
532		456.9	2.071	F
533		379.0	1.894	F
534		406.9	1.996	F
535		393.2	1.763	F

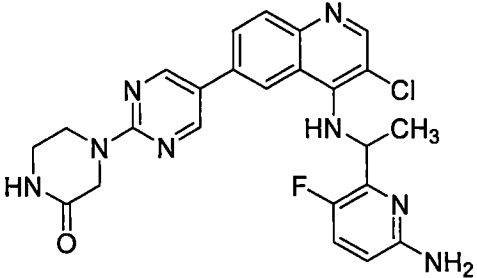
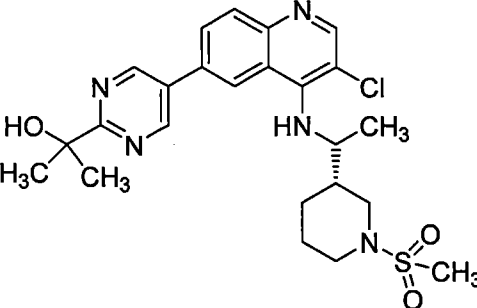
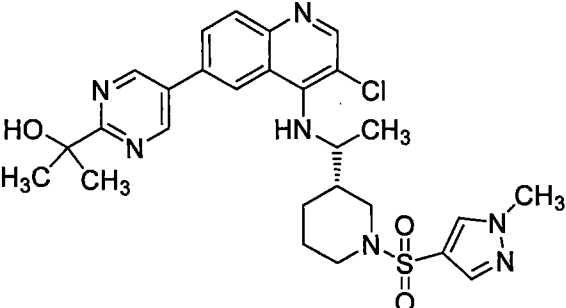
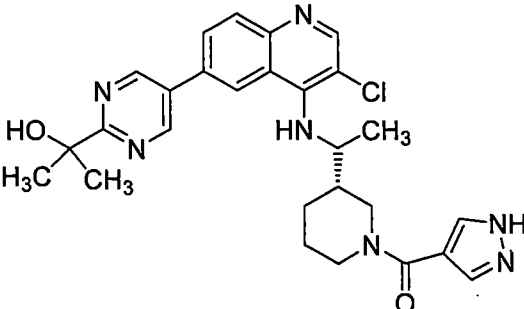
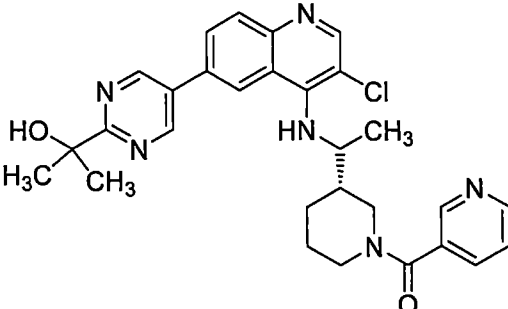
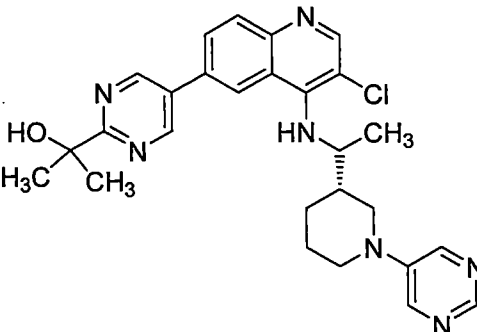
536		422.1	2.226	F
537		417.1	2.016	F
538		392.7, 394.7	0.78	C
539		402.3	2.279	F
540		456.1	1.699	F

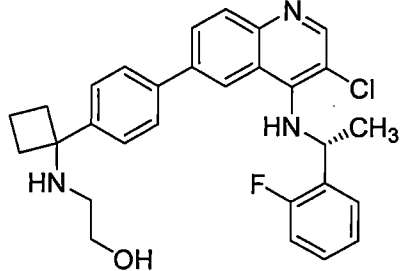
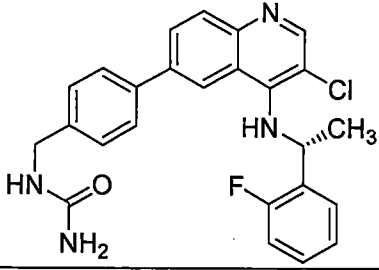
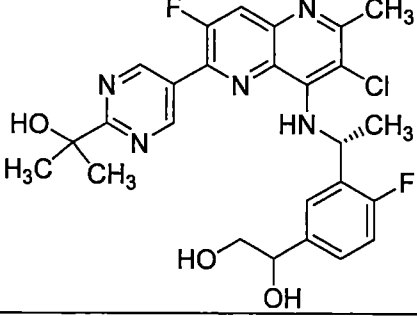
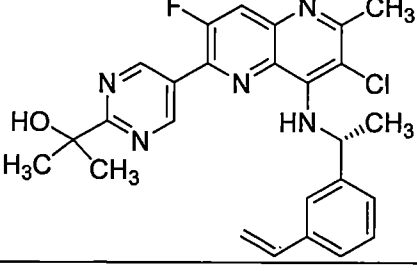
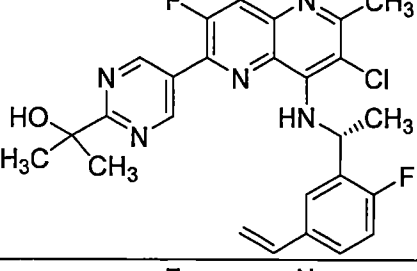
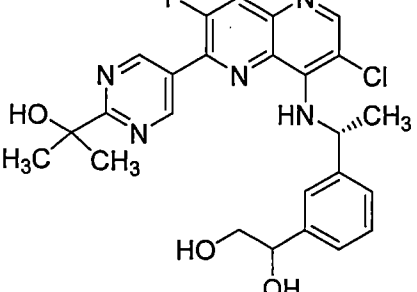
541		403.0	1.943	F
542		382.2	2.139	F
543		409.1	1.986	F
544		397.1	1.827	F
545		413.3	2.162	F

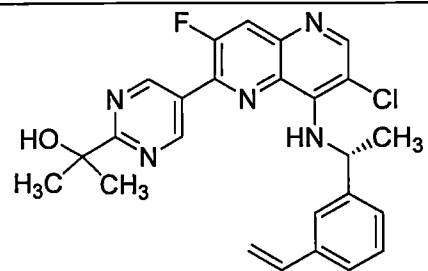
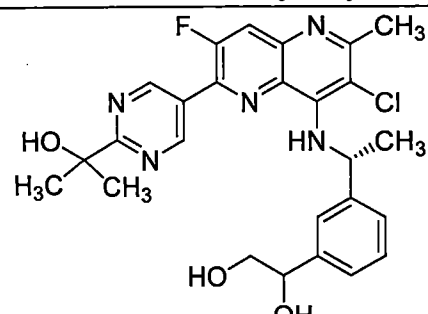
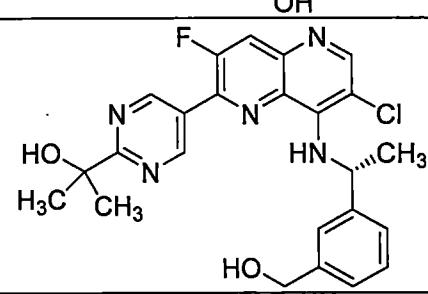
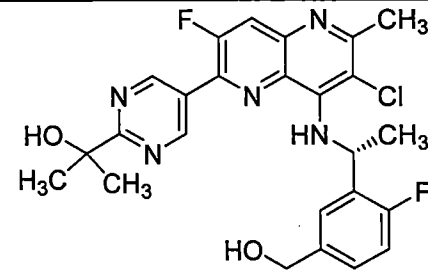
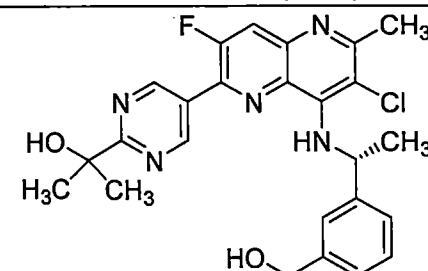
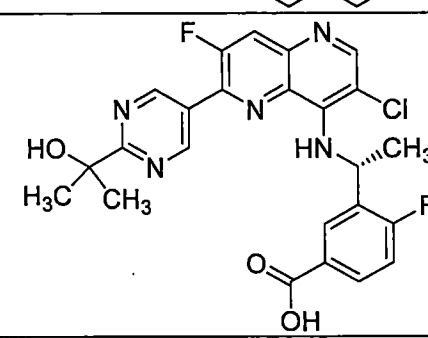
546		423.1	1.351	F
547		392.2	2.155	F
548		408.1	1.934	F
549		407.3	2.385	F
550		459.3	1.641	F

551		491.2	1.692	F
552		402.1	2.195	F
553		514.2	1.909	F
554		525.8	0.67	C
555		379.7	0.68	C

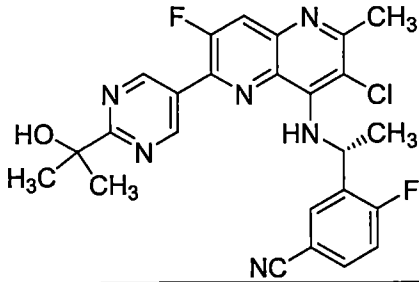
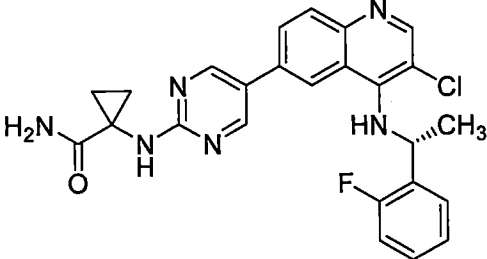
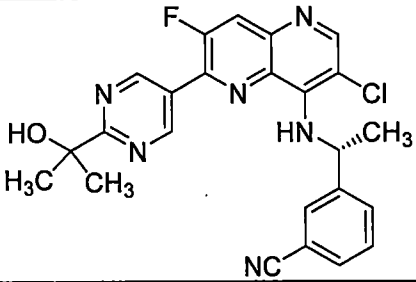
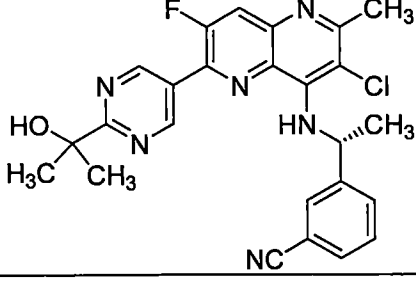
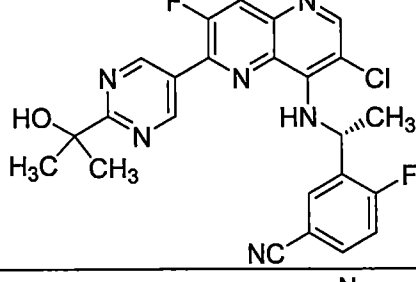
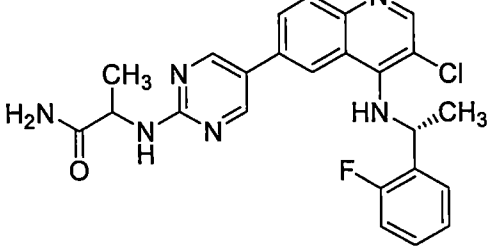
556		393.8	0.63	C
557		393.2	1.882	F
558		393.3	1.805	F
559		415.2	1.705	F
560		586.7 588.8	0.74	C
561		533.7	0.68	C

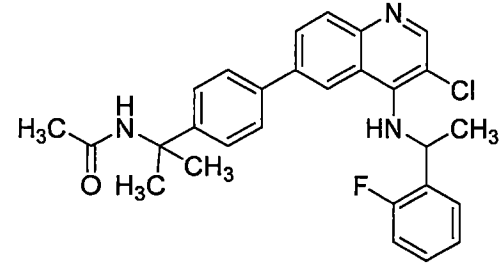
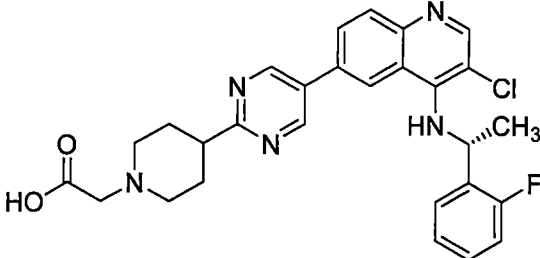
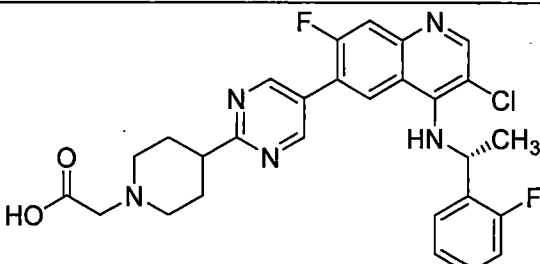
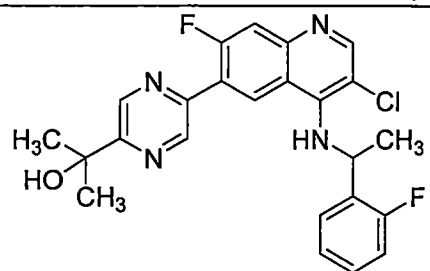
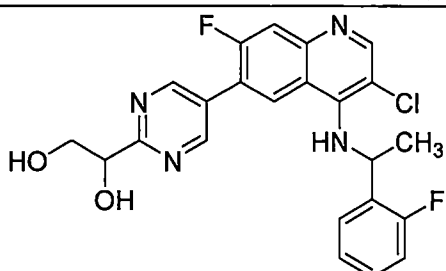
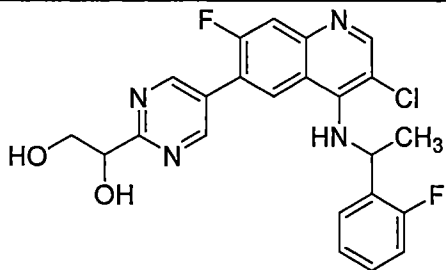
562		493.0	1.630	A
563		504.0	1.617	A
564		570.0	1.631	A
565		520.0	1.498	A
566		531.2	1.581	A
567		504.5	1.612	A

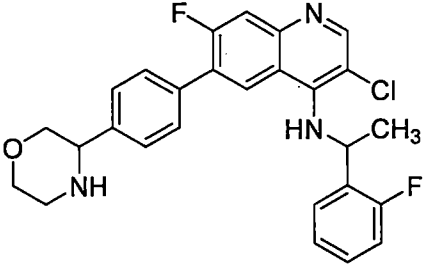
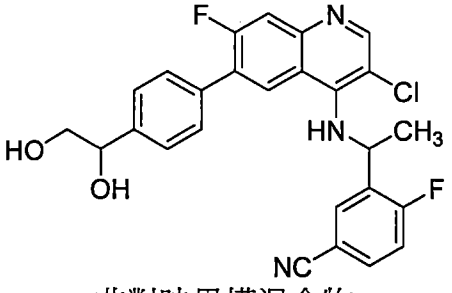
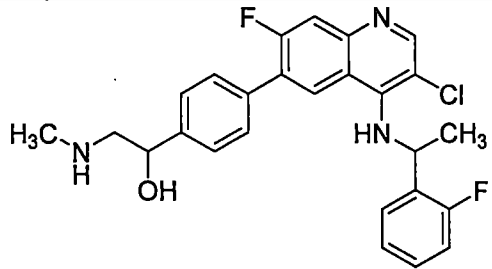
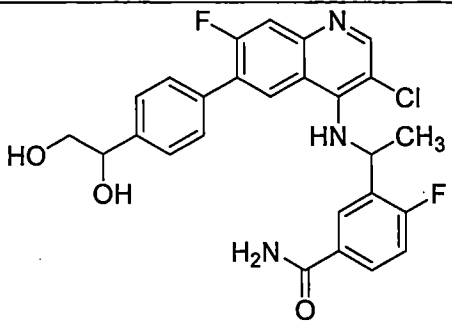
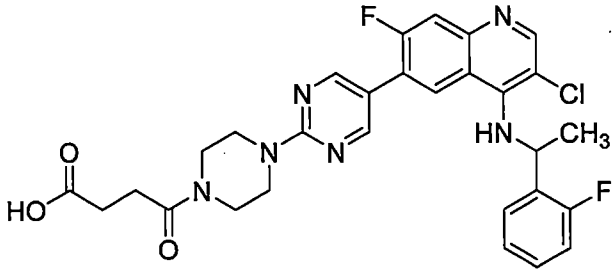
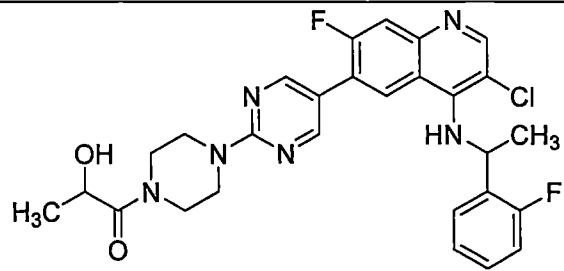
568		490.1	1.771	A
569		449.3	1.749	A
570		530.0 (M+H) ^F _{CH=CH2}	0.66	C
571		478.3 (M+H) ⁺	0.85	C
572		496.3 (M+H) ⁺	0.86	C
573		498.2 (M+H) ⁺	0.66	C

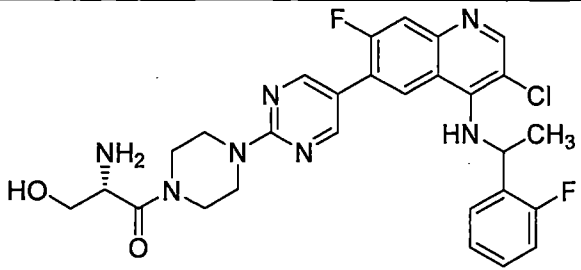
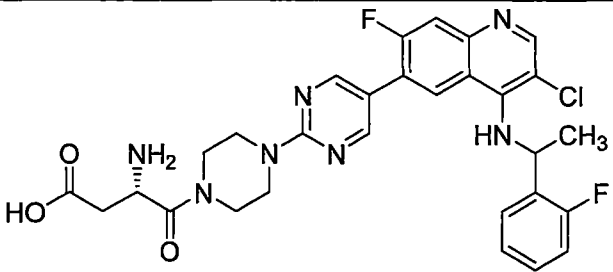
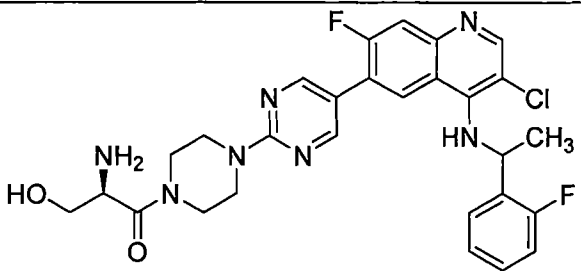
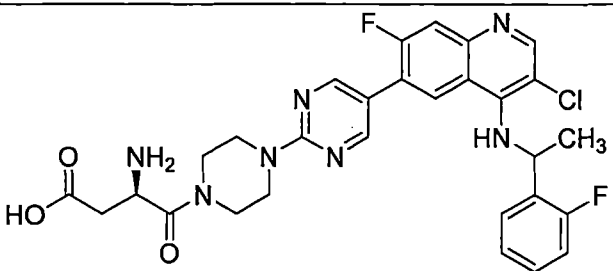
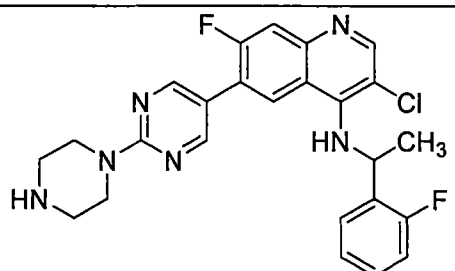
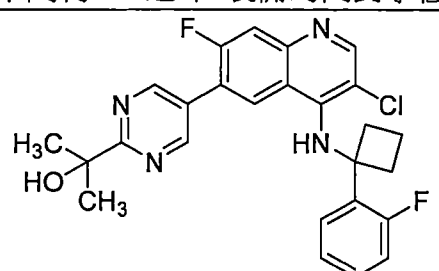
574		464.3 (M+H)+	0.89	C
575		512.2 (M+H)+	0.64	C
576		467.8 (M+H)+	0.72	C
577		499.8 (M+H)+	0.71	C
578		481.8 (M+H)+	0.67	C
579		500.1 (M+H)+	0.77	C

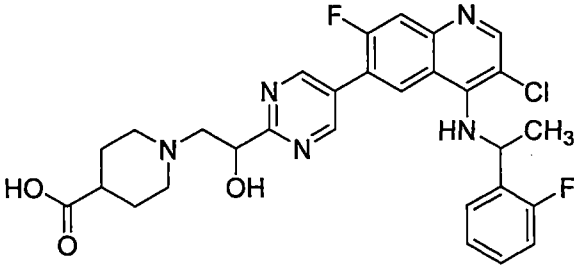
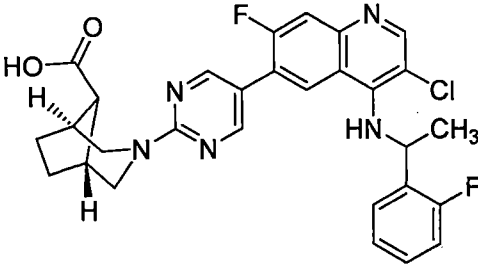
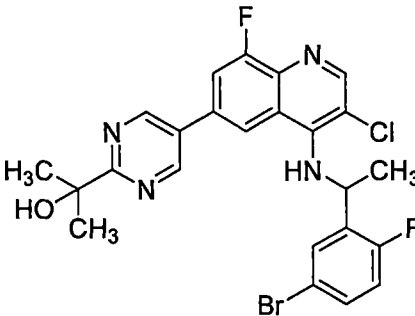
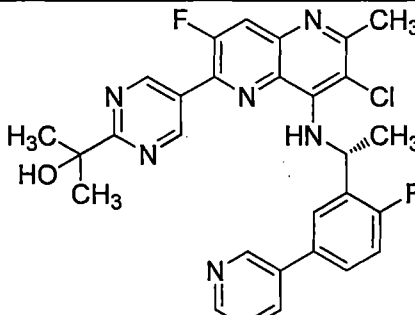
580	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC=CC=C2C(=O)N)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	495.3 (M+H) ⁺	0.65	C
581	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC=CC=C2C(=O)N)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	481.2 (M+H) ⁺	0.67	C
582	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC(=CC=C2)C(=O)O)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	514.2 (M+H) ⁺	0.72	C
583	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC=CC=C2C(=O)N)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	499.2 (M+H) ⁺	0.70	C
584	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC=CC=C2C(=O)N)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	513.2 (M+H) ⁺	0.68	C
585	<chem>CC1=C(Cl)N=C(C2=CC=CC=C2C(=O)N)N(C1)c3cc(C(C)(C)O)nc3F</chem>	450.8 (M+H) ⁺	0.64	C

586		495.3 (M+H) ⁺	0.80	C
587		477.1 (M+H) ⁺	0.69	C
588		463.2 (M+H) ⁺	0.82	C
589		477.3 (M+H) ⁺	0.77	C
590		481.2 (M+H) ⁺	0.86	C
591		465.3 (M+H) ⁺	0.70	C

592		476.3 (M+H) ⁺	0.83	C
593		520.2 (M+H) ⁺	0.66	C
594		538.2 (M+H) ⁺	0.68	C
595	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	455	0.74	C
596	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	457	0.64	C
597	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	457	0.64	C

598	 由中間物I-43之峰4製備的非對映異構混合物	480	0.69	C
599	 非對映異構混合物	480	0.69	C
600	 由中間物I-43之峰4製備的非對映異構混合物	468	0.67	C
601	 由中間物I-43之峰4製備的非對映異構混合物	498	0.61	C
602	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	581	0.72	C
603		553	0.73	C

	由中間物I-43之峰4製備的非對映異構混合物			
604	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	568	0.66	C
605	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	596	0.66	C
606	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	568	0.66	C
607	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	596	0.66	C
608	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	480	0.67	C
609	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	481	0.78	C

610	 由中間物I-43之峰4製備的非對映異構混合物	566	0.66	C
611	 由中間物I-43之峰4製備的同對掌性物	550	0.79	C
612	 同對掌性物	533	0.90	C
613		547	0.76	C

生物分析

本發明化合物之藥理學特性可藉由多種生物分析確證。已對本發明化合物進行下文所例示之生物分析。

TNF或CD40L誘導之HEK-Blue分析

將用DMSO連續稀釋之測試化合物以在0.004 μM至25 μM範圍內之最終濃度塗佈於分析盤(LABCYTE，目錄號LP-0200)中。隨後將TNFα (最終濃度0.5 ng/mL)或CD40L (最終濃度30 ng/mL)於分析緩衝液[DMEM，4.5 g/l葡萄糖(Gibco，目錄號21063-029)，10% FBS

(Sigma , F4135) , 1%青黴素-鏈黴素(Gibco , 目錄號15140-122) , 1% Anti-Anti (Gibco , 目錄號15240-112)及2 mM L-麩醯胺酸(Gibco , 目錄號25030-081)]中之溶液添加至分析盤中。在37℃及5% CO₂下預培育30分鐘後, 將含有NF-κB驅使之分泌型鹼性磷酸酶報導基因的HEK-Blue™-CD40L細胞(INVIVOGEN , 目錄代碼hkb-cd40)以每孔20,000個細胞之密度接種至分析盤中。隨後在37℃及5% CO₂下培育此培養盤18小時。使用QUANTI-Blue™ (INVIVOGEN , 目錄代碼rep-qb1)根據製造商之說明書量測分泌型鹼性磷酸酶表現且於PerkinElmer Envision 上在620 nm下讀取分析盤。

將一系列濃度之測試化合物的抑制資料繪製成測試化合物之抑制百分比(100%=最大抑制)。在校正背景後測定IC₅₀值[(樣品讀取值-低對照之平均值)/(高對照之平均值-低對照之平均值)] , 其中低對照為無刺激下之DMSO且高對照為刺激下之DMSO。IC₅₀定義為產生50%抑制的測試化合物濃度且使用4參數對數方程式進行資料擬合來定量。

表20列出TNF誘導之HEK-Blue分析中量測本發明之實例1至612的IC₅₀值。表20中之結果如下報導:「A」表示IC₅₀值小於1 μM , 「B」表示IC₅₀值在1 μM至小於10 μM範圍內; 且「C」表示IC₅₀值在10 μM至25 μM範圍內。實例1至612所例示之本發明化合物展示TNF誘導之HEK-Blue分析中所量測的IC₅₀值為25 μM或小於25 μM。

表20

TNF誘導之HEK-Blue分析IC₅₀值(nM)

實例 編號	IC ₅₀ 值	實例 編號	IC ₅₀ 值	實例編號	IC ₅₀ 值	實例 編號	IC ₅₀ 值
1	A	154	A	307	A	460	A
2	C	155	B	308	A	461	A
3	B	156	B	309	A	462	C
4	A	157	C	310	A	463	C
5	B	158	A	311	A	464	B
6	B	159	C	312	A	465	B
7	A	160	A	313	A	466	C

8	A		161	B		314	A		467	B
9	C		162	A		315	C		468	B
10	A		163	B		316	A		469	B
11	C		164	B		317	A		470	C
12	B		165	A		318	A		471	B
13	C		166	C		319	A		472	B
14	A		167	A		320	A		473	A
15	A		168	A		321	C		474	A
16	A		169	A		322	C		475	B
17	C		170	A		323	A		476	B
18	B		171	A		324	A		477	B
19	C		172	C		325	A		478	A
20	C		173	B		326	A		479	A
21	B		174	C		327	A		480	C
22	C		175	A		328	B		481	A
23	A		176	A		329	B		482	C
24	A		177	A		330	A		483	B
25	B		178	A		331	A		484	A
26	A		179	A		332	A		485	B
27	A		180	C		333	A		486	A
28	A		181	C		334	A		487	A
29	B		182	C		335	A		488	A
30	C		183	A		336	A		489	A
31	B		184	A		337	B		490	A
32	A		185	C		338	A		491	A
33	B		186	C		339	A		492	A
34	B		187	A		340	A		493	A
35	B		188	A		341	A		494	A
36	A		189	A		342	A		495	A
37	C		190	A		343	A		496	A
38	B		191	A		344	A		497	A
39	A		192	A		345	A		498	A
40	B		193	A		346	B		499	A
41	B		194	A		347	A		500	A
42	B		195	C		348	A		501	A
43	B		196	A		349	A		502	B
44	A		197	C		350	A		503	B
45	A		198	A		351	A		504	A
46	A		199	A		352	A		505	A
47	A		200	B		353	B		506	A
48	A		201	C		354	A		507	A
49	A		202	A		355	B		508	A
50	A		203	A		356	C		509	B
51	A		204	A		357	B		510	B
52	A		205	A		358	C		511	A
53	B		206	C		359	A		512	C
54	A		207	A		360	A		513	B
55	A		208	A		361	A		514	A
55a	A		209	A		362	A		515	B
56	C		210	A		363	B		516	C

57	A		211	A		364	A		517	B
58	A		212	A		365	A		518	A
59	C		213	A		366	A		519	B
60	B		214	A		367	A		520	A
61	B		215	A		368	C		521	A
62	B		216	A		369	A		522	A
63	A		217	A		370	A		523	A
64	A		218	A		371	A		524	A
65	B		219	A		372	A		525	B
66	B		220	C		373	A		526	B
67	B		221	A		374	A		527	B
68	A		222	A		375	A		528	B
69	A		223	C		376	A		529	A
70	A		224	A		377	A		530	A
71	A		225	A		378	C		531	A
72	A		226	A		379	A		532	A
73	B		227	A		380	A		533	A
74	B		228	A		381	A		534	A
75	A		229	C		382	A		535	A
76	A		230	A		383	A		536	B
77	A		231	C		384	B		537	A
78	A		232	A		385	B		538	B
79	A		233	A		386	A		539	A
80	A		234	C		387	A		540	A
81	B		235	C		388	A		541	B
82	A		236	C		389	A		542	A
83	A		237	A		390	A		543	C
84	A		238	A		391	A		544	A
85	B		239	A		392	A		545	A
86	A		240	A		393	A		546	C
87	A		241	A		394	A		547	B
88	B		242	A		395	B		548	A
89	A		243	A		396	A		549	B
90	A		244	A		397	A		550	A
91	A		245	A		398	A		551	B
92	A		246	A		399	A		552	A
93	B		247	A		400	A		553	A
94	A		248	C		401	A		554	A
95	B		249	B		402	A		555	A
96	C		250	B		403	A		556	C
97	A		251	A		404	A		557	B
98	C		252	A		405	A		558	A
99	B		253	A		406	A		559	A
100	B		254	A		407	C		560	B
101	C		255	B		408	A		561	A
102	A		256	A		409	A		562	A
103	B		257	A		410	B		563	B
104	B		258	B		411	B		564	B
105	A		259	C		412	C		565	C
106	B		260	A		413	A		566	B

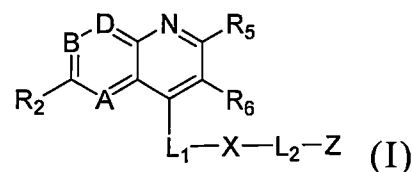
107	A		261	A		414	A		567	B
108	B		262	B		415	A		568	A
109	B		263	B		416	B		569	A
110	A		264	A		417	A		570	B
111	C		265	A		418	A		571	A
112	A		266	A		419	A		572	B
113	C		267	A		420	A		573	A
114	A		268	A		421	A		574	A
115	B		269	A		422	A		575	A
116	B		270	A		423	A		576	A
117	A		271	B		424	A		577	A
118	A		272	A		425	A		578	A
119	A		273	A		426	A		579	B
120	A		274	B		427	B		580	A
121	A		275	A		428	C		581	C
122	C		276	B		429	A		582	C
123	A		277	A		430	A		583	A
124	A		278	A		431	A		584	A
125	A		279	B		432	A		585	C
126	A		280	A		433	A		586	A
127	A		281	A		434	A		587	A
128	B		282	B		435	A		588	A
129	A		283	A		436	A		589	A
130	A		284	B		437	A		590	A
131	B		285	A		438	B		591	A
132	B		286	A		439	A		592	B
133	A		287	C		440	A		593	B
134	B		288	B		441	A		594	A
135	A		289	A		442	A		595	A
136	A		290	A		443	A		596	A
137	B		291	A		444	A		597	B
138	C		292	A		445	A		598	B
139	A		293	A		446	B		599	A
140	A		294	A		447	A		600	A
141	C		295	A		448	A		601	A
142	C		296	A		449	A		602	A
143	C		297	A		450	A		603	A
144	B		298	A		451	B		604	A
145	C		299	A		452	B		605	A
146	A		300	A		453	B		606	A
147	B		301	C		454	A		607	A
148	B		302	A		455	A		608	A
149	B		303	A		456	C		609	B
150	C		304	A		457	B		610	A
151	A		305	A		458	B		611	A
152	A		306	A		459	A		612	A
153	A		-	-		-	-		-	-

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其鹽，其中：

A為CR₁或N；

B為CR₃或N；

D為CR₄或N；

X為一鍵、-O-、-S-或-NR₈-；

L₁為-(CR₇R₇)_m-；

L₂為-(CR₇R₇)_n-；

Z為選自以下之環狀基團：碳環基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R₁為H、鹵基、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；

R₂為H、R_{1a}、C₁₋₆鹵烷基、經0至6個R_{1a}取代之C₂₋₆烯基、經0至4個R_{1a}取代之C₂₋₆炔基、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之芳基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環或雙環雜芳基)；

R₃為H、鹵基、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、經0至6個R_{1a}取代之C₁₋₆烷基、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之3至14員碳環基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之芳基)、-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之5至7員雜環基)或-(CR_gR_g)_r(經0至3個R_{1a}取代之單環雜芳基)；

R₄為H、鹵基、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；

R_5 及 R_6 獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經0至6個 R_a 取代之芳基硫基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之芳氧基、 $-C(O)OR_h$ 、 $-C(O)NR_hR_h$ 、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成5至7員碳環或雜環；

各 R_7 獨立地為H、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-2} 胺基烷基、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 $-NR_hR_h$ ；或兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基或螺雜環基；
 R_8 為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R_{1a} 獨立地為F、Cl、Br、-CN、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之芳基、經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、 $-OC(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)OR_d$ 、 $-NR_cR_c$ 、 $-NR_bC(O)R_d$ 、 $-NR_bC(O)OR_d$ 、 $-NR_bS(O)_pR_d$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-S(O)_pR_b$ 、 $-S(O)_pNR_cR_c$ 或 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ ；

各 R_a 獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、-N₃、經0至6個 R_w 取代之 C_{1-7} 烷基； C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羥基烷氧基、 $-O(CH=CH_2)$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_rC(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 烯})$

基)、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 炔基})$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(\text{ 苯基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、 $-(CH_2)_r(\text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_r(\text{ 雜芳基})$ 、 $-O(\text{ 芳基})$ 、 $-O(\text{ 苯甲基})$ 、 $-O(\text{ 雜環基})$ 、 $-O(\text{ 雜芳基})$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2C(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(\text{ 芳基})$ 、 $-S(O)_p(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{ 芳基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{ 芳基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-NH(\text{ 經0至3個}R_x\text{ 取代之芳基})$ 、 $-NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHC(O)(\text{ 芳基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{ 雜環基})$ 、 $-OC(O)(\text{ 芳基})$ 、 $-OC(O)(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{ 芳基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-OC(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)O(\text{ 芳基})$ 、 $-OC(O)O(\text{ 雜環基})$ 、 $-OC(O)NH(\text{ 芳基})$ 、 $-OC(O)NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ 芳基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHC(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH(\text{ 芳基})$ 、 $-C(O)NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-C(O)O(\text{ 芳基})$ 、 $-C(O)O(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2(\text{ 芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2NH(\text{ 芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)(\text{ 芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)NH(\text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)NH(\text{ 雜環基})$ 、 $-OC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-OC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)O(\text{ 芳基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)O(\text{ 雜環基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-NHS(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-NHP(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-NHC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-NHC(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NHS(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})S(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})(\text{ 雜環基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷$

基)(芳基)、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})C(O)N(C_{1-3}\text{烷基})(\text{雜環基})$ 或 $-Si(C_{1-3}\text{烷基})_3$ ，其中該碳環基、芳基、雜環基及雜芳基各經0至4個 R_z 取代；或連接於同一碳原子之兩個 R_a 形成 $=O$ ；

各 R_b 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_c 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個 R_c 形成經0至3個 R_g 取代之4至8員雜環；

各 R_d 獨立地為H、經0至6個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_e 獨立地為H、經0至7個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_f 獨立地為H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_g 獨立地為H、F、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CF_3$ 或苯基；

各 R_h 獨立地為H、經0至2個 R_x 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之芳基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_w 獨立地為F、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-3}\text{烷基})$ 或-

$C(O)NHS(O)_2(C_{1-3}\text{烷基})$ ；

各 R_x 獨立地為H、鹵基、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_y 獨立地為 C_{1-5} 烷基；

各 R_z 獨立地為H、鹵基、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-OC(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2(\text{苯基})$ 、 $-CH_2CH_2(\text{嗎啉基})$ 、 $-C(O)(\text{嗎啉基})$ 、 C_{3-6} 環烷基及嗎啉基；或連接於同一碳原子之兩個 R_z 形成 $=O$ ；

m 為0、1、2、3或4；

n 為0、1、2、3或4；

各 p 獨立地為0、1或2；且

各 r 獨立地為0、1、2、3或4；

其限制條件為當 R_5 及 R_6 中之至少一者為H時，則X為 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_8-$ ， m 及 n 中之一者為1、2、3或4時，則 m 及 n 中之另一者為0、1、2、3或4。

2. 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中A、B及D中沒有或其中之一者為N；且其中：

X為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_8-$ ；

Z為選自以下之環狀基團： C_{3-6} 環烷基、 C_{4-6} 環烯基、5至10員雜環基、苯基及5至10員雜芳基，其中該環狀基團經0至3個 R_a 取代；

R_1 為H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ；

R_2 為H、 R_{1a} 、 C_{1-3} 氟烷基、經0至6個 R_{1a} 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至4個 R_{1a} 取代之 C_{2-4} 炔基、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3

個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基)；

R_3 為H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之3至14員碳環基)、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之苯基)、 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之5至7員雜環基)或 $-(CH_2)_r$ (經0至3個 R_{1a} 取代之單環雜芳基)；

R_4 為H、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

R_5 及 R_6 獨立地為H、F、Cl、 $-OH$ 、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(O)OR_h$ 、 $-C(O)NR_hR_h$ 或 $-NR_hR_h$ ；

各 R_7 獨立地為H、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 經基烷基、 C_{1-2} 胺基烷基、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 $-NR_hR_h$ ；或兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成3至7員螺碳環基；

m 為0、1或2；

n 為0、1、2或3；且

各 r 為0、1或2。

3. 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中：

X 為一鍵或 $-NR_8-$ ；

L_1 為一鍵或 $-CH_2-$ ；

L_2 為一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2F)-$ 、 $-CH(CHF_2)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2F)-$ 、 $-CH(CH_2CHF_2)-$ 、 $-CH(CH_2CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2N(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2CH=CH_2)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(\text{環丙基})-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_2F)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2C(OH)(\text{苯基})-$ 、環丙基或環丁

基；

Z為選自以下之環狀基團：C₃₋₆環烷基、環戊烯基、苯基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基及噻吩基，其中該環狀基團經0至3個R_a取代；

R₁為H或F；

R₂為：

(i) H、F、Cl或Br；或

(ii) 二氫吡啶酮基、苯基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基，其各經0至3個R_{1a}取代；

R₃為H、F或Cl；

R₄為H、F或Cl；

R₅ 為 H、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N₃、-C(O)OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₃、-CH₂NH(二甲基苯基)、-C(O)NH(吡啶基)、-C(O)NH(苯基)或-CH₂O(吡啶基)；

R₆為H、F、Cl或-CH₃；

R₈為H、-CH₃或-CH₂CH₃；

各 R_{1a} 獨立地 為 F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)CH₂OH、-C(CH₂F)₂OH、-C(CH₃)₂NHC(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)OH、-CH(C(O)OCH₃)CH₂NH₂、-CH(CH₂OH)NHC(O)CH₃、-CH(NH₂)CH₂OH、-CH(NH₂)CH₂C(O)OH、-CH₂CH(NH₂)C(O)OH、-CH₂NH(CH₂CH₃)、-CH₂NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)NH₂、-CH(OH)CH₂NH(CH₃)、-NH(CH₃)、-NHCH₂CH₂OH、-

$\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、
 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2$ (氮雜環丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (哌嗪
 基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基哌嗪基)、 $-\text{CH}(\text{OH})$ (環丙基)、
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (嗎啉基)、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (羧基吡咯啉基)、 $-\text{NH}$ (胺甲
 醯基環丙基)、經1至2個獨立地選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 之取代基取代之 C_{3-6} 環烷基；羥基丁醯基、
 羥基吡咯啉基、羧基吡咯啉基、甲氧基羰基吡咯啉基、羥基丙
 基吡咯啉基、羥基哌喃基、羥基氧雜環丁烷基、羥基甲基嗎啉
 基、二側氧基羥基四氫硫哌喃基、經1至2個獨立地選自 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 之取代基
 取代之哌啶基；哌嗪基，其經0或1個選自以下之取代基取代：
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (四唑基)及吡啶酮基；哌嗪酮基、羧基甲基哌
 嗪酮基、嗎啉基、二側氧基硫嗎啉基、羧基-氮雜雙環[3.2.1]辛
 烷基或吡啶基；

各 R_a 獨立地為F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ (苯基)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、

CH(CH₃)OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH₂OH、
 -CH₂CH(OH)CH₂OH、-C(CH₃)(OH)CH₂OH、
 CH(OH)CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH(NH₂)CH₂OH、
 CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(O)NH₂、
 CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH₂(苯基)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、
 C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、
 C(O)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-C(O)(吡啶基)、-C(O)(吡啶基)、
 C(O)NH(苯基)、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂CH₂C(O)OH、
 C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-CH=NOH、-OCHF₂、-OCH₃、
 OCF₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂C(O)OH、
 OCH=CH₂、-NH₂、-NHC(O)OC(CH₃)₃、
 NHCH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₃、-S(O)CH₃、-S(O)₂NH₂、
 S(O)₂CH₂CH₂C(O)OCH₃、S(O)₂(甲基吡啶基)、噁唑啉酮基、環
 戊烯基、咪唑啉-2,4-二酮基、咪唑啉酮基、甲基咪唑基、吡啶
 基、嗎啉酮基、嗎啉基、吡嗪基、噻嗪基、甲基噻嗪基、二甲
 氧基噻嗪基、吡啶酮基、吡咯啉基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、四氫
 吡啶基、四唑基、甲基四唑基、噻唑基、三唑基、甲基三唑
 基、經0至2個獨立地選自F、Cl、-CN、-CH₃、-NH₂、-OCH₃及-
 OC(O)C(CH₃)₃之取代基取代之苯基；經0至2個獨立地選自以下
 之取代基取代之吡啶基：-CH₃、-CH₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-
 C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂(苯基)及-
 CH₂CH₂(嗎啉基)；經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡
 啶基：-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-
 N(CH₃)₂及-C(O)(嗎啉基)；或經0至1個選自以下之取代基取代之
 噻啶基：-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、環丙基
 及嗎啉基。

4. 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中：

A為 CR_1 ；

B為 CR_3 ；且

D為 CR_4 。

5. 如請求項1之式(I)化合物或其鹽，其中：

L_1 為一鍵；

L_2 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2F)-$ 、 $-CH(CHF_2)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2F)-$ 、 $-CH(CH_2CHF_2)-$ 、 $-CH(CH_2CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2N(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_2OH)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(\text{環丙基})-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_2F)-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ；

X為 $-NR_8-$ ；

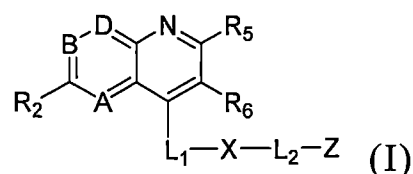
Z為選自以下之環狀基團：苯基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基或吡啶基、嘧啶基，其各經0至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-2} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH(NH_2)CH_2OH$ 、 $-CH_2(\text{苯基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-OCH=CH_2$ 、 $-C\equiv C(\text{苯基})$ 、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(\text{苯基})$ 、 $-C(O)(\text{吡啶基})$ 、 $-C(O)(\text{吡嗪基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2(\text{甲基吡啶基})$ 、環戊烯基、苯

基、甲基苯基、氰基苯基、胺基苯基、丁氧基羰基苯基、甲氧基苯基、噁唑啉酮基、吲哚基、甲基咪唑基、咪唑啉酮基、咪唑啉-2,4-二酮基、吡嗪基、噻嗪基、甲基噻嗪基、二甲氧基噻嗪基、吡咯啉基、吡啉酮基、氯苯基、氟苯基、嗎啉基、嗎啉酮基、甲基三唑基、三唑基、四唑基、甲基四唑基、四氫吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{嗎啉基})$ ；經0至1個選自以下之取代基取代之嘧啶基： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、環丙基及嗎啉基；或經0至2個獨立地選自以下之取代基取代之吡唑基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})(\text{嗎啉基})$ ；

R₂為二氫吡啶酮基、苯基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基或嘧啶基，其各經0至3個R_{1a}取代；且

R_8 為 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

6. 一種式(I)化合物，



或其鹽，其中：

A為CR₁或N；

B 為 CR_3 或 N；

D為CR₄或N；

X為-C(OH)-、-C(O)-、-C(NH₂)-或-NR₈-；

$$L_1 \text{ 為 } -(CR_7R_7)_m-;$$

L_2 為 $-(CR_7R_7)_n-$ ；

Z 為經 0 至 6 個 R_q 取代之 C_{4-8} 烷基 ；

R_1 為 H、鹵基、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ；

R_2 為 H、 R_{1a} 、 C_{1-6} 鹵烷基、經 0 至 6 個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、經 0 至 4 個 R_{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 3 至 14 員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 5 至 7 員雜環基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之單環或雙環雜芳基) ；

R_3 為 H、鹵基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、經 0 至 6 個 R_{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 3 至 14 員碳環基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之 5 至 7 員雜環基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (經 0 至 3 個 R_{1a} 取代之單環雜芳基) ；

R_4 為 H、鹵基、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ；

R_5 及 R_6 獨立地為 H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷基硫基、經 0 至 6 個 R_a 取代之芳基硫基、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-5} 烷氧基、經 0 至 6 個 R_a 取代之芳氧基、 $-C(O)OR_h$ 、 $-C(O)NR_hR_h$ 、 $-NR_hR_h$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_hC(O)R_y$ 、 $-NR_bC(O)OR_b$ 、 $-NR_bS(O)_2NR_cR_c$ 或 $-NR_hS(O)_2R_y$ ；或 R_5 及 R_6 與其所連接之碳一起形成 5 至 7 員碳環或雜環 ；

各 R_7 獨立地為 H、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、 C_{1-2} 胺基烷基、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 $-NR_hR_h$ ；或兩個 R_7 與其所連接之碳一起形成 3 至 7 員螺碳環基或螺雜環基 ；

R_8 為 H 或 C_{1-3} 烷基 ；

各 R_{1a} 獨立地為 F、Cl、Br、 $-CN$ 、經 0 至 6 個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷

基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-6} 環烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至6個 R_a 取代之芳基、經0至6個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)R_b$ 、 $-OC(O)NR_cR_c$ 、 $-OC(O)OR_d$ 、 $-NR_cR_c$ 、 $-NR_bC(O)R_d$ 、 $-NR_bC(O)OR_d$ 、 $-NR_bS(O)_pR_d$ 、 $-NR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-S(O)_pR_b$ 、 $-S(O)_pNR_cR_c$ 或 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ ；

各 R_a 獨立地為鹵基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、經0至6個 R_w 取代之 C_{1-7} 烷基； C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 羥基烷氧基、 $-O(CH=CH_2)$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-O(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_rC(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 烯基})$ 、 $-C(O)(C_{2-4} \text{ 炔基})$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(\text{苯基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5至7員雜環基、單環或雙環雜芳基、 $-(CH_2)_r(\text{芳基})$ 、 $-(CH_2)_r(\text{雜芳基})$ 、 $-O(\text{芳基})$ 、 $-O(\text{苯甲基})$ 、 $-O(\text{雜環基})$ 、 $-O(\text{雜芳基})$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2C(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(\text{芳基})$ 、 $-S(O)_p(\text{雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{芳基})$ 、 $-NHS(O)_2(\text{雜環基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{芳基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(\text{雜環基})$ 、 $-NH(\text{經0至3個}R_x\text{取代之芳基})$ 、 $-NH(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)(\text{芳基})$ 、 $-OC(O)(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{芳基})$ 、 $-NHC(O)NH(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)O(\text{芳基})$ 、 $-OC(O)O(\text{雜環基})$ 、 $-OC(O)NH(\text{芳基})$ 、 $-OC(O)NH(\text{雜環基})$ 、 $-NHC(O)O(\text{芳基})$ 、

NHC(O)O(雜環基)、-NHC(O)O(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(雜環基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)NH(芳基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(雜環基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(雜環基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-NHP(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NHS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(雜環基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(雜環基)或-Si(C₁₋₃烷基)₃，其中該碳環基、芳基、雜環基及雜芳基各經0至4個R_z取代；或連接於同一碳原子之兩個R_a形成=O；

各R_b獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；

各R_c獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之芳基或經0至3個R_f取代之單環或雙環雜芳基；或連接於同一氮原子之兩個R_c形成經0至3個R_g取代之4至8員雜環；

各R_d獨立地為H、經0至6個R_f取代之C₁₋₆烷基、經0至6個R_f取代之C₃₋₇環烷基、經0至6個R_f取代之雜環基、經0至3個R_f取代之

芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_e 獨立地為H、經0至7個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至6個 R_f 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_f 取代之雜環基、經0至3個 R_f 取代之芳基或經0至3個 R_f 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_f 獨立地為H、鹵基、-OH、-CN、-NH₂、經0至6個 R_a 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至7個 R_a 取代之 C_{1-3} 烷氧基、經0至6個 R_a 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至6個 R_a 取代之雜環基、經0至3個 R_a 取代之芳基或經0至3個 R_a 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_g 獨立地為H、F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CF₃或苯基；

各 R_h 獨立地為H、經0至2個 R_x 取代之 C_{1-5} 烷基、經0至2個 R_x 取代之 C_{3-7} 環烷基、經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜環基、經0至2個 R_x 取代之芳基或經0至2個 R_x 取代之單環或雙環雜芳基；

各 R_q 獨立地為H、鹵基、-CN、-OH、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_w 獨立地為F、-OH、-CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)或-C(O)NHS(O)₂(C_{1-3} 烷基)；

各 R_x 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

各 R_y 獨立地為 C_{1-5} 烷基；

各 R_z 獨立地為H、鹵基、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-NH₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-OC(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-CH₂(苯基)、-CH₂CH₂(嗎啉基)、-C(O)(嗎啉基)、 C_{3-6} 環烷基及嗎啉基；或連接於同一碳原子之兩個 R_z 形成=O；

m為0、1、2、3或4；

n為0、1、2、3或4；

各p獨立地為0、1或2；且

各r獨立地為0、1、2、3或4。

7. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽；及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其用於治療發炎性或自體免疫疾病之療法中。
9. 如請求項8之化合物，其中該疾病係選自克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主疾病、同種異體移植排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、隱熱蛋白相關之週期症候群(cryopyrin-associated periodic syndromes)、TNF受體相關之週期症候群、家族性地中海熱、成人發作型斯蒂爾氏病(adult onset stills)、全身性發作型幼年型特發性關節炎、多發性硬化、神經痛、痛風及痛風性關節炎。
10. 一種如請求項1至6中任一項之化合物之用途，其用於製備供治療發炎性或自體免疫疾病用之藥物。

圖式

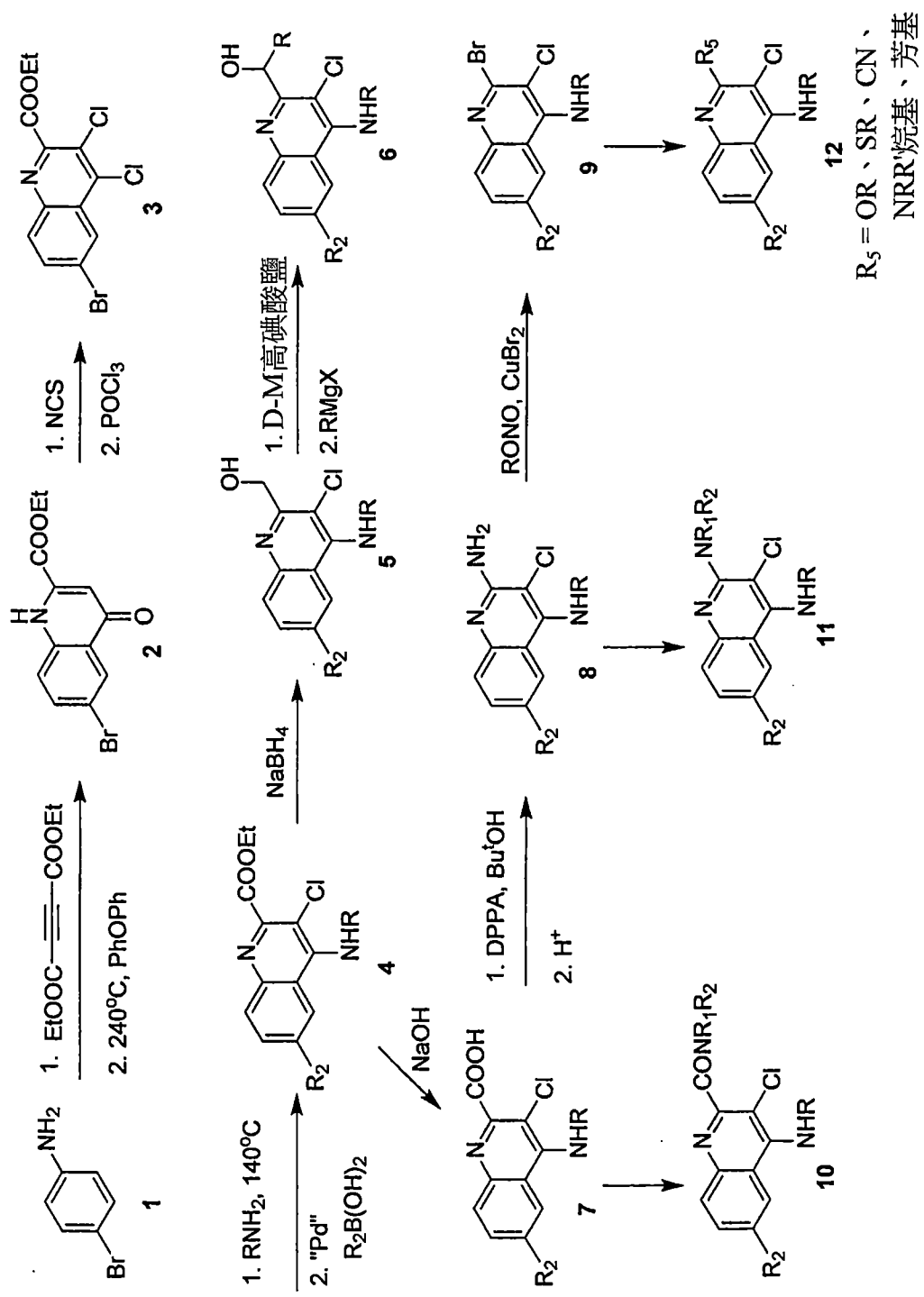


圖1

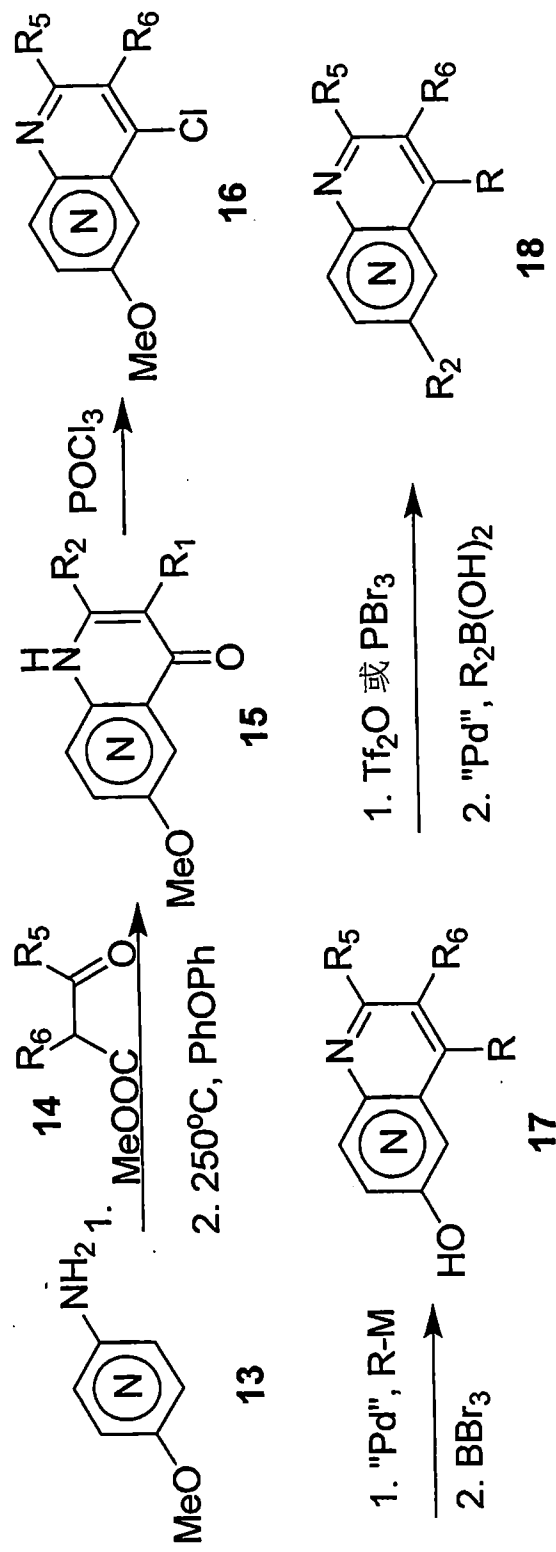


圖2

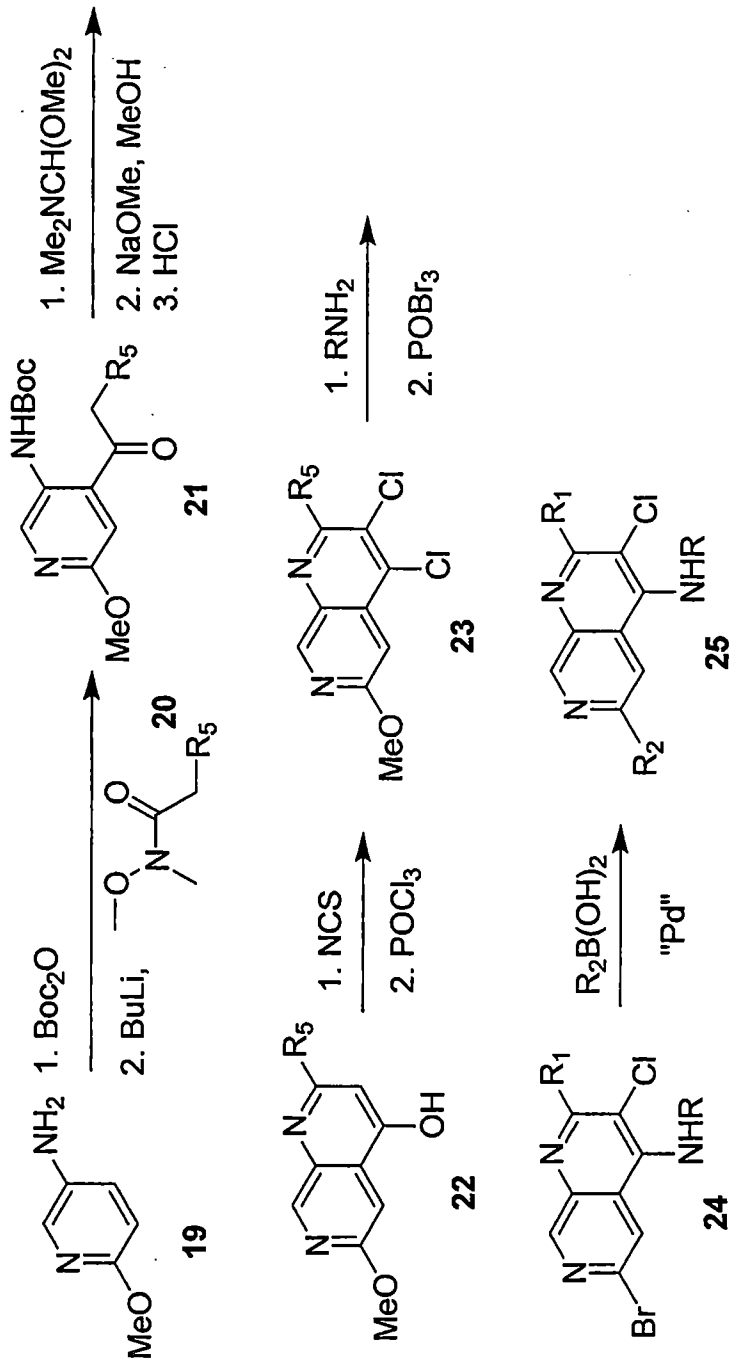


圖3

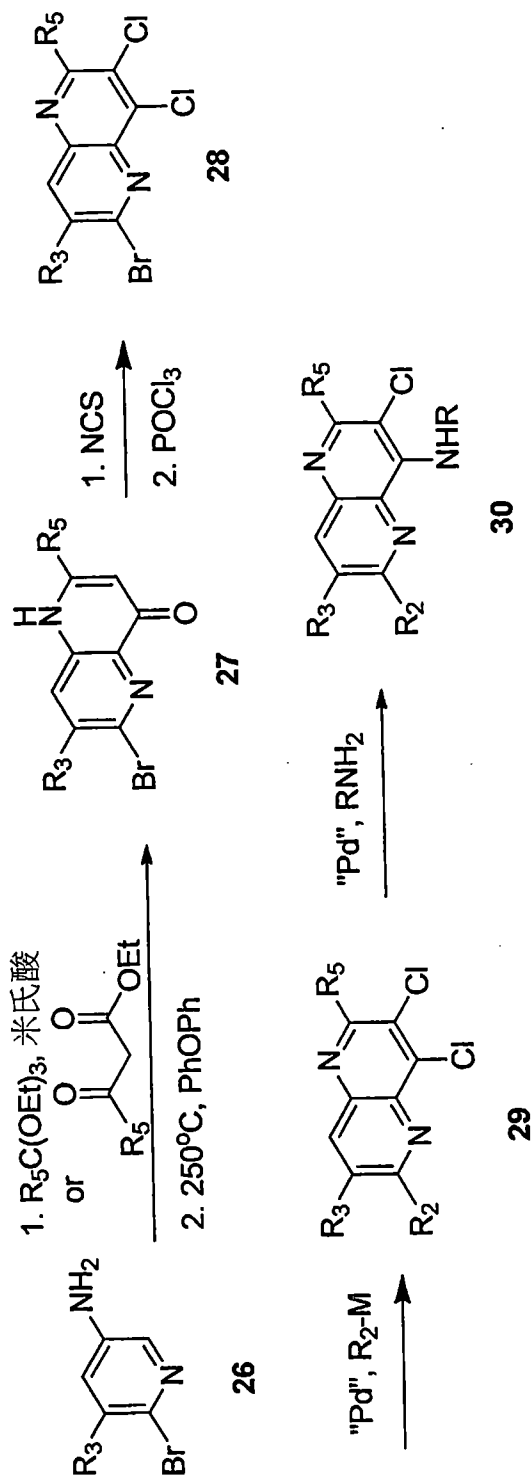


圖4

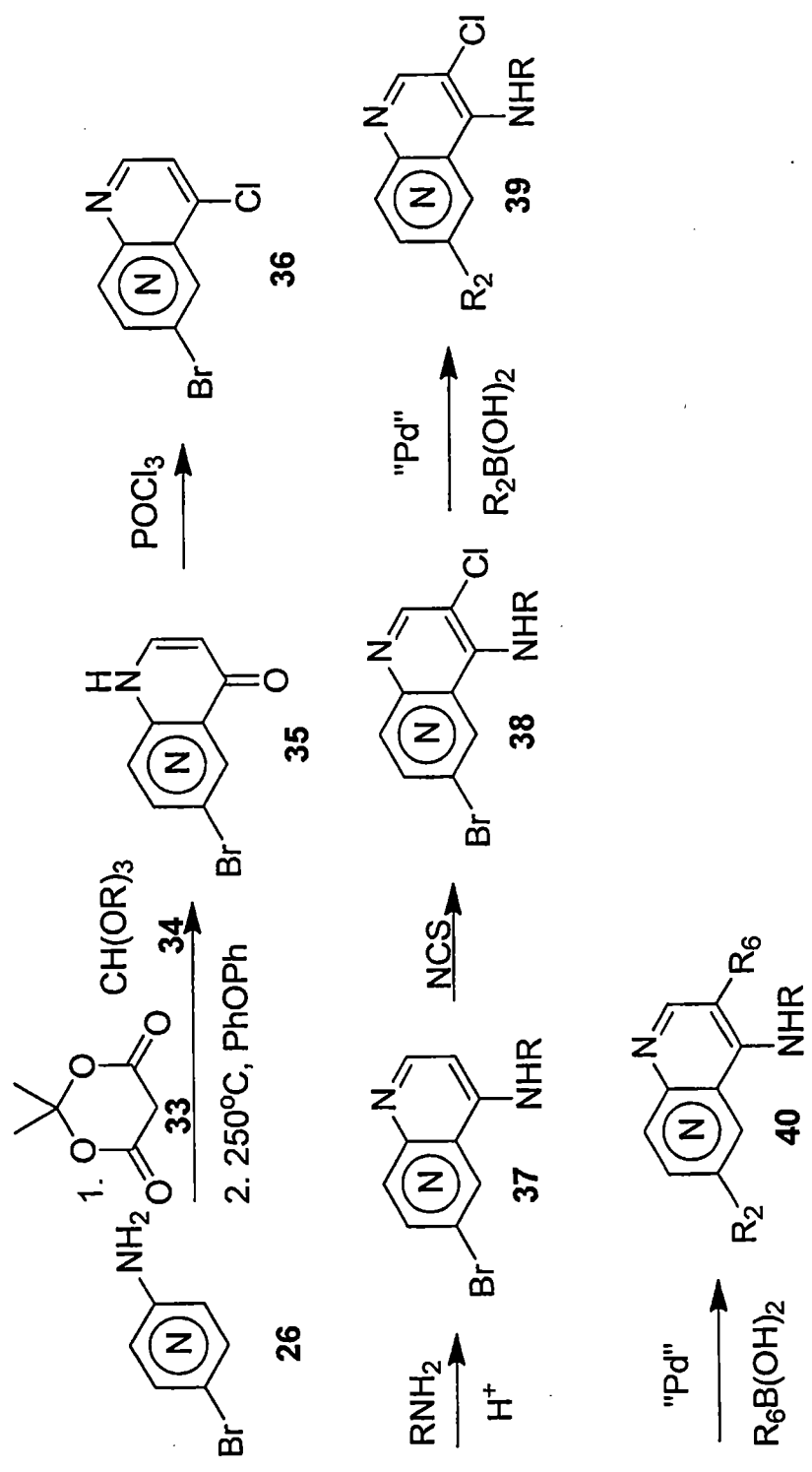


圖 5