



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I849114 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：109113538

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/24 美國

62/838,051

2019/11/25 美國

62/940,036

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

美商博德研究所有限公司 (美國) THE BROAD INSTITUTE, INC. (US)

美國

美商達納 法伯癌症協會 (美國) DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

(US)

美國

(72)發明人：史基爾 史蒂芬 SIEGEL, STEPHAN (DE)；史基爾 弗蘭齊斯卡 SIEGEL, FRANZISKA (DE)；舒爾 沃克 SCHULZE, VOLKER (DE)；柏格 馬克斯 BERGER, MARKUS (DE)；格雷漢姆 凱斯 GRAHAM, KEITH (GB)；蘇爾茲樂 德特樂芙 SULZLE, DETLEV (DE)；巴馬爾 爾芙 BOMER, ULF (DE)；柯爾 丹尼爾 KORR, DANIEL (DE)；施勒德 詹斯 SCHRODER, JENS (DE)；摩尼 爾 蘇拉 MONNING, URSULA (DE)；尼霍斯 麥克爾 NIEHUES, MICHAEL (DE)；邁伊爾森 馬修 MEYERSON, MATTHEW (US)；格羅伊奇 海蒂 GREULICH, HEIDI (US)；卡普蘭 貝瑟尼 KAPLAN, BETHANY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201639828A

審查人員：陳琬瑜

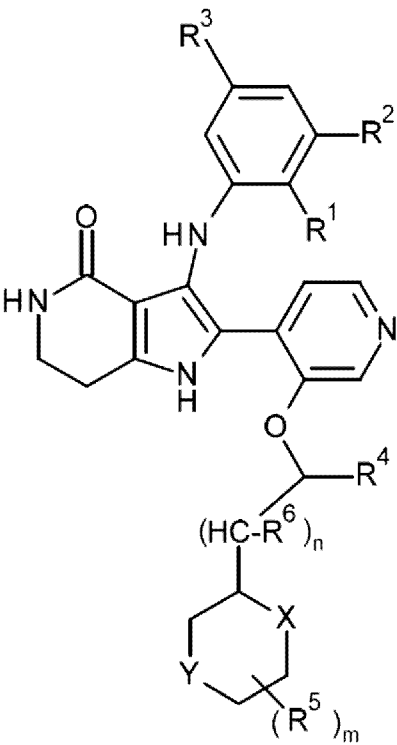
申請專利範圍項數：48 項 圖式數：0 共 334 頁

(54)名稱

4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮化合物

(57)摘要

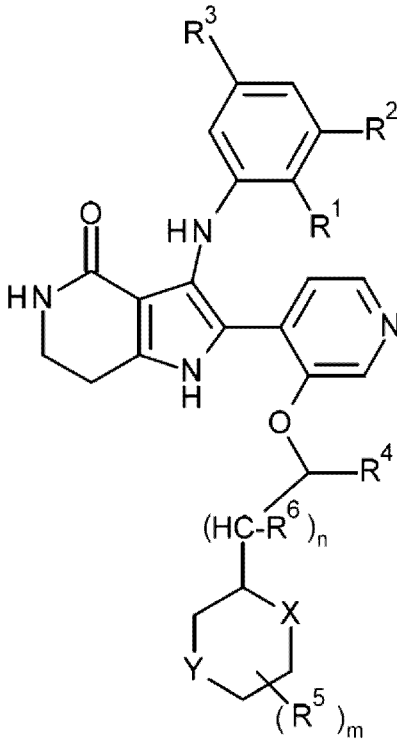
本發明提供式(I)之化合物



(I)

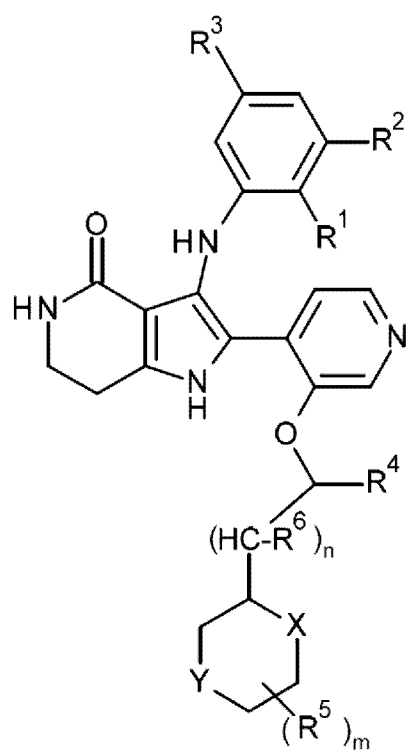
其等製造方法及其等作為藥物之用途。

Compounds of formula (I)



(I)

processes for their production and their use as pharmaceuticals.
特徵化學式：



(1)



I849114

【發明摘要】

【中文發明名稱】

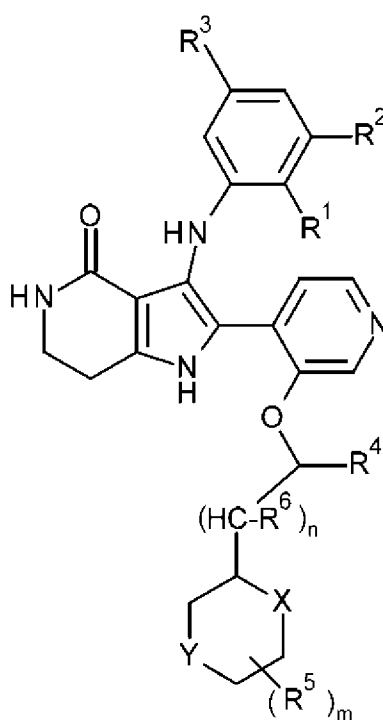
4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮化合物

【英文發明名稱】

4H-PYRROLO[3,2-C]PYRIDIN-4-ONE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供式(I)之化合物

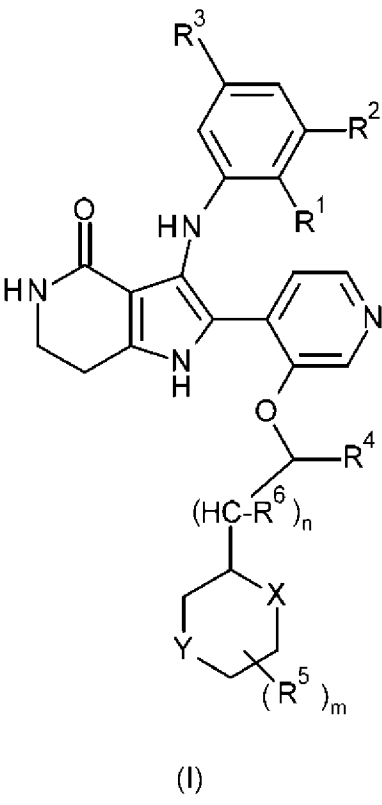


(I) ,

其等製造方法及其等作為藥物之用途。

【英文】

Compounds of formula (I)



processes for their production and their use as pharmaceuticals.

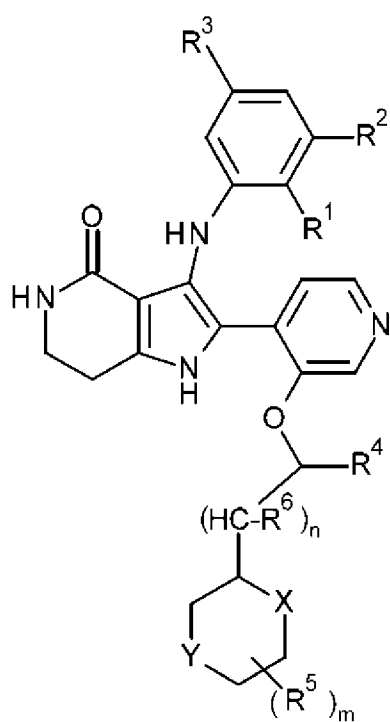
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(1)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮化合物

【英文發明名稱】

4H-PYRROLO[3,2-C]PYRIDIN-4-ONE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於經取代之4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮化合物、其等製造方法及其等用途。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體(EGFR或EGF受體)受體酪胺酸激酶家族由以下4個成員組成：EGFR (Erbbl、Her1)、ERBB2 (Her2)、ERBB3 (Her3)及ERBB4 (Her4)。EGFR介導MAPK之活化及PI3K信號傳導路徑且藉此調節細胞增生、分化、遷移及存活率(Pao等人, 2010)。在各種癌症適應症中頻繁觀測到EGFR基因擴增、過表現及突變且其與不良預後相關(Gridelli等人, 2015)。

【0003】 在肺腺癌中，EGFR突變普遍存在於大約15%西方患者及至多50%東亞患者中 (Paez等人, 2004)。此等突變通常發生在EGFR之激酶域中的四個外顯子(外顯子18-21)中之一者(Paez等人, 2004)。EGFR中之最常見活化突變為外顯子21中之點突變(用白胺酸取代精胺酸(L858R))及移除四個胺基酸之外顯子19中的少量框內缺失(del 19/del746-750) (Pao等人, 2010)。靶向EGFR之外顯子18、19及21之經FDA批准的抑制劑吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)及阿法替尼(afatinib)在患者中有效但反應通常不持久(Mok等人, 2009；Sequist等人, 2013)。隨著第二突變

T790M之獲得，抗性頻繁發生在此等患者中(Pao等人, 2005)。第二代抑制劑(例如阿法替尼)不可逆地靶向此突變但仍為野生型EGFR之強效抑制劑，引起劑量限制性毒性及在患者中缺少功效。第三代不可逆抑制劑，最大化針對T790M之活性而最小化針對野生型EGFR之活性的奧希替尼(osimertinib)在T790M突變患者中有效且目前為用於T790M陽性患者之標準治療(Mok等人, 2017)。奧希替尼亦經批准作為具有EGFR外顯子19或21之突變的患者之一線療法(Soria等人, 2018)。

【0004】然而，患者亦顯現對不可逆第三代EGFR抑制劑(諸如奧希替尼)之抗性。主要奧希替尼抗性機制中之一者鑑別為位置797中之半胱胺酸突變成絲胺酸，導致失去共價相互作用的半胱胺酸及失去對不可逆EGFR抑制劑之敏感性，此時進行性患者目前僅具有受限治療選擇方案(Thress等人, 2015；Oxnard等人, 2018)。當奧希替尼用作一線療法時，在不存在T790M突變下亦可發生此類C797S突變(Ramalingham等人, 2018a；Ramalingham等人, 2018b)。能夠特定解決EGFR-C797S後天抗性突變之新型靶向療法將高度有益於彼等患者。

【0005】相比之下，及除A763_Y764insFQEA之外，EGFR外顯子20之少量框內插入對肺癌患者中可達成的劑量下之所有經臨床批准之EGFR抑制劑具有抗性且包含未滿足的醫學需要(Yasuda等人, 2013)。

【0006】具有EGFR外顯子20插入(諸如V769_D770insASV、D770_N771insSVD、D770_N771insNPG、N771_P772insH、H773_V774insH、H773_V774insNPH、V774_C775insHV)之患者展示尤其低的對目前所有經批准之EGFR-靶向療法之反應率，導致顯著減小的無進展存活期以及總存活率(Chen等人, 2016)。對於第一代抑制劑埃羅替

尼及吉非替尼而言以及對於第二代抑制劑阿法替尼而言已展示此(Chen等人, 2016; Yang等人, 2015)。

【0007】 因此，目前用於EGFR外顯子20插入患者之標準治療為化學療法。

【0008】 對於ERBB2中之外顯子20插入突變(例如具有最高發生率之ERBB2 A775_G776insYVMA)、EGF受體家族之另一成員(Arcila等人, 2012)及一些不常見EGFR突變(如L681Q) (Chiu等人, 2015)已觀測到相同抗性特徵。

【0009】 目前數種不可逆抑制劑處於治療EGFR外顯子20插入患者之臨床試驗中：奧希替尼，最初經批准用於治療T790M突變NSCLC患者(Floc'h等人, 2018)；波齊奧替尼(poziotinib) (HM-781-36B)，一種未經批准之靶向EGFR、Her2/neu及Her4的pan-Her抑制劑(Robichaux等人, 2018)；以及TAK-788 (AP32788) (Doebele等人, ASCO 2018)。其中，已公開波齊奧替尼及TAK-788之最初臨床資料。兩種化合物均明確展示在EGFR外顯子20插入患者中之臨床功效。然而，對於兩種臨床試驗均已報告由野生型EGFR之抑制介導的主要不良事件且此等不良事件可能限制臨床效用。

【0010】 近年來，已公開兩種額外的展示針對EGFR外顯子20插入之活性的化合物之較新臨床前資料：TAS6417 (TCP-064)及化合物1a (Hasako等人, 2018; Jang等人, 2018)。尚未獲得此等兩種化合物之臨床結果。

【0011】 綜上所述，突變型EGFR為癌症療法之有前景的藥物目標。特定言之，由於EGFR外顯子20插入而具有對經批准抗EGFR療法之

原發性抗性的患者迄今為止僅具有少數治療選擇方案，且極需要新型替代性及/或經改良之治療劑以向此等患者提供有效、充分可耐受的療法(Oxnard等人, 2013)。因此，突變型EGFR (尤其展示相對於野生型EGFR經改良之選擇性的具有外顯子20插入突變之突變型EGFR)的強效抑制劑表示有價值的化合物，其應作為單個試劑或與其他藥物組合來補充治療選擇方案。

【發明內容】

【0012】 本發明提供抑制突變型EGFR之化合物；具體而言，在C797S突變之存在或不存在下包含一或多種外顯子20插入突變、L858R突變或外顯子19之少量框內缺失的EGFR。此外此等化合物具有減小的針對野生型EGFR之活性。

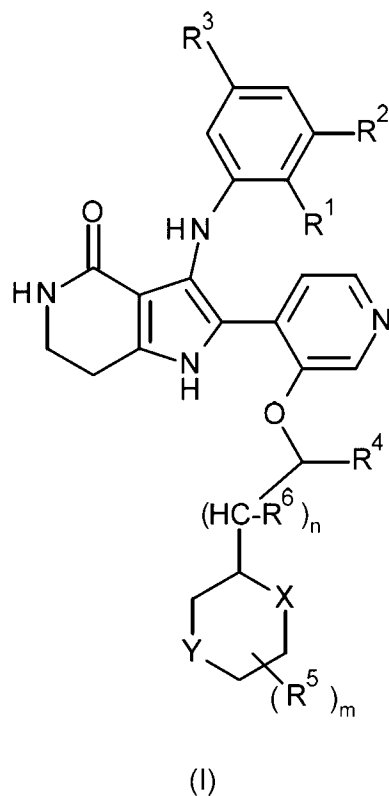
【0013】 現已發現本發明化合物具有出人意料且有利的特性。

【0014】 特定言之，本發明之該等化合物已出人意料地發現有效抑制具有外顯子20插入突變之突變型EGFR，尤其攜帶具有低於5 nM之IC₅₀的D770_N771ins SVD外顯子20插入之彼等。此外已發現此等化合物另外在攜帶EGFR V769_D770insASV、D770_N771insSVD、D770_N771insNPG、N771_P772insH或H773_V774insNPH外顯子20插入之BA/F3細胞系中展示低於1 μM之細胞效能。此外，本文所述的化合物在攜帶D770_N771insSVD C797S之BA/F3細胞系中具活性。另外，本文所述之化合物強效抑制帶有EGFR活化突變(其具有或不具有C797S後天抗性突變(EGFR E746_A750del、L858R、E746_A750del C797S、L858R C797S))、不常見EGFR突變(EGFR L681Q)或ERBB2外顯子20插入A775_G776insYVMA之BA/F3細胞系的增生。

【0015】出人意料地此等化合物另外在抗增生檢定中展示攜帶EGFR D770_N771ins SVD外顯子20插入之BA/F3細胞系相對於攜帶野生型EGFR之BA/F3細胞系至少5倍的選擇性，且可因此用於治療或預防不受控細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病，或伴隨著由具有外顯子20插入突變之突變型EGFR介導的不受控細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病；及/或減少(或阻斷)攜帶EGFR外顯子20插入突變之細胞的增生，例如血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞肺腫瘤)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移。

【實施方式】

【0016】根據第一態樣，本發明係關於式(I)化合物，



其中：

R^1 表示甲基、乙基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、氰基、氯、溴、甲氧基或二氟甲氧基；

R^2 表示氫、甲基、乙基、氟、氯或溴；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫或甲基；

R^5 在每次出現時獨立地表示氫、三氟甲基或 C_1-C_3 烷基， R^5 與環之任何碳原子鍵結；

R^6 在每次出現時獨立地表示氫、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵烷基；

R^7 表示 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 鹵烷基；

R^8 表示 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 鹵烷基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1、2或3；

n表示0或1；

或該化合物之N-氧化物、鹽或互變異構體或該N-氧化物或互變異構體之鹽。在一些實施例中，至少兩個 R^5 基團為孿基團(亦即連接至相同碳原子)。

【0017】 在第二態樣中，本發明係關於如上文所述之式(I)化合物，

其中：

R^1 表示甲基、乙基、氯、甲氧基或二氟甲氧基；

R^2 表示甲基、乙基、氟或氯；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫或甲基；

R^5 表示氫、甲基或三氟甲基， R^5 與環之任何碳原子鍵結；

R^6 表示氫、甲基或三氟甲基；

R^7 表示 C_1-C_2 烷基或 C_2-C_3 氟烷基；

R^8 表示 C_1-C_2 烷基或 C_2-C_3 氟烷基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1或2；

n表示0或1；

或該化合物之N-氧化物、鹽或互變異構體或該N-氧化物或互變異構體之鹽。

【0018】 在第三態樣中，本發明係關於如上文所述之式(I)化合物，其中：

R^1 表示甲基、乙基、氯或甲氧基；

R^2 表示氟或氯；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫；

R^5 表示氫或甲基， R^5 與環之任何碳原子鍵結；

R^6 表示氫；

R^7 表示甲基；

R^8 表示甲基、2,2,2-三氟乙基或2,2-二氟乙基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1或2；

n表示0或1；

或該化合物之N-氧化物、鹽或互變異構體或該N-氧化物或互變異構體之鹽。

【0019】 在第四態樣中，本發明係關於如上文所述之式(I)化合物，其選自由以下組成之群：

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-

基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[2-(4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{2-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{2-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮
- 3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]

甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{2-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{2-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-

4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{1-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1*S*)-1-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1*S*)-1-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1*R*)-1-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1*R*)-1-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2R)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2S)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1R)-1-[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1S)-1-[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1R)-1-[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1S)-1-[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

【0020】 本發明之進一步態樣係關於式(I)化合物，其以其鹽形式存在。

【0021】 應理解，本發明係關於上述通式(I)化合物之本發明任何實施例或態樣內的任何子組合。

【0022】 再更特定言之，本發明涵蓋本文實例章節(見下文)中所揭

示之通式(I)化合物。

【0023】 根據另一態樣，本發明涵蓋製備本發明化合物之方法，該等方法包含如本文實驗部分中所述之步驟。

【0024】 本發明之另一實施例為根據如申請專利範圍章節中所揭示之化合物或所揭示的例示化合物之類似物及其子組合。

定義

【0025】 應理解本文所揭示之實施例並不意謂應理解為彼此不相關之單獨實施例。用本發明之一個實施例或態樣論述之特徵意謂亦與本文所展示之本發明之其他實施例或態樣結合揭示。在一種情況下，若一特定特徵未用本發明之一個實施例或態樣揭示但用本發明之另一實施例或態樣揭示，則熟習此項技術者應瞭解並非必須意謂該特徵不意欲用本發明之該另一實施例或態樣揭示。熟習此項技術者應瞭解亦針對本發明之另一實施例或態樣揭示該特徵為本申請案之要旨，但僅出於清晰性之目的及為保持本說明書之長度可管理。舉例而言，應理解本文針對式(I)化合物所定義之本發明的所有態樣、實施例、醫藥組合物、組合、用途及/或方法亦關於式(I)化合物之更多特定實施例，諸如(但不限於)例如式(Ia)化合物且反之亦然。

【0026】 應進一步理解，例如出於啟用目的本文所提及之文獻的內容以全文引用之方式併入，亦即例如當論述一種方法時其詳情描述於該文件中。此方法用以保持本說明書之長度可管理。

【0027】 除非另外指出，否則如本文中所陳述視情況經取代之組分可彼此獨立地在任何可能位置處經取代一或多次。當任何變數在任何成分中出現超過一次時，各定義為獨立的。舉例而言，當 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、

R^{1c} 、 R^2 、 R^3 及/或 R^4 在任一式(I)化合物中出現超過一次時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之各定義為獨立的。

【0028】 若成分由一個以上部分組成，例如 C_1 - C_4 烷氧基- C_2 - C_4 烷基，則可能取代基之位置可在此等部分中之任一者之任何適合位置處。成分開端或末端處之連字符標示與分子其餘部分之連接點。若環經取代，則取代基可在環之任何適合位置處，亦在環氮原子上(若適合)。

【0029】 術語「包含」在用於本說明書中時包括「由……組成」。

【0030】 若在說明書內提及「如上文所提及」或「上文所提及」、「上文」，則係指在本說明書內任何前述頁中所作出之任何揭示內容。

【0031】 若在說明書內提及「如本文所提及」、「本文所述」、「本文所提供」或「如本發明文本中所提及」或「本文所陳述」，則係指在本說明書內任何前述頁或後續頁中所作出之任何揭示內容。

【0032】 本發明意義內之「適合」意謂化學上可能藉由熟習此項技術者之瞭解內之方法來製造。

【0033】 如本發明文本中所提及之術語可具有以下含義：

【0034】 術語「鹵素原子」、「鹵基-」或「Hal-」應理解為意謂氟、氯、溴或碘原子。

【0035】 術語「 C_1 - C_6 烷基」應理解為意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二

甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基或其異構體。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C₁-C₄-烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基，更特定言之具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃-烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【0036】 術語「C₁-C₄鹵烷基」應理解為意謂直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「C₁-C₄烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子以相同或不同方式經鹵素原子置換，亦即一個鹵素原子獨立於另一鹵素原子。特定言之，該鹵素原子為F。該C₁-C₄鹵烷基為例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃或-CH(CH₂F)₂。

【0037】 術語「C₂-C₃氟烷基」應理解為意謂直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「C₂-C₃烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子經氟原子置換。該C₂-C₃氟烷基為例如-CF₂CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃或-CH(CH₂F)₂。

【0038】 術語「C₁-C₄烷氧基」應理解為意謂式-O-烷基之直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「烷基」如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基或第二丁氧基或其異構體。

【0039】 除非另外定義，否則術語「5至6員雜環烷基」或「5至6員雜環」應理解為意謂含有4或5個碳原子及一個選自O及NR之含雜原子基團的飽和單價單環烴環，其中R意謂氫原子、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵烷基，該雜環烷基有可能經由碳原子中之任一者連接至分子之其餘部分。

【0040】 特定言之(但不限於此)該雜環烷基可為例如5員環，諸如四

氫呋喃基、吡啶基；或6員環，諸如四氫呋喃基、呋喃基。

【0041】如本文通篇所使用之術語「C₁-C₆」，例如在「C₁-C₆烷基」或「C₁-C₆鹵烷基」之定義之情形下，應理解為意謂具有1至6之有限數目個碳原子的烷基，亦即1、2、3、4、5或6個碳原子。應進一步理解，該術語「C₁-C₆」應解釋為其中所包含的任何子範圍，例如C₁-C₆、C₂-C₆、C₃-C₆、C₁-C₂、C₁-C₃，特定言之C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄。

【0042】如本文通篇所使用之術語「C₁-C₄」，例如在「C₁-C₄烷基」、「C₁-C₄鹵烷基」、「C₁-C₄烷氧基」或「C₁-C₄鹵烷氧基」之定義之情形下，應理解為意謂具有1至4之有限數目個碳原子的烷基，亦即1、2、3或4個碳原子。應進一步理解，該術語「C₁-C₄」應解釋為其中所包含的任何子範圍，例如C₁-C₄、C₂-C₄、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃，特定言之C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄，在「C₁-C₆鹵烷基」或「C₁-C₄鹵烷氧基」之情況下，甚至更特定言之C₁-C₂。

【0043】此外，如本文所用，如本文通篇所使用之術語「C₃-C₆」，例如在定義「C₃-C₆環烷基」之情形下，應理解為意謂具有3至6之有限數目個碳原子(亦即3、4、5或6個碳原子)之環烷基。應進一步理解，該術語「C₃-C₆」解釋為其中包含之任何子範圍，例如C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆；特定言之C₃-C₆。

【0044】術語「經取代」意謂指定原子上之一或多個氫經來自指定群組之選擇置換，其限制條件為在現有情況下指定原子之正常原子價不超出，且取代產生穩定化合物。取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物之情況下為容許的。

【0045】術語「視情況經取代」意謂視情況經指定基團

(group/radical)或部分取代。

【0046】環系統取代基意謂連接於芳族或非芳族環系統之取代基，其例如置換環系統上之可用氫。

【0047】如本文所用，術語「一或多個」(例如在本發明通式化合物之取代基之定義中)應理解為意謂「一個、兩個、三個、四個、五個等，特定言之一個、兩個、三個或四個，更特定言之一個、兩個或三個，甚至更特定言之一個或兩個」。

【0048】通式(I)化合物可以同位素變體形式存在。因此，本發明包括通式(I)化合物之一或多種同位素變體，特定言之含氕之通式(I)化合物。

【0049】術語化合物或試劑之「同位素變體」定義為如下化合物，其展現非天然比例的構成此類化合物之同位素中之一或多者。

【0050】術語「通式(I)化合物之同位素變體」定義為如下通式(I)化合物，其展現非天然比例的構成此類化合物之同位素中之一或多者。

【0051】表述「非天然比例」應理解為意謂此類同位素之高於其天然豐度的比例。在此情形下，待應用之同位素之天然豐度描述於「Isotopic Compositions of the Elements 1997」, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998中。此類同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之穩定及放射性同位素，分別諸如 ^2H (氕)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及 ^{131}I 。

【0052】就本文指定之病症的治療及/或預防而言，在一個實施例中通式(I)化合物之同位素變體含有氕(「含氕通式(I)化合物」)。通式(I)化

合物之併入有一或多種放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)之同位素變體適用於例如藥物及/或受質組織分佈研究。此等同位素就其易於併入及可偵測性而言尤其較佳。可將諸如 ^{18}F 或 ^{11}C 之正電子發射同位素併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之此等同位素變體適用於活體內成像應用。在臨床前研究或臨床研究之情形下，含氘及含 ^{13}C 之通式(I)化合物可用於質譜分析中(H. J. Leis等人, Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131)。

【0053】 通式(I)化合物之同位素變體一般可藉由熟習此項技術者已知之方法(諸如本文流程及/或實例中所描述的彼等方法)藉由用試劑取代該試劑之同位素變體(在一個實施例中取代含氘試劑)來製備。視所需氘化位點而定，在一些情況下，可將來自 D_2O 之氘直接併入化合物中或併入適用於合成此類化合物之試劑中(Esaki等人, Tetrahedron, 2006, 62, 10954；Esaki等人, Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052)。氘氣亦為適用於將氘併入分子中之試劑。烯鍵(H. J. Leis等人, Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131；J. R. Morandi等人, J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889)及炔鍵(N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018；S. Chandrasekhar 等人, Tetrahedron, 2011, 52, 3865)之催化氘化為併入氘之快速途徑。在氘氣存在下，金屬催化劑(亦即Pd、Pt及Rh)可用於將含有氫之官能基中的氫直接交換為氘(J. G. Atkinson等人，美國專利3966781)。多種氘化試劑及合成建構嵌段可購自以下公司：諸如(例如) C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。關於氘-氫交換之目前先進技術的進一步資訊在例如Hanzlik等人, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990；R. P. Hanzlik等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 160, 844,

1989 ; P. J. Reider等人, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987 ; M. Jarman等人, Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 ; J. Atzrodt等人, Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744 ; K. Matoishi等人, J. Chem. Soc, Chem. Commun. 2000, 1519-1520 ; K. Kassahun等人, WO2012/112363 中給出。

【0054】術語「含氘之通式(I)化合物」定義為通式(I)化合物，其中一或多個氫原子由一或多個氘原子置換，且其中通式(I)化合物之各氘化位置處之氘豐度高於氘之天然豐度(其為約0.015%)。特定言之，在含氘通式(I)化合物中通式(I)化合物之各氘化位置處的氘豐度高於10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%，在一個實施例中高於90%、95%、96%或97%，在其他實施例中在該等位置處高於98%或99%。應瞭解，各氘化位置處之氘豐度與其他氘化位置處之氘豐度無關。

【0055】將一或多個氘原子選擇性併入通式(I)化合物中可更改分子之物理化學特性(諸如(例如)酸性[A. Streitwieser等人, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2759 ; C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008 ; C. L. Perrin, Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144 ; C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa等人, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及/或代謝型態且可引起母體化合物與代謝物之比率或所形成之代謝物之量變化。此類變化可產生某些治療優勢且因此在一些情況下可為較佳的。在代謝物比率變化之情況下，代謝速率及代謝轉換速率降低已有報導(D. J. Kushner等人, Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79 ; A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol.,

2000, 169, 102)。曝露於母藥物及代謝物時之此等變化可對含氘之通式(I)化合物之藥效學、耐受性及功效具有重要結果。在一些情況下，氘取代減少或消除不合需要或毒性代謝物之形成且增強所需代謝物之形成((例如，奈韋拉平(Nevirapine)：A. M. Sharma等人，Chem. Res.Toxicol., 2013, 26, 410；Utrecht等人，Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862；依法韋侖(Efavirenz)：A. E. Mutlib等人，Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他情況下，氘化之主要作用為降低全身清除速率。因此延長化合物之生物半衰期。潛在臨床益處將包括能夠經由降低峰值含量及增加谷值含量來維持類似的全身曝露。此舉可視特定化合物之藥物動力學/藥效學關係而定，減少副作用及增強功效。茚地普隆(Indiplon) (A. J. Morales等人，摘要 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, 2008年10月12-16日)、ML-337 (C. J. Wenthur等人 J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及奧當卡替(Odanacatib) (K. Kassahun等人，WO2012/112363)為此氘化作用之實例。另外已報告其他情況，其中代謝速率降低導致在不改變全身清除率之情況下藥物之曝露增加(例如羅非考昔(Rofecoxib)：F. Schneider等人，Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295；特拉匹韋(Telaprevir)：F. Maltais等人，J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。展示此作用之氘化藥物可具有降低之給藥要求(例如，用以達成所需作用之劑量數降低或劑量降低)及/或可產生更低之代謝物負載。

【0056】 通式(I)化合物可具有多個潛在的代謝攻擊位點。為使上述對物理化學特性及代謝型態之作用最佳化，可選擇具有某種模式之一或多個氘-氫交換的含氘通式(I)化合物。特定言之，含氘通式(I)化合物之氘原

子連接至碳原子及/或位於通式(I)化合物之彼等位置處，該等位置為用於代謝諸如細胞色素P₄₅₀之酶的攻擊位點。

【0057】 當本文使用詞語化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑合物及類似者之複數形式時，此亦意謂單個化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑合物或類似者。

【0058】 「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固以經受住自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑之化合物。

【0059】 視各種所需取代基之位置及性質而定，本發明化合物可含有一或多個不對稱中心。不對稱碳原子可以(R)或(S)組態存在，在單個不對稱中心之情況下產生外消旋混合物，且在多個不對稱中心之情況下產生非對映異構體混合物。在某些情況下，不對稱性亦可由於圍繞既定鍵(例如，與指定化合物之兩個經取代芳環鄰接之中心鍵)限制性旋轉而存在。

【0060】 環上之取代基亦可以順式或反式形式存在。希望所有此類組態(包括對映異構體及非對映異構體)均包括在本發明之範疇內。

【0061】 較佳化合物為產生更需要之生物活性的彼等化合物。本發明化合物之經分離、純或部分純化異構體及立體異構體或外消旋或非對映異構體混合物亦包括在本發明之範疇內。此類材料之純化及分離可藉由此項技術中已知之標準技術實現。

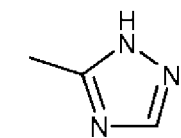
【0062】 光學異構體可藉由根據習知方法解析外消旋混合物來獲得，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，或形成共價非對映異構體來獲得。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可藉由此項技術中已知之方法(例如藉由層析或分步結晶)基於其物理及/或化學差異分離成其個別非對映

異構體。隨後自經分離之非對映異構鹽釋放光學活性鹼或酸。分離光學異構體之不同方法涉及在進行或不進行習知衍生之情況下使用對掌性層析(例如使用對掌性HPLC管柱)，最佳選擇以使對映異構體之分離最大化。適合之對掌性HPLC管柱由Daicel製造，例如尤其Chiracel OD及Chiracel OJ均可常規選用。在進行或不進行衍生之情況下，酶促分離亦適用。本發明之光學活性化合物同樣可藉由對掌性合成利用光學活性起始材料來獲得。

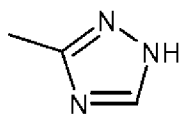
【0063】 為了彼此限制不同類型之異構體，參考IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45、11-30、1976)。

【0064】 本發明包括本發明化合物之所有可能的立體異構體，其呈單一立體異構體形式或呈該等立體異構體(例如R或S異構體，或E或Z異構體)之任何比率之任何混合物形式。本發明化合物之單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)的分離可藉由任何適合的目前先進技術方法(諸如層析，尤其例如對掌性層析)達成。

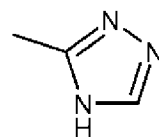
【0065】 此外，本發明化合物可以互變異構體之形式存在。舉例而言，含有吡唑部分作為雜芳基之任何本發明化合物可例如以1H互變異構體、或2H互變異構體或甚至任何量之兩種互變異構體之混合物的形式存在，或者含有三唑部分作為雜芳基之任何本發明化合物可例如以1H互變異構體、2H互變異構體或4H互變異構體或甚至任何量之該等1H、2H及4H互變異構體之混合物的形式存在，即：



1H互變異構體



2H互變異構體



4H互變異構體。

【0066】 本發明包括本發明化合物之所有可能互變異構體，其呈單一互變異構體形式或呈該等互變異構體以任何比率之任何混合物形式。

【0067】 此外，本發明化合物可以N-氧化物形式存在，其定義為本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包括全部此類可能的N-氧化物。

【0068】 本發明亦關於如本文所揭示之化合物的適用形式，諸如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽及共沈澱物。

【0069】 本發明化合物可以水合物或溶劑合物之形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑(特定言之，例如水、甲醇或乙醇)作為化合物晶格的結構要素。極性溶劑(特定言之水)之量可以化學計量或非化學計量比存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情況下，半-(hemi-/semi-)、單-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物分別為可能的。本發明包括所有此類水合物或溶劑合物。

【0070】 另外，本發明化合物可以游離形式，例如游離鹼或游離酸或兩性離子形式存在或可以鹽形式存在。該鹽可為藥劑學中慣用之任何鹽，有機或無機加成鹽，特定言之，醫藥學上可接受之任何有機或無機加成鹽。

【0071】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機或有機酸加成鹽。舉例而言，參見 S. M. Berge 等人「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19。

【0072】 本發明化合物之醫藥學上可接受之適合鹽可為例如在例如鏈或環中帶有氮原子之本發明化合物之酸加成鹽，其具有足夠鹼性，諸如與無機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、二硫酸、磷酸或硝酸)或

例如與有機酸(諸如(例如)甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羥基乙烷磺酸、伊康酸、胺磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸、半硫酸或硫氰酸)之酸加成鹽。

【0073】此外，本發明化合物之具有足夠酸性的另一醫藥學上可接受之適合鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；銨鹽或與提供生理學上可接受之陽離子的有機鹼之鹽，例如與N-甲基-還原葡糖胺、二甲基-還原葡糖胺、乙基-還原葡糖胺、離胺酸、二環己胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇、參-羥基-甲基-胺基甲烷、胺基丙二醇、索瓦鹼(sovak-base)、1-胺基-2,3,4-丁三醇之鹽。另外，鹼性含氮基團可經諸如以下之試劑四級銨化：低碳數烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，如硫酸二甲酯、二乙酯及二丁酯；及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苯甲基及苯乙基溴化物；及其他。

【0074】熟習此項技術者應進一步瞭解，所主張化合物之酸加成鹽可藉由使化合物與適當無機酸或有機酸經由多種已知方法中之任一者反應

而製備。或者，本發明之酸性化合物的鹼金屬及鹼土金屬鹽藉由使本發明化合物與適當鹼經由多種已知方法反應製備。

【0075】 本發明包括本發明化合物之所有可能鹽，其呈單一鹽形式或該等鹽的任何比率之任何混合物形式。

【0076】 在本發明文本中，特定言之在實驗部分中，對於本發明之中間物及實例之合成，當以與對應鹼或酸之鹽形式提及化合物時，如藉由各別製備及/或純化方法獲得之該鹽形式的精確化學計量組成在大多數情況下為未知的。

【0077】 除非另外規定，否則化學名稱或結構式之後綴，諸如(例如)「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 x HCl」、「 x CF₃COOH」、「 x Na⁺」，不應依化學計量規範理解，而僅理解為鹽形式。

【0078】 此類似地應用於已藉由所述製備及/或純化方法以(若定義)未知化學計量組成的溶劑合物(諸如水合物)形式獲得合成中間物或實例化合物或其鹽的情況。

【0079】 鹽包括水不可溶及特定言之水溶性鹽。

【0080】 此外，本發明涵蓋可在生物系統(生物前驅體或前藥)中轉變成式(I)化合物或其鹽之式(I)化合物及其鹽之衍生物。該生物系統為例如哺乳動物生物體，特定言之人類個體。生物前驅體為例如藉由代謝過程而轉變成式(I)化合物或其鹽。

【0081】 如本文所使用，術語「活體內可水解之酯」理解為意謂含有羧基或羥基之本發明化合物的活體內可水解酯，例如在人類或動物體內水解產生母體酸或醇的醫藥學上可接受之酯。適合於羧基之醫藥學上可接受之酯包括例如烷基、環烷基及視情況經取代之苯烷基之酯，特定言之苯

甲酯； C_1 - C_6 烷氧基甲酯，例如甲氧基甲酯； C_1 - C_6 烷醯氧基甲酯，例如特戊醯氧基甲酯；酞基酯； C_3 - C_8 環烷氧基-羰氧基- C_1 - C_6 烷基酯，例如1-環己基羰氧基乙酯；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯，例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯；及 C_1 - C_6 烷氧羰氧基乙酯，例如1-甲氧羰氧基乙酯，且可在本發明化合物中之任何羧基基團處形成。

【0082】 含有羥基之本發明化合物之活體內可水解酯包括無機酯，諸如磷酸酯及 $[\alpha]$ -醯氧基烷基醚及相關化合物，其由於酯的活體內水解而分解產生母體羥基。 $[\alpha]$ -醯氧基烷基醚之實例包括乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。針對羥基選擇的活體內可水解酯形成基團包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基、烷氧羰基(得到碳酸烷基酯)、二烷基胺甲醯基及N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺甲醯基(得到胺基甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。本發明涵蓋所有此類酯。

【0083】 此外，本發明包括本發明化合物之所有可能結晶形式或多晶型物，其呈單一多晶型物或任何比率之一種以上多晶型物之混合物形式。

【0084】 在本發明化合物之特性之情形下，術語「藥物動力學概況」意謂如在適合實驗中量測之一個單一參數或其組合，包括滲透性、生物可用性、曝露及藥效學參數(諸如持續時間)或藥理學效應量值。具有改良之藥物動力學概況之化合物可例如以更低劑量使用而實現相同作用，可實現更長作用持續時間，或可實現兩種作用之組合。

【0085】 本發明中之術語「組合」係如熟習此項技術者所已知般使用，且可以固定組合、非固定組合或分裝部分之套組形式存在。

【0086】 本發明中之「固定組合」係如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中該第一活性成分與該第二活性成分一起存在於一個單位劑量或單一實體中的組合。「固定組合」之一個實例為其中該第一活性成分與該第二活性成分存在於同時投與之摻合物(諸如調配物)中的醫藥組合物。「固定組合」之另一實例為其中該第一活性成分與該第二活性成分存在於一個單位中而未經摻合之醫藥組合。

【0087】 本發明中之非固定組合或「分裝部分之套組」係如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中該第一活性成分與該第二活性成分存在於一個以上單位中的組合。非固定組合或分裝部分之套組之一個實例為其中該第一活性成分與該第二活性成分單獨存在之組合。非固定組合或分裝部分之套組之組分可單獨、依序、同時、並行或時間上錯開地投與。本發明之式(I)化合物與如下文所定義之抗癌劑之任何此類組合為本發明之一實施例。

【0088】 術語「(化學治療)抗癌劑」係關於降低癌細胞之存活率或增生的任何試劑，且包括(但不限於)：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿克拉黴素(aclarubicin)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿法利貝(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(Alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺格魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啉(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、大茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮、血管緊張素II (angiotensin

II)、抗凝血酶III、阿匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝林諾他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、考班昔布(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D(dactinomycin)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉非尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯

鉍(dibrospidium chloride)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓+雌酮(estrone)、屈大麻酚(dronabinol)、依庫珠單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮生長抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、倍他依泊汀(epoetin beta)、澤塔依泊汀(epoetin zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾瑞布林(eribulin)、埃羅替尼、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、亞葉酸(folinic acid)、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釷布醇(gadobutrol)、釷特醇(gadoteridol)、釷特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、釷弗塞胺(gadoversetamide)、釷塞酸(gadoxetic acid)、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、谷卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetron)、粒細胞群落刺激因子、組織胺二氫氯化物、組胺瑞林(histreltin)、羥基脲、I-125種子、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班麟酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、艾達黴素

(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetrone)、英卡麟酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane) (123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、艾索膽鹼(Iasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、磨菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuporelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉腫醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌呤、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯(methylaminolevulinate)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、嗎啡鹼鹽酸鹽、嗎啡鹼硫酸鹽、大麻隆(nabilone)、納比系莫耳(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、

納洛酮+戊唑星(naloxone + pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈立膦酸(neridronic acid)、尼魯單抗噴曲肽(nivolumabpentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、納武單抗(nivolumab)、奧比珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧伐木單抗(ofatumumab)、高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞洛替莫德(orilotimod)、奧希替尼(osimertinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥次甲氫龍(oxymetholone)、奧佐米星(ozogamicine)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕利夫明(palifermin)、鉀-103種子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕佐泮尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派立珠單抗(pembrolizumab)、派非格司亭(pegfilgrastim)、peg干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、戊唑星(pentazocine)、噴司他丁(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟正丁烷、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、聚乙烯吡咯啶酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、吡吩姆鈉(porfimer sodium)、波齊奧替尼(poziotinib)、普拉曲沙

(pralatrexate)、潑尼氮芥(prednimustine)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、鐳-223氯化物、拉多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法美替尼(refametinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、銻-186依替膦酸鹽、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、羅尼西尼(roniciclib)、釷(153Sm)來昔決南釷、沙格司亭(sargramostim)、沙妥莫單抗(satumomab)、腸泌素(secretin)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索納明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、鎳(99mTc)諾非單抗美噴坦(nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽、替加氟(tegafur)、替加氟+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirrolimus)、替尼泊苷(teniposide)、鞣固酮、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺激素 α (thyrotropin alfa)、硫鳥嘌呤、托西利單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替

定(trabectedin)、曲馬多(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗恩他新、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替吡嘧啶(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲洛磷胺(trofosfamide)、血小板生成素(thrombopoietin)、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、伐拉替尼(valatinib)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、伏羅唑(vorozole)、釔-90玻璃微球、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)。

【0089】 「表皮生長因子受體(EGFR)多肽」意謂與提供為UniProt寄存編號P00533 -1之序列或其片段具有至少約95%胺基酸序列一致性多肽。在一些實施例中，EGFR片段結合EGFR配體及/或具有激酶活性。突變型EGFR多肽包括在例如胺基酸V769與D770之間或在D770與N771之間具有插入之彼等突變型EGFR多肽。在其他實施例中，與UniProt寄存編號P00533-1之胺基酸序列一致性為96、97、98、99或100%。

【0090】 以粗體指示V769、D770及N771的例示性人類EGFR之全長序列提供為UniProt寄存編號P00533-1，其於下文再現：

10	20	30	40	50
MRPSGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKKV	CQGTSNKLTQ	LGTFEDHFLS
60	70	80	90	100
LQRMFNNCEV	VLGNLEITYV	QRNYDLSFLK	TIQEVAGYVL	IALNTVERIP
110	120	130	140	150
LENLQIIRGN	MYYENSYALA	VLSNYDANKT	GLKELPMRNL	QEILHGAVRF
160	170	180	190	200
SNNPALCNVE	SIQWRDIVSS	DFLSNMSMDF	QNHLGSCQKC	DPSCPNGSCW

210	220	230	240	250
GAGEENCQKL	TKIICAQQCS	GRCRGKSPSD	CCHNQCAAGC	TGPRESDECLV
260	270	280	290	300
CRKFRDEATC	KDTCPPPLMLY	NPTTYQMDVN	PEGKYSFGAT	CVKKCPRNYV
310	320	330	340	350
VTDHGSCVRA	CGADSYEMEE	DGVRKCKKCE	GPCRKVCNGI	GIGEFKDSLS
360	370	380	390	400
INATNIKHFK	NCTSISGDLH	ILPVAFRGDS	FTHTPPLDPQ	ELDILKTVEK
410	420	430	440	450
ITGFLLIQAW	PENRTDLHAF	ENLEIIRGRT	KQHGQFSLAV	VSLNITSLGL
460	470	480	490	500
RSLKEISDGD	VIISGNKNLC	YANTINWKKL	FGTSGQKTKI	ISNRGENSCK
510	520	530	540	550
ATGQVCHALC	SPEGCWGPEP	RDCVSCRNVS	RGRECVDKCN	LLEGEPREFV
560	570	580	590	600
ENSECIQCHP	ECLPQAMNIT	CTGRGPDNCI	QCAHYIDGPH	CVKTCPAGVM
610	620	630	640	650
GENNTLVWKY	ADAGHVCHLC	HPNCTYGCTG	PGLEGCPNG	PKIPSIATGM
660	670	680	690	700
VGALLLLLVV	ALGIGLFMRR	RHIVRKRTL	RLLQERELVE	PLTPSGEAPN
710	720	730	740	750
QALLRILKET	EFKKIKVLGS	GAFGTVYKGL	WIPEGEKVKI	PVAIKELREA
760	770	780	790	800
TSPKANKEIL	DEAYVMASVD	NPHVCRLLGI	CLTSTVQLIT	QLMPFGCLLD
810	820	830	840	850
YVREHKDNIG	SQYLLNWCVQ	IAKGMNYLED	RRLVHRDLAA	RNVLVKTPQH
860	870	880	890	900
VKITDFGLAK	LLGAEEKEYH	AEGGKVPIKW	MALESILHRI	YTHQSDVWSY
910	920	930	940	950
GVTVWELMTF	GSKPYDGIPA	SEISSILEKG	ERLPQPPICT	IDVYMIMVKC
960	970	980	990	1000
WMIDADSRPK	FRELIIEFSK	MARDPQRYLV	IQGDERMHLP	SPTDSNFYRA
1010	1020	1030	1040	1050
LMDEEDMDDV	VDADEYLIPQ	QGFFSSPSTS	RTPLLSSL	TSNNSTVACI
1060	1070	1080	1090	1100
DRNGLQSCPI	KEDSFLQRY	SDPTGALTED	SIDDTFLPVP	EYINQSVPKR

1110	1120	1130	1140	1150
PAGSVQNPVY	HNQPLNPAPS	RDPHYQDPHS	TAVGNPEYLN	TVQPTCVNST
1160	1170	1180	1190	1200
FDSPAHWQK	GSHQISLDNP	DYQQDFFPKE	AKPNGIFKGS	TAENAEYLRV
1210				
APQSSEFIGA				

【0091】 編碼EGFR之例示性多核苷酸提供為NCBI參考序列：

NM_001346897.1，其於下文再現：

1 gtcggggcag cccccggcgc agcggggcgc cagcagcctc cccccccgc
acggtgtgag
61 cggccgagcgc ggccgaggcg gccggagtcg cgagctagcc cggcgggcgc
ccgcccgcga
121 gaccggagca caggccacct cgtcggcgtc cggccgagtc cccgcctcgc
cgccaacgcc
181 acaaccaccg cgcacggccc cctgactcgc tccagtattg atcgggagag
ccggagcgag
241 ctcttcgggg agcagcgatg cgaccctcgc ggacggccgc gccagcgctc
ctggcgctgc
301 tggctgcgct ctgccggcg agtcgggctc tggaggaaaa gaaagtttgc
caaggcacga
361 gtaacaagct cagcgagttg ggcacttttg aagatcattt tctcagcctc
cagaggatgt
421 tcaataactg tgaggtggtc cttgggaatt tggaaattac ctatgtgcag
aggaattatg
481 atctttcctt cttaaagacc atccaggagg tggctgggta tgtcctcatt
gccctcaaca
541 cagtggagcg aattcctttg gaaaacctgc agatcatcag aggaaatatg
tactacgaaa
601 attcctatgc cttagcagtc ttatctaact atgatgcaaa taaaaccgga
ctgaaggagc
661 tgcccatgag aaatttacag ggccaaaagt gtgatccaag ctgtcccaat
gggagctgct
721 ggggtgcagg agaggagaac tgccagaaac tgaccaaaat catctgtgcc
cagcagtgct

781 cegggcgctg cegtggcaag tccccagtg actgctgcca caaccagtgt
gctgcagget
841 gcacaggccc ceggagagc gactgcctgg tctgccgcaa attccgagac
gaagccacgt
901 gcaaggacac ctgcccccca ctcatgtctt acaaccccac cacgtaccag
atggatgtga
961 accccgaggg caaatacagc tttggtgcca cctgcgtgaa gaagtgtccc
cgtaattatg
1021 tgggtgacaga tcacggctcg tgcgtccgag cctgtggggc cgacagctat
gagatggagg
1081 aagacggcgt ccgcaagtgt aagaagtgcg aagggccttg ccgcaaagtg
tgtaacggaa
1141 taggtatttg tgaatttaaa gactcactct ccataaatgc tacgaatatt
aaacacttca
1201 aaaactgcac ctccatcagt ggcgatctcc acatcctgcc ggtggcattt
aggggtgact
1261 cettcacaca tactcctcct ctggatccac aggaactgga tattctgaaa
accgtaaagg
1321 aaatcacagg gtttttgcctg attcaggctt ggctgaaaa caggacggac
ctccatgcct
1381 ttgagaacct agaaatcata cgcggcagga ccaagcaaca tggtcagttt
tctcttgag
1441 tcgtcagcct gaacataaca tcttgggat tacgctcct caaggagata
agtgatggag
1501 atgtgataat ttcaggaaac aaaaatttgt gctatgcaa tacaataaac
tggaaaaaac
1561 tgtttgggac ctccggtcag aaaacaaaa ttataagcaa cagaggtgaa
aacagctgca
1621 aggccacagg ccaggtctgc catgccttgt gctccccga gggctgctgg
ggcccgagc
1681 ccagggactg cgtctcttgc cggaatgtca gccgaggcag ggaatgcgtg
gacaagtgca
1741 accttctgga gggtgagcca agggagtttg tggagaactc tgagtgcata
cagtgccacc
1801 cagagtgcct gcctcaggcc atgaacatca cctgcacagg acggggacca
gacaactgta

1861 tccagtgtgc ccactacatt gacggccccc actgcgtcaa gacctgcccg
 gcaggagtca
 1921 tgggagaaaa caacaccctg gtctggaagt acgcagacgc cggccatgtg
 tgccacctgt
 1981 gccatccaaa ctgcacctac ggatgcaactg ggccaggtct tgaaggctgt
 ccaacgaatg
 2041 ggcctaagat cccgtccatc gccactggga tgggtgggggc cctcctcttg
 ctgctgggtgg
 2101 tggccctggg gatcggcctc ttcattgcga ggcgccacat cgttcggaag
 cgcacgctgc
 2161 ggaggctgct gcaggagagg gagcttgtgg agcctcttac acccagtgga
 gaagctccca
 2221 accaagctct cttgaggatc ttgaaggaaa ctgaattcaa aaagatcaaa
 gtgctgggct
 2281 ccggtgcgtt cggcacggtg tataaggac tctggatccc agaaggtag
 aaagttaaaa
 2341 ttcccgctgc tatcaaggaa ttaagagaag caacatctcc gaaagccaac
 aaggaaatcc
 2401 tcgatgaagc ctacgtgatg gccagcgtgg acaaccccca cgtgtgcgcg
 ctgctgggca
 2461 tctgcctcac ctccaccgtg cagctcatca cgcagctcat gcccttcggc
 tgctcctgg
 2521 actatgtccg ggaacacaaa gacaatattg gctcccagta cctgctcaac
 tgggtgtgtgc
 2581 agatcgcaaa gggcatgaac tacttggagg accgtcgctt ggtgcaccgc
 gacctggcag
 2641 ccaggaacgt actggtgaaa acaccgcagc atgtcaagat cacagatttt
 gggctggcca
 2701 aactgctggg tgcggaagag aaagaatacc atgcagaagg aggcaaagt
 cctatcaagt
 2761 ggatggcatt ggaatcaatt ttacacagaa tctataccca ccagagtgat
 gtctggagct
 2821 acgggggtgac tgtttgggag ttgatgacct ttggatccaa gccatatgac
 ggaatccctg
 2881 ccagcgagat ctctccatc ctggagaaag gagaacgcct cctcagcca
 cccatattga

2941 ccacgatgt ctacatgatc atgggtcaagt gctggatgat agacgcagat
agtcgcccc
3001 agttccgtga gttgatcacc gaattctcca aaatggcccg agacccccag
cgtaccttg
3061 tcattcaggg ggatgaaaga atgcatttgc caagtcctac agactccaac
ttctaccgtg
3121 ccctgatgga tgaagaagac atggacgacg tgggtggatgc cgacgagtac
ctcatccac
3181 agcagggctt cttcagcagc ccctccacgt cacggactcc cctcctgagc
tctctgagtg
3241 caaccagcaa caattccacc gtggcttgca ttgatagaaa tgggctgcaa
agctgtccca
3301 tcaaggaaga cagcttcttg cagcgataca gctcagacc cacaggcgcc
ttgactgagg
3361 acagcataga cgacaccttc ctcccagtgc ctgggtgagtg gcttgtctgg
aaacagtcct
3421 gctcctcaac ctctcagacc cactcagcag cagccagtct ccagtgtcca
agccaggtgc
3481 tccctccagc atctccagag ggggaaacag tggcagattt gcagacacag
tgaagggcgt
3541 aaggagcaga taaacacatg accgagcctg cacaagctct ttgttggtgc
tggttggttg
3601 ctgtacctct gttgtaagaa tgaatctgca aaatttctag cttatgaagc
aatcacgga
3661 catacacatc tgtgtgtgtg agtggttcac atgtgtgtac atctgtgtat
gtgtgtgtgt
3721 gtatgtgtgt gtttgtgaca gatttgatcc ctgttctctc tgctggctct
atcttgacct
3781 gtgaaacgta tatttaacta attaaatatt agttaatatt aataaatttt
aagctttatc
3841 cagaaaaaaaa aaaaaaaaa

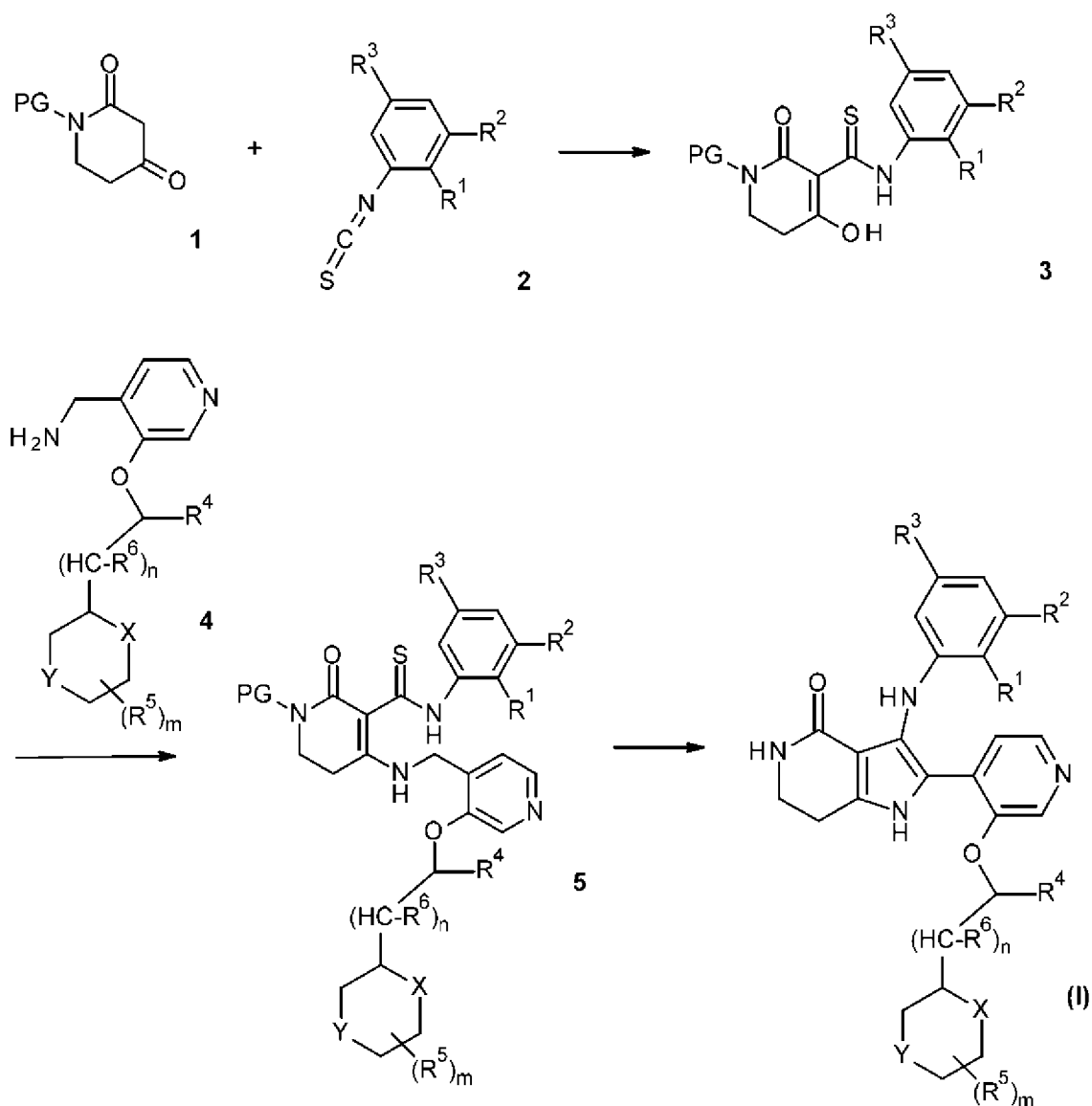
【0092】 用於合成如下文所述之請求項1至4之化合物之中間物以及其用於合成如請求項1至4之化合物的用途為本發明之另一態樣。較佳之中間物為如下文所揭示之中間物實例。

通用程序

【0093】 可根據以下流程1至4來製備本發明化合物。

【0094】 下文所述流程及程序說明本發明之通式(I)化合物之合成途徑且並不意欲為限制性的。熟習此項技術者清楚，可以各種方式來修改如流程中所例示之轉化次序。因此，流程中所例示之轉化次序並不意欲為限制性的。另外，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及PG中之任一者的相互轉化可在所例示之轉化之前及/或之後達成。此等修改可為，諸如保護基引入、保護基分裂、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。此等轉化包括引入允許取代基進一步相互轉化之官能基的轉化。適當保護基及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知。特定實例描述於隨後段落中。

流程1：



流程1：製備通式(I)化合物之途徑，其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、m及n具有如針對通式(I)所給定的含義且PG可為氫或視情況為適合保護基，例如第三丁氧羰基(Boc)。

式1、2及4化合物為可商購的或可根據可自公共域獲得之程序製備，如熟習此項技術者可理解。特定實例描述於隨後段落中。

可使經適合取代之通式(式1化合物)之哌啶-2,4-二酮(諸如(例如)2,4-哌啶二酮)與經適合取代之異硫氰酸酯(式2之化合物) (諸如(例如)3-氟苯基異硫氰酸酯在適合鹼(諸如(例如)三乙胺或DBU)存在下在-78℃至+100℃範圍內之溫度下(在一些實施例中，反應在0℃或+100℃下進行)於適合溶

劑系統(諸如(例如)乙腈)中反應，得到通式(3)。類似反應已在文獻(D. E. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 675)中執行。

【0095】 通式(3)之中間物可轉變成通式(5)中間物，藉由與適合胺(通式4化合物)(諸如(例如)4-(胺甲基)吡啶)於適合溶劑系統(諸如(例如)乙醇及乙酸乙酯)中在室溫與各別溶劑之沸點之間的溫度下反應，在一些實施例中，反應在各別溶劑之沸點下進行，從而藉由熟習此項技術者已知之方法(諸如(例如)水之共沸移除(迪恩-斯達克(Dean-Stark)條件)或用分子篩)自反應物移除反應中所形成的水，得到通式(5)。

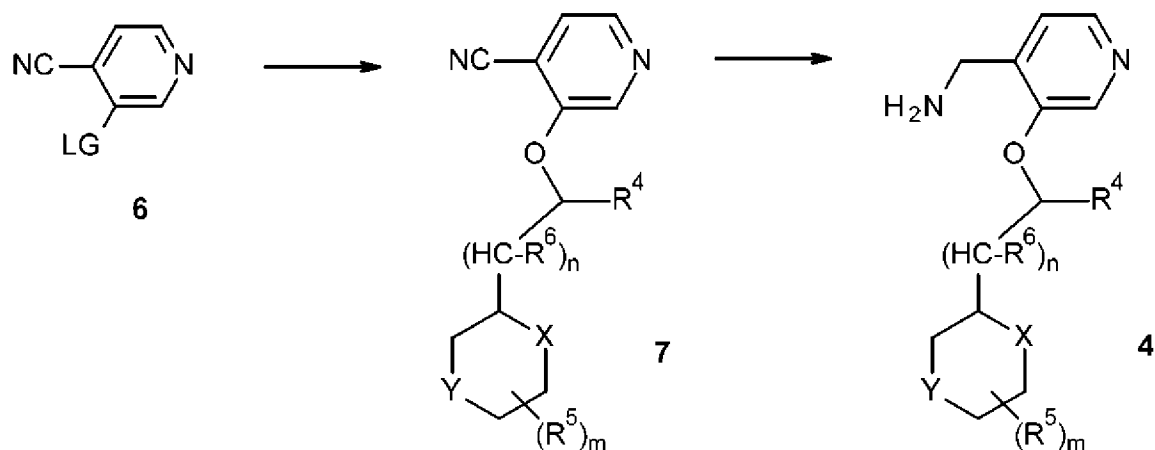
【0096】 使用熟習此項技術者已知之標準脫保護條件可將通式(3)之中間物及其中PG表示保護基的通式(5)之中間物轉變成其中PG表示氫原子之中間物。當PG為保護基(諸如(例如)第三丁氧羰基(Boc))時，可使用酸(諸如(例如)鹽酸及三氟乙酸)於適合溶劑系統(諸如(例如)二氯甲烷及二噁烷)中在0℃與各別溶劑之沸點之間的溫度下進行脫保護，在一個實施例中在室溫下進行反應，得到通式(3)之化合物及其中PG為氫原子的通式(5)之中間物。

【0097】 使通式(5)之中間物與鹼及/或氧化試劑反應，在一個實施例中與氧化劑(諸如(例如)過氧化氫或SIBX (穩定化碘醯基苯甲酸))於適合溶劑系統(諸如(例如)甲醇)中在-30℃至各別溶劑之沸點範圍內之溫度下反應，在一個實施例中反應在各別溶劑之沸點下進行，得到通式(I)化合物。視情況，此等類型之反應可與添加劑一起進行，諸如(例如)酸或鹼，諸如(例如)乙酸或三氟乙酸(非限制性)及三乙胺或二異丙基乙胺(非限制性)。

【0098】 可藉由於適合溶劑中在高溫下加熱將通式(5)之中間物轉變

成通式(I)化合物，高溫可高於該溶劑之沸點，諸如(例如)RT至+250°C。此等反應可視情況在容器中進行從而增加壓力，諸如(例如)在高壓釜中進行。亦可藉由在金屬催化劑(諸如(例如)鈀/活性炭)存在下於適合溶劑(諸如(例如)DMF、DMA、EtOH、MeOH、NMP (非限制性))中在高溫(諸如(例如)RT至+150°C)下加熱將通式(5)之中間物轉變成通式(I)化合物。視情況，此等類型之反應可與添加劑一起進行，諸如(例如)酸或鹼，諸如(例如)乙酸或三氟乙酸(非限制性)及三乙胺或二異丙基乙胺(非限制性)，得到通式(I)化合物。

流程2：



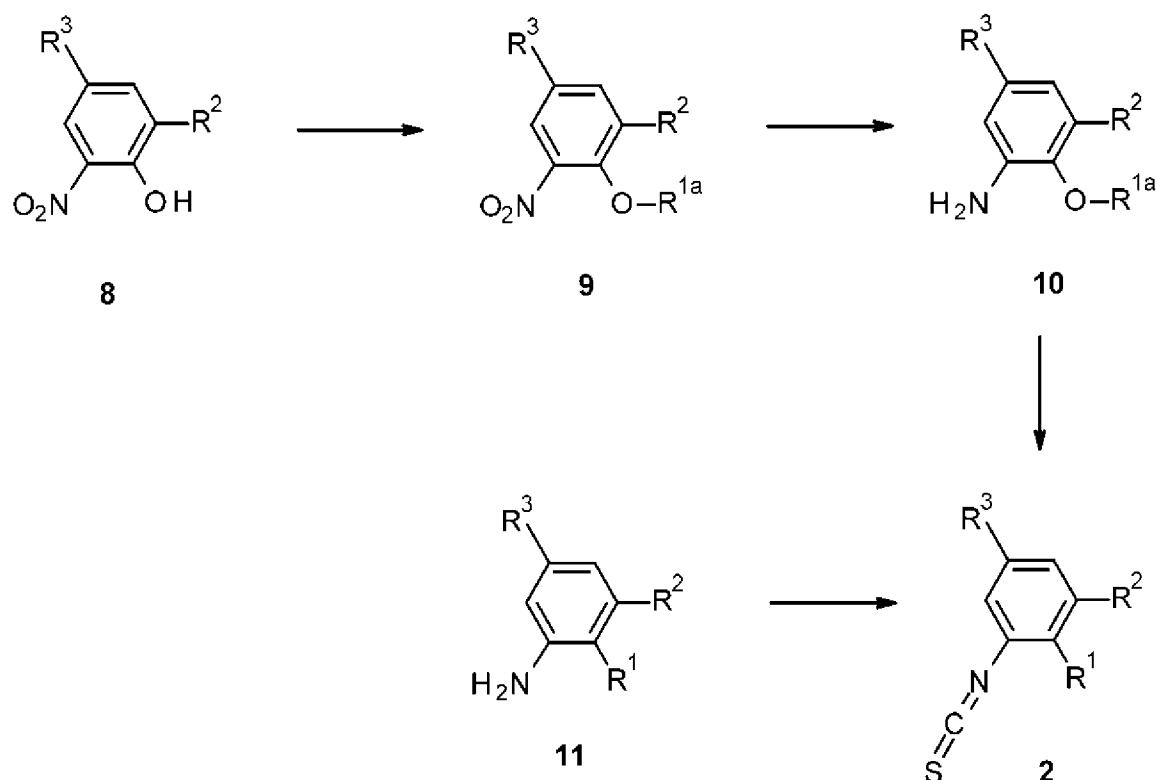
流程2：製備通式(4)化合物之過程，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、m及n具有如針對通式(I)所給定的含義。

【0099】 通式(6)化合物可轉變成通式(7)化合物，藉由在鹼性、中性、酸性、催化性條件(在一個實施例中鹼性條件)下，在適合溶劑中或使用親核試劑作為溶劑，諸如(例如)DMF、四氫呋(THF)，在-78°C至各別溶劑之沸點範圍內之溫度下(在一個實施例中反應在-10°C至各別溶劑之沸點下進行)用適合的親核試劑，諸如(例如)胺、醇、金屬醇鹽、疊氮化合物、硫醇或金屬硫醇鹽處理，得到通式(7)。先前已報告此類取代反應

(Clark 等人, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 6631 - 6634 ; Guo 等人, *Tetrahedron Letts.*, 2013, 54, 3233 - 3237 ; Watterson 等人, *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3730 - 3742 ; Bellale 等人, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 6572 - 6582 ; Klimesova 等人, *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 389 - 395 ; Leroy 等人, *Synth. Commun.*, 1997, 27, 2905 - 2916 ; LaMattina 等人, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4179 - 4182 ; Beugelmans 等人, *Tetrahedron*, 1983, 39, 4153 - 4162)。

【0100】 通式(7)化合物可藉由熟習此項技術者已知之多種還原方法，使用許多不同試劑及反應條件轉變成通式(4)化合物；此類方法及試劑可用金屬氫化物，諸如(例如)含氫化鋰鋁之THF (Bullock 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 490, Wang 等人, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 4021 - 3160)或使用含鋅之乙酸(Rabe, *Chem. Ber.*, 1913, 46, 1024)或使用二硼烷(De Munno 等人, *Heterocycles*, 1996, 43, 1893 - 1900)，或使用催化氫化方法，例如在酸性條件下之氫及鈀/碳(Stokker 等人, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 115 - 117 ; Bertini 等人, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 664 - 670)、在鹼性條件下之氫及鎳(Walpole 等人, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2362 - 2372, Kuramochi 等人, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 4022 - 4036)進行。

流程3：



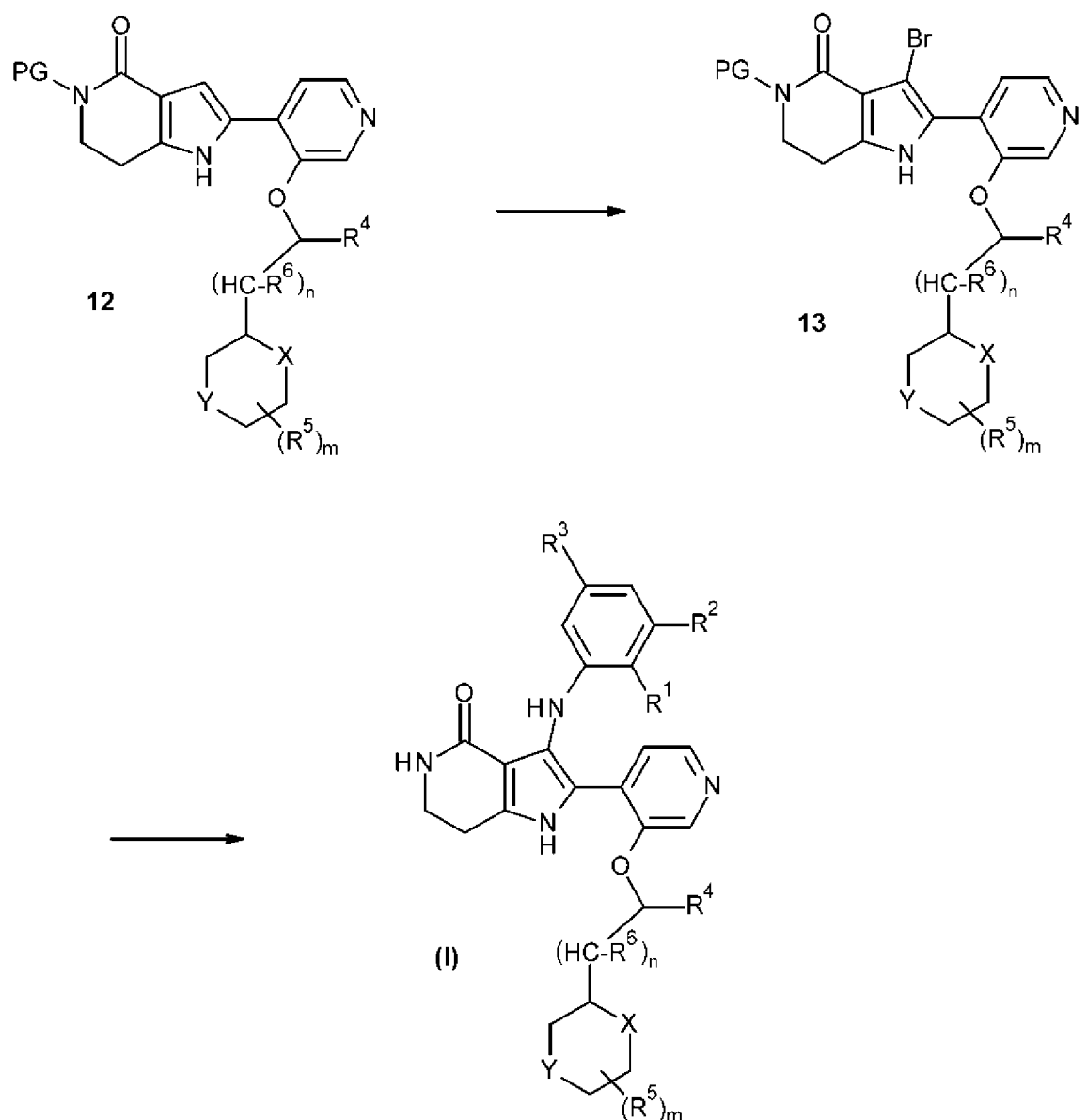
流程3：製備通式**2**化合物之過程，其中 R^{1a} 表示對應於具有甲氧基及二氟甲氧基之含義的通式(I)中的 R^1 之甲基或二氟甲基。化合物**9**及**10**之合成係關於苯環之烷氧基取代。然而，含有異硫氰酸酯之產物**2**及其合成(亦即 $10 \rightarrow 2$ 或 $11 \rightarrow 2$)對於根據通式(I)之 R^1 基團較普遍。

【0101】 可使用熟習此項技術者已知之各種方法將通式**(8)**化合物轉變成通式**(9)**化合物。此類轉化可用烷基化試劑(諸如(例如)烷基鹵化物、磺酸烷基酯)轉化為例如酚醇之烷化物，其中此等烷基可視情況含有氟化物、烷氧基。此等烷基化反應為熟習此項技術者已知，使用以下多種方法：i)於溶劑(諸如DMF、丙酮、DMFA)中之 K_2CO_3 (參見Muro等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7974及WO2009/20990 A1之教示)；ii)於EtOH中之KOH (參見Macias等人, J. Agric. Food Chem., 2006, 54, 9843之教示)；iii)光延反應(參見US2006/122168 A1及EP2151431 A1之教示)，得到通式**(9)**之中間物。

【0102】 通式(9)化合物可藉由還原方法轉變成通式(10)化合物，此等方法為熟習此項技術者已知的。此等還原可使用以下進行：i)氫氣及催化劑(對於Pd/C作為催化劑參見Chan等人, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 2989之教示；對於鉑參見Niemann等人, J. Am. Chem Soc., 1941, 63, 2204之教示；對於雷尼(Raney)-鎳參見US2009/253767 A1)；ii)鐵及氯化銨(參見Sweeney等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 4348之教示)；iii)連二亞硫酸鈉(參見Chong等人, J. Med. Chem., 2012, 55, 10601之教示)；iv)鋅及氯化銨(參見WO2010/42699 A1之教示)，得到通式(10)之中間物。

【0103】 通式(10)化合物可轉變成通式(2)化合物，藉由在鹼性條件下在-78℃至各別溶劑之沸點範圍內之溫度下，在另一實施例中反應在0℃至室溫下進行，於適合溶劑，諸如(例如)二氯甲烷、三氯甲烷、丙酮或兩相混合物(諸如(例如)二氯甲烷、三氯甲烷與鹼性水溶液；在另一實施例中，二氯甲烷與碳酸氫鈉或碳酸鈉飽和水溶液)中使用試劑，諸如(例如)二氯硫化碳、二硫化碳、1,1'-硫羰基二-2(1H)-吡啶酮或1,1'-硫羰基二咪唑(在一個實施例中為二氯硫化碳)，得到通式(2)化合物。先前已報告此類轉化反應(Harris等人, J. Med. Chem., 2005, 48, 1610；Degorce等人, Tetrahedron Lett., 2011, 52, 6719；WO2016/91845 A1；Fairhurst等人, Org. Lett., 2005, 7, 4697；Chaskar等人, Synth. Commun., 2008, 38, 16940；US2004/122237 A1)。

流程4：



流程4：製備通式(I)化合物之途徑，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、m及n具有如針對通式(I)所給定的含義且PG表示氫或適合保護基，例如第三丁氧羰基(Boc)。

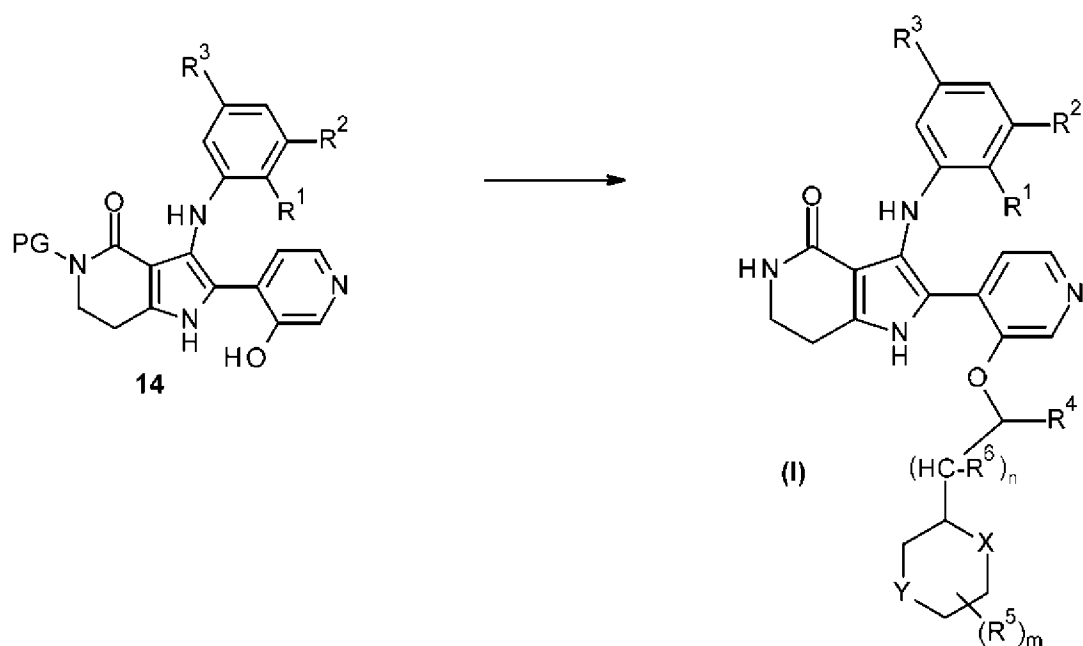
與通式12之彼等化合物相似的化合物為熟習此項技術者已知且其合成已報告於文獻(參見 Voss 等人，WO2015/22073 A1；Hart 等人，WO2016/100166 A1；Anderson等人，J. Med. Chem., 2007, 50, 2647；Vanotti等人，J. Med. Chem., 2008, 51, 487之教示)中。

【0104】 通式(12)化合物可使用熟習此項技術者已知之標準溴化方

法轉變成通式(13)化合物(WO2016/100166 A1)。此類溴化可使用溴化劑(諸如(例如)N-溴丁二醯亞胺)在-78°C至該溶劑之沸點範圍內之溫度下，在一個實施例中溫度範圍為0°C至RT，於適合溶劑(諸如(例如)DMF)中進行。

【0105】可使通式(13)之中間物在鹼存在下，諸如(例如)雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(LHMDS)，在催化劑存在下，諸如(例如)適合配體(在一個實施例中為2-(二-第三丁基膦)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯二苯(tBuBrettPhos)，及在預催化劑存在下，諸如(例如)鈀預催化劑(在另一實施例中為氯[2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos-PreCat MTBE醚加合物))，在0°C至200°C之溫度範圍下於適合溶劑系統中，諸如(例如)四氫呋喃(THF)與適合苯胺，諸如(例如)2-二氟甲氧基苯胺反應。在一個實施例中，反應在80°C下進行，得到通式(I)化合物。已進行並已報告相似轉化(WO2015/193339 A1)。

流程5：



流程5：製備通式(I)化合物之途徑，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、m及n具有如針對通式(I)所給定的含義且PG表示氫或適合保護基，例如第三丁氧羰基(Boc)。

【0106】與通式(14)之彼等化合物相似的化合物可根據由流程1所描述之程序藉助使用4-(胺甲基)-3-羥基吡啶而非中間物(4)來製備。通式(14)之中間物可藉由在光延(Mitsunobu)條件(Oyo Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28或Tsunoda等人, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5081之教示)下，在(三丁基亞磷烷基)乙腈或三苯基膦連同偶氮二甲酸二異丙酯存在下在室溫與各別溶劑之沸點之間的溫度下，於適合溶劑系統(諸如(例如)二噁烷或THF)中與適合醇(諸如(例如)氧雜環丁-3-基甲醇)反應而轉變成通式(I)化合物。

【0107】為熟習此項技術者所知的是，若在起始或中間化合物上存在多個反應中心，則可能需要藉由保護基暫時阻斷一或多個反應中心以允許反應特定在所需反應中心處進行。

【0108】以本身已知之方式，例如藉由在真空中蒸餾掉溶劑及使所獲得之殘餘物自適合溶劑中再結晶或對其進行慣用純化方法(諸如在適合載體材料上進行層析)中之一者來分離及純化根據本發明之化合物。此外，可應用逆相製備型HPLC。擁有足夠鹼性或酸性功能之本發明化合物可產生鹽，諸如在本發明化合物具有足夠鹼性之情況下，例如三氟乙酸鹽或甲酸鹽；或在本發明化合物具有足夠酸性之情況下，例如銨鹽。此類型之鹽可藉由多種熟習此項技術者已知之方法而分別轉化成其游離鹼或游離酸形式，或用作隨後生物分析中之鹽。另外，分離本發明化合物期間之乾燥過程可能不完全移除痕量共溶劑(尤其諸如甲酸或三氟乙酸)，從而得到

溶劑合物或包合錯合物。熟習此項技術者將認識到，溶劑合物或包合錯合物就用於隨後生物分析中而言為可接受。應理解，如本文中分離及描述之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼、游離酸、溶劑合物、包合錯合物)未必為該化合物可應用於生物分析以便定量特定生物活性的唯一形式。

【0109】 根據本發明之式(I)化合物之鹽可藉由將游離化合物溶解於適合溶劑(例如酮，諸如丙酮、甲基乙基酮或甲基異丁基酮；醚，諸如乙醚、四氫呋喃或二噁烷；氯化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；或低分子量脂族醇，諸如甲醇、乙醇或異丙醇)中來獲得，該溶劑含有所需酸或鹼或隨後添加所需酸或鹼至其中。視關於一元或多元酸或鹼而定且視所需何種鹽而定，酸或鹼可以等莫耳比或不同於此之比率用於鹽製備中。鹽藉由用非鹽溶劑過濾、再沈澱、沈澱或藉由蒸發溶劑而獲得。所獲得之鹽可轉變成游離化合物，該等游離化合物又可轉變成鹽。以此方式，例如可作為工業規模製造中之過程產物獲得的醫藥學上不可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法轉變成醫藥學上可接受之鹽。尤其較佳為鹽酸鹽及用於實例章節中之方法。

【0110】 根據本發明之化合物及鹽之純非對映異構體及純對映異構體可例如藉由不對稱合成，藉由在合成中使用對掌性起始化合物或藉由分離合成中所獲得之對映異構與非對映異構混合物來獲得。

【0111】 對映異構與非對映異構混合物可藉由熟習此項技術者已知之方法分離為純對映異構體及純非對映異構體。在一個實施例中，非對映異構混合物藉由結晶(特定言之分步結晶)或層析來分離。對映異構混合物可例如藉由與對掌性助劑形成非對映異構體、解析所得非對映異構體且移

除對掌性助劑來分離。關於對掌性助劑，舉例而言，藉由形成非對映異構鹽，可使用對掌性酸(諸如杏仁酸)來分離對映異構鹼且對掌性鹼可用於來分離對映異構酸。此外，諸如非對映異構酯之非對映異構衍生物可分別使用對掌性酸或對掌性醇作為對掌性助劑分別由醇之對映異構混合物或酸之對映異構混合物來形成。另外，非對映異構錯合物或非對映異構晶籠化合物可用於分離對映異構混合物。或者，對映異構混合物可在層析中使用對掌性分離管柱來分離。用於分離對映異構體之另一適合方法為酶促分離。

【0112】 本發明之一個較佳態樣為根據實例製備如技術方案1至4之化合物的方法以及用於其製備之中間物。

【0113】 式(I)化合物可視情況轉變成其鹽，或式(I)化合物之鹽可視情況轉變成游離化合物。相應方法為熟習此項技術者所慣用。

商業效用

【0114】 如上文所提及，已意外發現，本發明化合物可有效抑制與化合物接觸之細胞(例如癌細胞)中的突變型EGFR從而誘導細胞死亡(例如細胞凋亡)，且因此可用於治療或預防不受控細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病；或伴隨著不受控細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病；尤其其中不受控細胞生長、增生及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應係由突變型EGFR介導之疾病，諸如(例如)良性及惡性贅瘤形成，更尤其血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移(例如白血病及骨髓發育不良症候群)、惡性淋巴瘤、頭頸腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞肺腫瘤)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或

其轉移，尤其乳房、膀胱、骨骼、大腦、中樞及周邊神經系統、子宮頸、結腸、內分泌腺(例如甲狀腺及腎上腺皮質)之血液腫瘤、實體腫瘤及/或轉移、內分泌腫瘤、子宮內膜、食道、胃腸道腫瘤、生殖細胞、腎臟、肝臟、肺臟、喉及下咽、間皮瘤、卵巢、胰臟、前列腺、直腸、腎、小腸、軟組織、胃、皮膚、睪丸、輸尿管、陰道及外陰以及惡性瘤形成，包括該等器官中之原發性腫瘤及遠端器官中之相應繼發性腫瘤(「腫瘤轉移」)。血液腫瘤可例如例示為白血病及淋巴瘤之侵襲性及惰性形式，亦即非霍奇金氏病(non-Hodgkins disease)、慢性骨髓白血病及急性骨髓白血病(CML/AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、霍奇金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤。亦包括骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群及未知原發性位點之癌症以及AIDS相關惡性腫瘤。

【0115】 本發明之進一步態樣為根據式(I)之化合物用於治療肺癌之用途，特定言之為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型EGFR的肺癌，更特定言之為攜帶V769_770ins ASV及/或D770_N771ins SVD外顯子20插入之肺癌，及/或其轉移，該治療包含投與有效量的式(I)化合物。

【0116】 本發明之進一步態樣為根據式(I)之化合物用於治療肺癌，特定言之為攜帶在外顯子19中具有框內缺失(諸如EGFR E746_A750del)或在外顯子21中具有點突變(例如L858R)之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移之用途。

【0117】 本發明之進一步態樣為根據式(I)之化合物用於治療肺癌，特定言之為攜帶具有D770_N771insSVD C797S、E746_A750del C797S或L858R C797S後天抗性突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移之用途。

【0118】 本發明之進一步態樣為根據式(I)之化合物用於治療肺癌，特定言之為攜帶具有外顯子 20 插入突變 (諸如 ERBB2 A775_G776insYVMA)之突變型ERBB2的肺癌，及/或其轉移之用途。

【0119】 因此，根據本發明之一態樣，本發明係關於本文中所描述及定義的通式I化合物；或該化合物之N-氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體；或該N-氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，尤其其醫藥學上可接受之鹽；或其混合物之用途，其用於治療或預防疾病，尤其用於治療疾病。

【0120】 因此，本發明之另一特定態樣為上文所述之通式I化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，尤其是其醫藥學上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於預防或治療過度增生性病變或對誘導細胞死亡(亦即細胞凋亡)具反應性之病症。

【0121】 「過度增生性疾病」意謂與細胞分裂之不當高水平、細胞凋亡之不當低水平或兩者相關之疾病，諸如癌症。如本文所用，術語「不當」在本發明之上情形中，尤其在「不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應」之情形中，一般應理解為意謂低於或高於正常反應的反應，及與該等疾病之病理學相關、導致或產生該等疾病之病理學的反應。

【0122】 在特定實施例中，用途為治療或預防疾病，尤其是治療疾病，其中該疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

【0123】 另一態樣為式(I)化合物用於預防及/或治療肺癌，特定言之為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型EGFR的肺癌，更特定言之為攜帶V769_770ins ASV及/或D770_N771ins SVD外顯子20插入之肺癌，及/或其轉移之用途，尤其較佳用於其治療。

【0124】 本發明之另一態樣為如本文所述之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，尤其是其醫藥學上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於製造用於治療或預防疾病的藥物，其中此類疾病為過度增生性病變或對誘導細胞死亡(例如細胞凋亡)具反應性之病變。在一實施例中，疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。在另一實施例中，疾病為肺癌，特定言之為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型EGFR的肺癌，更特定言之為攜帶V769_770ins ASV及/或D770_N771ins SVD外顯子20插入之肺癌，及/或其轉移。

治療過度增生性病變之方法

【0125】 本發明係關於一種使用本發明化合物及其組合物治療哺乳動物過度增生性病變之方法。化合物可用以使細胞增生及/或細胞分裂受到抑制、阻斷、減少、降低等及/或產生細胞死亡，例如細胞凋亡。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療病變之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。過度增生性病變包括(但不限於)例如牛皮癬、癬痕瘤及影響皮膚之其他增生；良性前列腺增生(BPH)；實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移癌。彼等病變亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

【0126】 乳癌之實例包括(但不限於)侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

【0127】 呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0128】 腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體腫瘤。

【0129】 男性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。女性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

【0130】 消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

【0131】 泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

【0132】 眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

【0133】 肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌瘤(有或無纖維板層變異之肝細胞癌瘤)、膽管癌瘤(肝內膽管癌瘤)及混合型肝細胞膽管癌瘤。

【0134】 皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡堡氏(Kaposi's)肉瘤、惡性黑素瘤、鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤、鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤相關性鼻腔鼻竇鱗狀細胞癌、梅克爾(Merkel)細胞皮膚癌及非黑素瘤皮膚癌。

【0135】 頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤、鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤相關性鼻腔鼻竇鱗狀細胞癌、唇癌及口腔癌及鱗狀細胞。淋巴瘤包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病及中樞神經系統淋巴瘤。

【0136】 肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織

細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

【0137】 白血病包括(但不限於)急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓白血病及毛細胞白血病。

【0138】 此等病症在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

【0139】 如本文通篇所述之術語「治療(treating/treatment)」係按照慣例使用，例如管理或護理個體以便對抗、減輕、減少、緩解、改善疾病或病症(諸如癌瘤)之病狀等。

【0140】 本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，該方法包含向個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0141】 本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症對抗EGF受體療法具有後天抗性，該方法包含向個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0142】 本發明係關於一種增強抗EGF受體療法之功效的方法，該方法包含向個體投與抗EGF受體療法與如本文所定義通式(I)化合物的組合。

【0143】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症選自由以下組成之群：白血病、骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸腫瘤、胸部腫瘤、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤、皮膚腫瘤及肉瘤，該方法包含向個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0144】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症選自由以下組成之群：鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤或鼻腔鼻竇

倒生性乳頭狀瘤相關性鼻腔鼻竇鱗狀細胞癌，該方法包含向個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0145】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中胸部腫瘤為非小細胞肺癌，該方法包含向個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0146】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症為肺癌，特定言之為攜帶在外顯子19中具有框內缺失(諸如EGFR E746_A750del)或在外顯子21中具有點突變(例如L858R)之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移，該方法包含向該個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0147】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症為肺癌，特定言之為攜帶具有D770_N771insSVD C797S、E746_A750del C797S或L858R C797S後天抗性突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移，該方法包含向該個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0148】 在另一實施例中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中癌症為肺癌，特定言之為攜帶具有外顯子20插入突變(諸如ERBB2 A775_G776insYVMA)之突變型ERBB2的肺癌，及/或其轉移，該方法包含向該個體投與有效量的如本文所定義之通式(I)化合物。

【0149】 本揭示案亦係關於選擇用通式(I)化合物進行癌症治療之患者的方法，其包含偵測個體生物樣品中編碼EGF受體之基因之外顯子20中突變之存在，從而確定該患者應當用該化合物治療。在一些實施例中，EGFR包含aD770_N771insSVD C797S、E746_A750del C797S或L858R

C797S後天抗性突變，及/或其轉移。在一些實施例中，選擇用通式(I)化合物進行癌症治療患者之方法可包含偵測個體生物樣品中編碼EGF受體之基因的外顯子19之框內缺失或外顯子21之點突變之存在，從而確定該患者應用該化合物治療。舉例而言，外顯子19之框內缺失可為EGFR E746_A750del或外顯子21之點突變可為L858R。在一些實施例中，選擇用通式(I)化合物進行癌症治療之患者之方法可包含偵測個體生物樣品中編碼ERBB2基因之外顯子20中的突變之存在，從而確定該患者應用該化合物治療。在一些實施例中，ERBB2包含ERBB2 A775_G776insYVMA插入突變，及/或其轉移。此外，治療患有癌症之患者之方法可包含向個體投與通式(I)化合物(例如與抗EGF受體療法組合)，其中藉由偵測個體生物樣品中EGFR突變的存在來選擇進行療法之個體。偵測外顯子20中突變之存在在此項技術中之一者的技術範圍內。

【0150】 在一些實施例中，突變(例如在EGFR中或編碼EGFR基因外顯子20中之突變)之偵測可藉由測序(例如桑格(Sanger)、下一代測序)或選自由以下組成之群的方法來執行：免疫墨點、質譜、免疫沈澱定量PCR、北方墨點、微陣列、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、原位雜交及其組合。

治療激酶病症之方法

【0151】 本發明亦提供用於治療與異常有絲分裂原細胞外激酶活性相關的病症之方法，該等病症包括(但不限於)中風、心臟衰竭、肝腫大、心肥大、糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、異種移植排斥反應症狀、敗血性休克或哮喘。

【0152】 有效量之本發明化合物可用於治療此類病症，包括上文先

前技術章節中所提及之彼等疾病(例如癌症)。儘管如此，不論作用機制及/或激酶與病症之間的關係如何，此類癌症及其他疾病均可用本發明化合物治療。

【0153】 片語「異常激酶活性」或「異常酪胺酸激酶活性」包括編碼激酶之基因或該基因所編碼之多肽的任何異常表現或活性。此類異常活性之實例包括(但不限於)基因或多肽之過表現；基因擴增；產生組成性活性或活性過高之激酶活性的突變；基因突變、缺失、取代、添加等。

【0154】 本發明亦提供抑制激酶活性、尤其有絲分裂原細胞外激酶活性之方法，該等方法包含投與有效量之本發明化合物，包括其鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)及其非對映異構形式。可抑制細胞中(例如活體外)或哺乳動物個體、尤其需要治療之人類患者之細胞中的激酶活性。

治療血管生成病症之方法

【0155】 本發明亦提供治療與過度及/或異常血管生成相關之病症及疾病的方法。

【0156】 血管生成之不當及異位表現可對生物體有害。多種病理學病狀與外來血管生長相關。此等包括例如糖尿病性視網膜病變、局部缺血性視網膜靜脈閉塞及早產兒視網膜病變[Aiello等人 *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480；Peer等人 *Lab. Invest.* 1995, 72, 638]、年齡相關黃斑變性[AMD；參見Lopez等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維組織增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(RA)、再狹窄、支架內再狹窄、血管移植再狹窄等。另外，與癌性及贅生性組織相關之血液供應增加促進生長，導致

快速腫瘤擴大及轉移。此外，腫瘤中新血管及淋巴管之生長向反叛細胞提供逃脫途徑，從而促進轉移及隨後之癌擴散。因此，本發明化合物可用以治療及/或預防上述血管生成病症中之任一者，例如藉由抑制及/或減少血管形成；藉由使血管生成中所涉及之內皮細胞增生或其他類型受到抑制、阻擋、降低、減少等，以及致使此類細胞類型之細胞死亡，例如細胞凋亡。

【0157】 在各種實施例中，該方法之疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

【0158】 本發明化合物尤其可用於治療及預防 (prevention/prophylaxis)，尤其用於治療腫瘤生長及轉移，尤其用於在有或無預治療腫瘤生長之情況下治療所有適應症及階段之實體腫瘤。

本發明化合物之醫藥組合物

【0159】 本發明亦關於含有一或多種本發明化合物之醫藥組合物。可利用此等組合物藉由向有需要之患者投與來達成所需藥理學效應。出於本發明之目的，患者為哺乳動物，包括需要治療特定病狀、病症或疾病之人類。

【0160】 因此，本發明包括包含醫藥學上可接受之載劑或助劑及醫藥學上有效量之本發明化合物或其鹽的醫藥組合物。

【0161】 本發明之另一態樣為包含醫藥學上有效量之式(I)化合物及醫藥學上可接受之助劑的醫藥組合物，其用於治療上文提及之疾病，尤其用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

【0162】 醫藥學上可接受之載體或助劑較佳為在符合活性成分之有效活性的濃度下對患者無毒且無害之載體，以使得任何可歸因於載體之副

作用不會使活性成分之有益效應失效。載劑及助劑為可幫助組合物變得適用於投與之所有種類之添加劑。

【0163】 化合物之醫藥學上有效量可為對所治療之特定病狀產生結果或施加預期影響之量。

【0164】 本發明化合物可與此項技術中所熟知之醫藥學上可接受之載劑或助劑一起，使用包括速釋、緩釋及延時釋放製劑之任何有效習知單位劑型經口、非經腸、局部、經鼻、經眼部(ophthalmically)、經眼、舌下、經直腸、經陰道及其類似途徑投與。

【0165】 對於經口投與，可將化合物調配成固體或液體製劑，諸如膠囊、丸劑、錠劑、糖衣錠、口含錠、熔融劑、散劑、溶液、懸浮液或乳液，且可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之方法來製備。固體單位劑型可為膠囊，其可為含有例如界面活性劑、潤滑劑及惰性填充劑(諸如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉)之助劑的普通硬殼或軟殼明膠型膠囊。

【0166】 在另一實施例中，可將本發明化合物與習知錠劑基質(諸如乳糖、蔗糖及玉米澱粉)及以下各者之組合一起製成錠劑：黏合劑，諸如阿拉伯膠(acacia)、玉米澱粉或明膠；旨在投與後有助於錠劑分解及溶解之崩解劑，諸如馬鈴薯澱粉、海藻酸、玉米澱粉及瓜爾膠(guar gum)、黃蓍膠、阿拉伯膠；旨在改良錠劑顆粒之流動且防止錠劑材料黏附於錠劑壓模及衝頭表面的潤滑劑，例如滑石、硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅；旨在增強錠劑之美觀品質且使其更為患者可接受之染料、著色劑及調味劑(諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑)。適用於經口液體劑型之賦形劑包括磷酸二鈣；及稀釋劑，諸如水及醇，例如乙醇、苯甲醇及聚乙烯

醇，其中添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。各種其他材料可以包衣形式存在或以其他方式改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可用蟲膠、糖或二者包衣。

【0167】 分散性散劑及顆粒適用於製備水性懸浮液。其提供活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及之彼等例示。亦可存在上文所述之其他賦形劑，例如彼等甜味劑、調味劑及著色劑。

【0168】 本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(諸如液體石蠟)或植物油之混合物。適合的乳化劑可為(1)天然存在之樹膠，諸如阿拉伯膠及黃蓍膠；(2)天然存在之磷脂，諸如大豆及卵磷脂；(3)來源於脂肪酸及己醣醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；(4)該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

【0169】 油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油(諸如(例如)花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，諸如(例如)蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0170】 糖漿及酏劑可用諸如(例如)甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑來調配。此類調配物亦可含有緩和劑及防腐劑(諸如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)以及調味劑及著色劑。

【0171】 本發明化合物亦可非經腸(亦即皮下、靜脈內、眼內、滑膜

內、肌肉內或腹膜間)投與，以化合物於生理學上可接受之稀釋劑與醫藥載劑中的可注射劑型投與，該醫藥載劑可為添加或未添加醫藥學上可接受之界面活性劑(諸如皂或清潔劑)、懸浮劑(諸如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素)或乳化劑及其他醫藥佐劑的無菌液體或液體混合物，諸如水、生理鹽水、右旋糖水溶液及相關糖溶液；醇，諸如乙醇、異丙醇或十六烷醇；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；甘油縮酮，諸如2,2-二甲基-1,1-二氧雜環戊烷-4-甲醇；醚，諸如聚(乙二醇) 400；油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙醯化脂肪酸甘油酯。

【0172】 可用於本發明之非經腸調配物中之說明性油為石油、動物油、植物油或合成來源之油，例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、石蠟脂及礦物油。適合脂肪酸包括油酸、硬脂酸、異硬脂酸及肉豆蔻酸。適合的脂肪酸酯為例如油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。適合之皂類包括脂肪酸鹼金屬鹽、銨鹽及三乙醇胺鹽且適合之清潔劑包括陽離子型清潔劑，例如二甲基二烷基銨鹵化物、烷基吡啶鹵化物及烷基胺乙酸鹽；陰離子型清潔劑，例如烷基、芳基及烯烴磺酸酯，烷基、烯烴、醚及單甘油酯硫酸酯及磺基丁二酸酯；非離子型清潔劑，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚(氧乙烯-氧丙烯)，或氧化乙烯或氧化丙烯共聚物；及兩性清潔劑，例如烷基- β -胺基丙酸酯及2-烷基咪唑啉四級銨鹽；以及混合物。

【0173】 本發明之非經腸組合物典型地在溶液中含有約0.5重量%至約25重量%之活性成分。亦宜使用防腐劑及緩衝劑。為了最小化或消除注射部位之刺激，此類組合物可含有非離子型界面活性劑，其在一個實施例

中具有約12至約17之親水親油平衡值(HLB)。此類調配物中界面活性劑之量在一個實施例中在約5重量%至約15重量%範圍內。界面活性劑可為具有上述HLB之單一組分或可為兩種或兩種以上具有所需HLB之組分的混合物。

【0174】 用於非經腸調配物之說明性界面活性劑為以下類別：聚乙稀脫水山梨糖醇脂肪酸酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯，及氧化乙稀與疏水性基質之高分子量加合物，藉由氧化丙稀與丙二醇縮合形成。

【0175】 醫藥組合物可呈無菌可注射水性懸浮液形式。此類懸浮液可根據已知方法使用以下來調配：適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑，諸如(例如)羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙稀吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，其可為天然存在之磷脂，諸如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙稀硬脂酸酯；氧化乙稀與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙氧基十六醇；氧化乙稀與衍生自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙稀山梨糖醇單油酸酯；或氧化乙稀與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚氧乙稀脫水山梨糖醇單油酸酯。

【0176】 無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之稀釋劑及溶劑為例如水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液及等張葡萄糖溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成單甘油酯或二甘油酯的任何溫和、不揮發性油。另外，諸如油酸之脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

【0177】 本發明組合物亦可以用於經直腸投與藥物之栓劑形式投

與。可藉由將藥物與適合無刺激賦形劑混合來製備此等組合物，該賦形劑在常溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化而釋放藥物。此類材料為例如可可脂及聚乙二醇。

【0178】 用於非經腸投與之控制釋放調配物包括此項技術中已知之脂質體、聚合微球體及聚合凝膠調配物。

【0179】 可能需要或必需經由機械遞送裝置來向患者引入醫藥組合物。用於遞送醫藥劑之機械遞送裝置之建構及使用為此項技術中所熟知。例如向大腦直接投與藥物之直接投與技術通常涉及將藥物遞送導管置入患者之腦室系統中以繞過血腦障壁。一種用於將藥劑輸送至身體之特定解剖學區域的可植入遞送系統描述於1991年4月30日頒佈之美國專利第5,011,472號中。

【0180】 本發明組合物視需要或必需時亦可含有其他習知醫藥學上可接受之混配成分(一般稱為載劑或稀釋劑)。可利用用於製備呈適當劑型之此類組合物之習知程序。

【0181】 此類成分及程序包括以下各自以引用之方式併入本文中之參考文獻中所述者：Powell, M.F.等人，「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311；Strickley, R.G. 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349；及Nema, S.等人，「Excipients and Their Use in Injectable Products」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171。

【0182】 適當時可用於調配適於其預期投與途徑之組合物的常用醫藥成分包括：

酸化劑(實例包括(但不限於)乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(實例包括(但不限於)氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺(triethanolamine/trolamine))；

吸附劑(實例包括(但不限於)粉末纖維素及活性炭)；

氣溶膠推進劑(實例包括(但不限於)二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 及 CClF_3)；

排氣劑(實例包括(但不限於)氮氣及氬氣)；

抗真菌防腐劑(實例包括(但不限於)苯甲酸、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉)；

抗微生物防腐劑(實例包括(但不限於)苯紮氯銨、苜索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲醇、氯化十六烷基吡鎔、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞及硫柳汞(thimerosal))；

抗氧化劑(實例包括(但不限於)抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、次磷酸、單硫代甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲脞合次硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉)；

黏合材料(實例包括(但不限於)嵌段聚合物、天然及合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺甲酸酯、聚矽氧、聚矽氧烷及苯乙烯-丁二烯共聚物)；

緩衝劑(實例包括(但不限於)偏磷酸鉀、磷酸氫二鉀、乙酸鈉、無水檸檬酸鈉及二水合檸檬酸鈉)；

載劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠糖漿、芳族糖漿、芳族酞劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、橙糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化鈉注射劑及抑菌注射用水)；

螯合劑(實例包括(但不限於)依地酸二鈉及依地酸)；

著色劑(實例包括(但不限於)FD&C紅3號、FD&C紅20號、FD&C黃6號、FD&C藍2號、D&C綠5號、D&C橙5號、D&C紅8號、焦糖及氧化鐵紅)；

澄清劑(實例包括(但不限於)膨潤土)；

乳化劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、聚西托醇(cetomacrogol)、十六烷醇、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯50單硬脂酸酯)；

囊封劑(實例包括(但不限於)明膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素)；

調味劑(實例包括(但不限於)大茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油及香草精(vanillin))；

保濕劑(實例包括(但不限於)甘油、丙二醇及山梨糖醇)；

研和劑(實例包括(但不限於)礦物油及甘油)；

油(實例包括(但不限於)花生油、礦物油、橄欖油、花生油、芝麻油及植物油)；

軟膏基質(實例包括(但不限於)羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇軟膏、石蠟脂、親水性石蠟脂、白色軟膏、黃色軟膏及玫瑰水軟膏)；

滲透增強劑(經皮傳遞) (實例包括(但不限於)一元醇或多元醇、一價醇或多價醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂醯基衍生物、腦磷脂、萜類、醯胺、醚、酮及脲)；

塑化劑(實例包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯及甘油)；

溶劑(實例包括(但不限於)乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純化水、注射用水、無菌注射用水及無菌灌注用水)；

硬化劑(實例包括(但不限於)十六烷醇、十六烷基酯蠟、微晶蠟、石蠟、硬脂醇、白蠟及黃蠟)；

栓劑基質(實例包括(但不限於)可可脂及聚乙二醇(混合物))；

界面活性劑(實例包括(但不限於)苯紮氯銨、壬苯醇醚10 (nonoxynol 10)、辛苯聚醇9 (oxtoxynol 9)、聚山梨醇酯80、月桂基硫酸鈉及脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)；

懸浮劑(實例包括(但不限於)瓊脂、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆及維格姆(veegum))；

甜味劑(實例包括(但不限於)阿斯巴甜糖(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖)；

錠劑抗黏劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鎂及滑石)；

錠劑黏合劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、海藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、甲基纖維素、非交聯聚乙烯吡咯啉酮及預膠凝化澱粉)；

錠劑及膠囊稀釋劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、粉末纖維素、沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇及澱粉)；

錠劑包衣劑(實例包括(但不限於)液體葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙

基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙
酸纖維素及蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣)；

錠劑崩解劑(實例包括(但不限於)海藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、泊拉可林鉀(polacrillin potassium)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、乙醇酸澱粉鈉及澱粉)；

錠劑滑動劑(實例包括(但不限於)膠態二氧化矽、玉米澱粉及滑石)；

錠劑潤滑劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸及硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊遮光劑(實例包括(但不限於)二氧化鈦)；

錠劑拋光劑(實例包括(但不限於)巴西棕櫚蠟(carnauba wax)及白蠟)；

增稠劑(實例包括(但不限於)蜂蠟、十六烷醇及石蠟)；

張力劑(實例包括(但不限於)右旋糖及氯化鈉)；

增黏劑(實例包括(但不限於)海藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉及黃耆)；及

濕潤劑(實例包括(但不限於)十七伸乙基氧基十六醇、卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯硬脂酸酯)。

【0183】 根據本發明之醫藥組合物可說明如下：

無菌靜脈內溶液：可使用無菌可注射水製得本發明所需化合物之5 mg/ml溶液，且視需要調節pH值。將溶液用無菌5%右旋糖稀釋至1-2 mg/ml以供投與且以靜脈內輸注形式經約60分鐘投與。

用於靜脈內投與之凍乾粉末：可用以下各者製備無菌製劑：(i) 100-1000 mg呈凍乾粉末形式的本發明所需化合物，(ii) 32-327 mg/ml檸檬酸

鈉及(iii) 300-3000 mg聚葡萄糖40。調配物經無菌可注射生理鹽水或5%右旋糖復原至10至20 mg/ml之濃度，其經生理鹽水或5%右旋糖進一步稀釋至0.2-0.4 mg/ml且經15-60分鐘藉由靜脈內推注或靜脈內輸注來投與。

肌肉內懸浮液：可製備以下溶液或懸浮液用於肌肉內注射：

50 mg/ml本發明之所需水不可溶化合物

5 mg/ml羧甲基纖維素鈉

4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml氯化鈉

9 mg/ml苯甲醇

硬殼膠囊：大多數單位膠囊藉由各自用100 mg粉末狀活性成分、150 mg乳糖、50 mg纖維素及6 mg硬脂酸鎂填充標準兩片硬明膠膠囊來製備。

軟明膠膠囊：製備活性成分於易消化油(諸如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物，且藉助於正位移泵將其注入熔融明膠中以形成含有100 mg活性成分之軟明膠膠囊。將膠囊洗滌且乾燥。可將活性成分溶解於聚乙二醇、甘油及山梨糖醇之混合物中以製備水混溶性醫藥混合物。

錠劑：大多數錠劑藉由習知程序製備，以使得劑量單位為100 mg活性成分、0.2 mg膠態二氧化矽、5 mg硬脂酸鎂、275 mg微晶纖維素、11 mg澱粉及98.8 mg乳糖。可應用適當水性及非水性包衣來增加可口性，改良美觀性及穩定性或延遲吸收。

速釋錠劑/膠囊：此等劑型為藉由習知及新穎方法製得之固體經口劑型。此等單位經口服用，不用水直接溶解及遞送藥物。將活性成分混入含有諸如糖、明膠、果膠及甜味劑之成分的液體中。此等液體藉由冷凍乾燥

及固態提取技術固化成固體錠劑或囊片。藥物化合物可與黏彈性及熱彈性糖及聚合物或泡騰組分一起壓縮以產生無需水即可速釋的多孔基質。

劑量及投與

【0184】 基於已知適用於評估可用於治療過度增生性病徵及血管生成病徵之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試及藉由用於測定對哺乳動物之以上所鑑別之病狀的治療之標準藥理學檢定，且藉由比較此等結果與用於治療此等病狀之已知藥劑之結果，可容易地測定用於治療各種所需適應症之本發明化合物的有效劑量。治療此等病狀之一所投與之活性成分之量可根據諸如以下考慮因素而廣泛變化：所用特定化合物及劑量單位、投與模式、治療週期、所治療患者之年齡及性別，及所治療病狀之性質及程度。

【0185】 待投與之活性成分之總量一般將在約0.001 mg/kg至約200 mg/kg體重每日範圍內，且在特定實施例中在約0.01 mg/kg至約20mg/kg體重每日範圍內。臨床上適用之給藥時程將在一日給藥一至三次至每四週給藥一次範圍內。此外，「藥物假期」(其中，在一定時間段內不給與患者藥物)可有益於藥理學效應與耐受性之間的整體平衡。單位劑量可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分且可每日投與一或多次或一日少於一次。在其他實施例中藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與之平均日劑量將為0.01至200 mg/kg總體重。在特定實施例中平均每日經直腸劑量方案將為0.01至200 mg/kg總體重。在其他實施例中平均每日經陰道劑量方案將為0.01至200 mg/kg總體重。在另其他實施例中平均每日局部劑量方案將為0.1至200 mg，每日投與一至四次之間。在其他實施例中透皮濃度將為維持0.01至200 mg/kg之日劑量所需的濃

度。在其他實施例中平均每日吸入劑量方案將為0.01至100 mg/kg總體重。

【0186】當然，各患者之特定初始及連續劑量方案將根據以下因素而變：如由主治診斷醫師所確定之病狀性質及嚴重程度、所用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投與時間、投與途徑、藥物之排泄率、藥物組合及其類似因素。所需治療模式及本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之劑量數量可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

組合療法

【0187】本發明化合物可以單一醫藥劑形式或與一或多種其他醫藥劑組合投與，其中該組合不會引起不可接受之副作用。彼等組合醫藥劑可為具有抗增生作用諸如(例如)用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移之其他試劑及/或用於治療不期望的副作用之藥劑。本發明亦係關於此類組合。

【0188】適合於與本發明組合物一起使用之其他抗過度增生劑包括(但不限於)已在以下文獻中確認可用於治療贅生性疾病之彼等化合物：Goodman及Gilman之The Pharmacological Basis of Therapeutics (第九版)，編者Molinoff等人，由McGraw-Hill出版，第1225-1287頁，(1996)，該文獻以引用之方式併入本文中，尤其如上文所定義之(化學治療)抗癌劑。視具體情況而定，組合可為非固定組合或固定劑量組合。

【0189】特定藥理學或醫藥特性之測試方法為熟習此項技術者所熟知。

【0190】本文所述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於

給定實例。

【0191】 如熟習此項技術者將瞭解，本發明不限於本文所述之特定實施例，但涵蓋屬於如所附申請專利範圍所定義之本發明精神及範疇內之該等實施例之所有修改。

【0192】 以下實例更詳細說明本發明而非限制其。製備未明確描述之根據本發明之其他化合物可以類似方式製備。

【0193】 實例中所提及之化合物及其鹽代表本發明之較佳實施例以及涵蓋如由特定實例所揭示之式(I)化合物之所有殘餘物子組合的技術方案。

【0194】 實驗章節內之術語「根據」係以所提及之程序「類似於」使用的意義使用。

實驗部分

【0195】 化學名稱係使用來自ACD/Labs之ACD/Name軟體產生。在一些情況下，使用市售試劑之公認名稱代替ACD/Name產生之名稱。

【0196】 下表1列出用於此段及實例章節中的縮寫(就其在正文主體內未解釋而言)。其他縮寫具有其本身為熟習此項技術者所慣用之意義。

表1：縮寫

縮寫	含義
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
br	寬峰信號(NMR)
d	二重峰(NMR)
DAD	二極體陣列偵測器
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DBU	1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
dd	雙二重峰(NMR)

縮寫	含義
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC.HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
ESI	電噴霧(ES)電離
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
H、hr (hrs)	小時
HCl	氯化氫、鹽酸
HPLC	高效液相層析
LC-MS	液相層析-質譜
m	多重峰(NMR)
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜
MTBE	甲基-第三丁醚
MWD	多波長偵測器
NMR	核磁共振光譜：化學位移(δ)以ppm示出。除非另外陳述，否則藉由使用設定DMSO信號至2.50 ppm來校正化學位移。
q	四重峰(NMR)
Rt或RT	室溫
R _t 、Rt	滯留時間
s	單峰(NMR)
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
t	三重峰(NMR)
td	三重-二重峰(NMR)
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
δ	化學位移

【0197】 其他縮寫具有其本身為熟習此項技術者所慣用之意義。

【0198】 本申請案中所述之本發明之各種態樣藉由以下實例來說明，該等實例不意欲以任何方式限制本發明。

【0199】 本文所述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於給定實例。

實驗章節-通用部分

【0200】 其合成未描述於實驗部分中的所有試劑均可商購，或為已知化合物，或可由熟習此項技術者藉由已知方法自已知化合物形成。

【0201】 根據本發明方法製造之化合物及中間物可能需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且可存在純化相同化合物之若干種方式。在一些情況下，可不必純化。在一些情況下，化合物可藉由結晶來純化。在一些情況下，雜質可藉由使用適合溶劑研磨來移除。在一些情況下，化合物可藉由層析，尤其急驟管柱層析使用例如預填充矽膠濾筒(例如Biotage SNAP濾筒KP-Sil[®]或KP-NH[®])以及Biotage自動純化器系統(SP4[®]或Isolera Four[®])及溶離劑(諸如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇之梯度)來純化。在急驟管柱層析中，亦可使用未經修飾(「普通」)矽膠作為胺基相官能化矽膠。若實驗章節中提及急驟管柱層析或急驟層析而未指定固定相，則使用普通矽膠。

【0202】 在一些情況下，化合物可藉由製備型HPLC純化，該製備型HPLC使用例如配備有二極體陣列偵測器及/或聯機電噴霧電離質譜儀之Waters自動純化器，與適合之預填充反相管柱及可含有添加劑(諸如三氟乙酸、甲酸或氨水)的溶離劑(諸如水及乙腈之梯度)組合。

【0203】 在一些情況下，如上文所述之純化方法可以鹽形式提供具有足夠鹼性或酸性官能基之彼等本發明化合物，諸如在本發明化合物具有

足夠鹼性的情況下，例如三氟乙酸鹽或甲酸鹽；或在本發明化合物具有足夠酸性的情況下，例如銨鹽。此類型之鹽可藉由熟習此項技術者已知之各種方法分別轉化成其游離鹼或游離酸形式或在隨後的生物分析中用作鹽。應理解，如所分離且如本文所述之本發明化合物的特定形式(例如鹽、游離鹼等)未必為該化合物可應用於生物檢定以便對特定生物活性進行定量的唯一形式。

【0204】 分析型LC-MS方法：

方法1：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm ，50×2.1mm；溶離劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min. 1-99 % B，1.6-2.0 min. 99 % B；流速0.8 ml/min；溫度：60°C；DAD掃描：210-400 nm。

方法2：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm ，50×2.1mm；溶離劑A：水+0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min. 1-99% B，1.6-2.0 min. 99% B；流速0.8 ml/min；溫度：60°C；DAD掃描：210-400 nm。

方法3：

儀器：Waters Acquity UPLC H-Class系統；管柱：Acquity CSH C18 1.7 μm 2.1×50 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈，溶離劑C：2體積%氨(28%)/水，溶離劑：2體積%甲酸/水；梯度：0-1.2 min 期間 2-95% B 與 A 及 5% D，1.2-1.4 min. 95% B；流速0.8 ml/min；溫度：40°C；PDA：215-350 nm。

方法4：

儀器：Waters Acquity UPLC H-Class系統；管柱：XBridge BEH C18 2.5 μ m 2.1×50 mm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈，溶離劑C：2體積%氨(28%)/水，溶離劑D：2體積%甲酸/水；梯度：0-1.2 min期間2-95% B與A及5% C，1.2-1.4 min 95% B；流速0.8 ml/min；溫度：40℃；PDA：215-350 nm。

方法5：

MS儀器：SHIMADZU LCMS-2020；HPLC儀器：LabSolution版5.72；管柱：Kinetex@5um EVO C18 30×2.1mm；溶離劑A：0.0375% TFA/水(v/v)，溶離劑B：0.01875% TFA/乙腈；梯度：0.0 min 0% B → 3.00 min 60% B → 3.50 min 60% B → 3.51 min 0% B → 4.00 min 0% B；流動速率：0.8 mL/混合物；烘箱溫度：50℃；UV偵測：220 nm及254 nm。

方法6：

儀器：Agilent 1290 UPLCMS 6230 TOF；Säule：BEH C 18 1.7 μ m，50×2.1mm；溶離劑A：Wasser +0.05 % Ameisensäure (99%)；溶離劑B：乙腈+0.05% Ameisensäure (99%)；梯度：0-1.7 2-90% B，1.7-2.0 90% B；Fluss 1.2 ml/min；溫度：60℃；DAD掃描：190-400 nm。

【0205】製備型LC-MS方法：**方法7：**

儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm；溶離劑A：水+ 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min. 5-100% B；流速70 ml/min；溫度：25

°C；DAD掃描：210-400 nm

方法8：

儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 50×50mm；溶離劑A：水+ 0.1體積%甲酸，溶離劑B：甲醇；梯度：0-0.50 min. 20% B；流速50至100 ml/min，0.50-8.00 min. 20-60% B；流速100 ml/min，溫度：25°C；DAD掃描：210-400 nm

方法9：

儀器：Labomatic HD-5000，泵頭HDK-280，梯度模塊NDB-1000，溶離份收集器Labomatic Labocol Vario 2000，Knauer UV偵測器Azura UVD 2.1S，Prepcon 5軟體。管柱：Chromatorex C18 10 μ M 120×30 mm；溶離劑A：水+ 0.1%甲酸；溶離劑B：乙腈；梯度：針對中間物及實例給定，速率150 mL/min，溫度25°C；UV 220 nm

方法10：

儀器：Labomatic HD-5000，泵頭HDK-280，梯度模塊NDB-1000，溶離份收集器Labomatic Labocol Vario 2000，Knauer UV偵測器Azura UVD 2.1S，Prepcon 5軟體。管柱：Chromatorex C18 10 μ M 120×30 mm；溶離劑A：0.1%氨水；溶離劑B：乙腈；梯度：針對中間物及實例給定，速率150 mL/min，溫度25°C；UV 250 nm

方法11：

儀器：Labomatic HD-5000，泵頭HDK-280，梯度模塊NDB-1000，溶離份收集器Labomatic Labocol Vario 2000，Knauer UV偵測器Azura UVD 2.1S，Prepcon 5軟體。管柱：Chromatorex C18 10 μ M 300×50 mm；溶離劑A：0.1%氨水；溶離劑B：乙腈；梯度：針對中間物及實例

給定，速率250 mL/min，溫度25°C；UV 250 nm

NMR光譜：

【0206】 以下段落中給定之 ^1H NMR光譜中的質子信號之多峰性反映所觀測到的信號形態且並不考慮任何高次信號現象。按一般規則，化學位移資料係指所述信號中心。在寬多重峰情況下，指定範圍。藉由溶劑或水隱藏之信號試驗性地指定或未列出。亦已試驗性地指定例如由分子部分之迅速旋轉或由互換質子所引起之強烈加寬信號(通常稱為寬多重峰或寬單峰)或未示出。

【0207】 所選化合物之 ^1H -NMR資料以 ^1H -NMR峰清單形式列出。其中，各信號峰均指定 δ 值(ppm)，繼之為信號強度，在圓括號中報告。不同峰之 δ 值-信號強度對由逗號隔開。因此，峰清單由以下通式描述： δ_1 (強度 $_1$)、 δ_2 (強度 $_2$)、 $\cdots$ 、 δ_i (強度 $_i$)、 $\cdots$ 、 δ_n (強度 $_n$)。

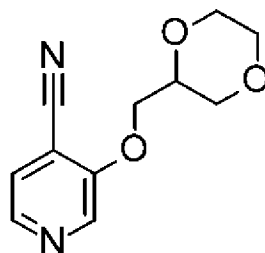
【0208】 尖銳信號強度與所列印之NMR光譜中信號之高度(cm)相關。當與其他信號相比時，此資料可與信號強度之真實比率相關。在寬信號之情況下，展示多於一個峰或信號中心以及其相比於光譜中所顯示之最強信號之相對強度。 ^1H -NMR峰清單類似於經典的 ^1H -NMR讀數，且因此通常含有經典NMR解釋中所列之所有峰。另外，類似於經典 ^1H -NMR印出，峰清單可以展示溶劑信號、來源於特定目標化合物之立體異構體的信號、雜質峰、 ^{13}C 衛星峰及/或旋轉側頻帶。立體異構體之峰及/或雜質之峰所顯示之強度典型地低於目標化合物之峰(例如純度>90%)。此類立體異構體及/或雜質可為特定製造方法所特有的，且因此其峰可能有助於基於「副產物指紋」鑑別製造方法之再現。藉由已知方法(MestReC、ACD模擬或藉由使用憑經驗評估之期望值)計算目標化合物之峰的專家視需要，

可視情況使用額外的強度過濾器分離出目標化合物之峰。此類操作將類似於經典的 ^1H -NMR解釋中之拾峰法。以峰清單形式報告NMR資料之詳細描述可見於公開案「專利申請案內之NMR峰清單資料之引用」(參見<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>，研究揭示資料庫(Research Disclosure Database)第605005期, 2014, 2014年8月1日)。在拾峰法例程中，如研究揭示資料庫第605005期中所描述，參數「最小高度」可在1%與4%之間調節。然而，視化學結構而定及/或視所量測化合物之濃度而定，將參數「最小高度」設置為<1%可為合理的。

合成中間物1化合物

中間物1-1

3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-甲腈



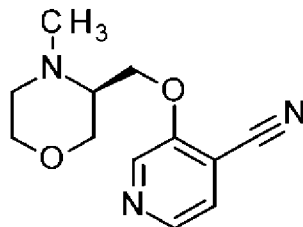
【0209】將3-氯吡啶-4-甲腈(CAS 68325-15-5，1.40 g，10.1 mmol)及(1,4-二噁烷-2-基)甲醇(CAS 143669-41-4，1.31 g，11.1 mmol)溶解於THF (45 ml)中。添加第三丁醇鉀(1.03 g，9.14 mmol)且在0℃下攪拌混合物1 h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液緩慢稀釋並用EtOAc萃取(3x)。將有機相用鹽水洗滌且經防水過濾器過濾、在減壓下濃縮並藉由急驟層析(二氧化矽，己烷/EtOAc梯度0-100%；EtOAc/EtOH梯度0-35%)純化得到1.18 g標題化合物(53%產率)。

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 8.72 (s, 1H), 8.23 - 8.46 (m, 1H), 7.68 - 7.86 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.40 - 3.99 (m, 7H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.77$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 221$ $[M+H]^+$

中間物1-2

3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈



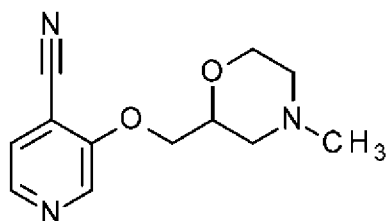
【0210】 在0℃下向[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲醇(CAS 1620510-50-0, 1.00 g, 7.62 mmol)於THF (20 mL)中之溶液緩慢添加氫化鈉(366 mg, 9.15 mmol, 60%純度)。在RT下攪拌反應混合物3 h。添加於THF (10 mL)中之3-氯吡啶-4-甲腈(CAS 68325-15-5, 1.06 g, 7.62 mmol)並攪拌混合物整夜。用1 N HCl淬滅反應混合物直至pH=7。經由疏水性濾紙過濾懸浮液且用EtOAc洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由急驟層析(鹼性二氧化矽, 己烷/EtOAc梯度0-100%)純化得到355 mg標題化合物(20%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.71 (dt, 1H), 3.50 (td, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.45 - 2.49 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 3H), 2.24 (ddd, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.72$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 234.2$ $[M+H]^+$

中間物1-3

3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈



【0211】 使用如針對中間物1-1所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5, 764 mg, 5.51 mmol)及[4-甲基嗎啉-2-基]甲醇(CAS 40987-46-0, 940 mg, 7.17 mmol)作為起始材料；製備836 mg (90%純度, 59%產率)之標題化合物。

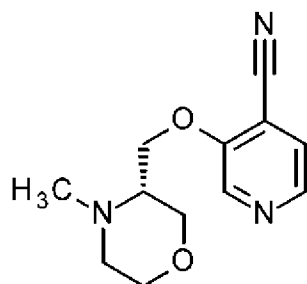
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.893 (0.97), 1.920 (1.44), 1.947 (1.07), 1.954 (0.50), 1.962 (0.54), 1.983 (1.01), 1.991 (1.03), 2.011 (0.58), 2.019 (0.52), 2.197 (16.00), 2.518 (0.41), 2.589 (0.80), 2.593 (0.82), 2.617 (0.73), 2.621 (0.74), 2.766 (0.66), 2.770 (0.95), 2.794 (0.63), 2.798 (0.89), 3.513 (0.60), 3.520 (0.73), 3.541 (1.36), 3.547 (1.39), 3.570 (0.80), 3.575 (0.67), 3.793 (0.74), 3.796 (1.10), 3.801 (1.12), 3.805 (0.92), 3.808 (0.85), 3.814 (0.79), 3.821 (1.18), 3.826 (1.18), 3.833 (1.27), 3.839 (0.66), 4.316 (5.03), 4.329 (4.72), 7.772 (2.40), 7.774 (2.63), 7.785 (2.49), 8.381 (3.41), 8.393 (3.28), 8.714 (4.32).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.70 min ; MS (ESIpos) : m/z = 234.2

$[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-4

3-[[[(3S)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲腈



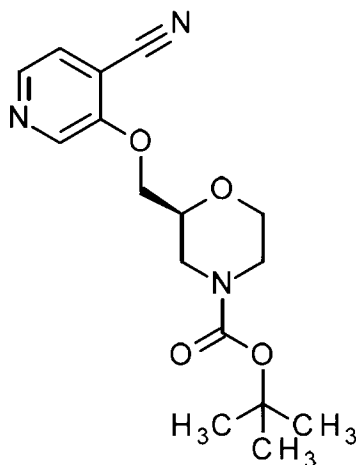
【0212】 使用如針對中間物1-2所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5, 1.00 g, 7.24 mmol)及[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲醇 (1.00 g, 95%純度, 7.24 mmol; CAS 1620510-51-1)作為起始材料；製備823 mg (99%純度, 48%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.211 (0.52), 2.219 (0.64), 2.236 (0.66), 2.240 (0.68), 2.245 (0.68), 2.249 (0.72), 2.266 (0.69), 2.274 (0.63), 2.306 (16.00), 2.472 (0.48), 2.475 (0.50), 2.518 (1.22), 2.522 (0.71), 2.658 (0.56), 2.664 (1.27), 2.671 (0.67), 2.687 (0.47), 2.694 (0.96), 2.701 (0.47), 3.356 (1.17), 3.378 (1.16), 3.384 (1.30), 3.406 (1.20), 3.472 (0.50), 3.478 (0.58), 3.499 (0.80), 3.506 (0.81), 3.525 (0.71), 3.532 (0.61), 3.685 (0.44), 3.692 (0.86), 3.698 (0.45), 3.720 (0.66), 3.856 (0.80), 3.864 (0.81), 3.884 (0.73), 3.892 (0.72), 4.209 (1.03), 4.223 (1.01), 4.234 (1.29), 4.249 (1.23), 4.417 (1.25), 4.429 (1.28), 4.443 (1.03), 4.454 (0.99), 7.778 (2.39), 7.780 (2.38), 7.790 (2.45), 7.792 (2.50), 8.391 (3.23), 8.403 (3.11), 8.745 (3.91).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.70 min ; MS (ESIpos) : m/z = 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-5

(2*S*)-2-([(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯



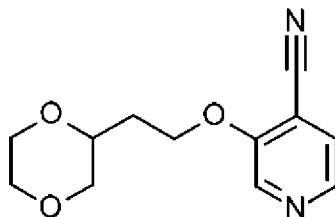
【0213】 使用如針對中間物1-1所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5, 2.55 g, 18.4 mmol)及(2S)-2-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 135065-76-8, 4.00 g, 18.4 mmol)作為起始材料；製備4.82 g (90%純度, 74%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.41 (s, 9H), 2.72 - 3.05 (m, 2H), 3.46 (br d, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.37 (br d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-6

3-[2-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-甲腈



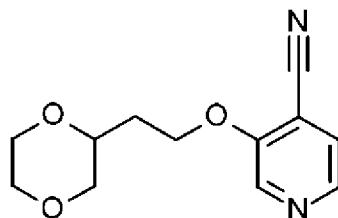
【0214】 使用如針對中間物1-2所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5, 2.10 g, 15.1 mmol)及2-(1,4-二噁烷-2-基)乙-1-醇 (CAS 151720-04-6, 2.00 g, 15.1 mmol)作為起始材料；製備2.89 g (99%純度, 81%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.754 (0.63), 1.768 (1.37), 1.774 (0.82), 1.781 (0.98), 1.790 (2.18), 1.803 (3.39), 1.810 (2.10), 1.817 (1.93), 1.824 (3.23), 1.838 (2.78), 1.855 (2.41), 1.867 (2.45), 1.869 (2.40), 1.874 (2.53), 1.886 (2.23), 1.902 (0.99), 1.910 (0.87), 1.922 (0.67), 2.326 (0.72), 2.668 (0.69), 3.223 (4.26), 3.247 (5.57), 3.250 (5.62), 3.276 (5.26), 3.428 (1.77), 3.434 (1.89), 3.455 (4.59), 3.462 (4.80), 3.483 (3.76), 3.489 (3.97), 3.530 (3.36), 3.535 (3.38), 3.558 (4.71), 3.564 (5.40), 3.585 (1.93), 3.592 (3.08), 3.626 (4.58), 3.631 (4.33), 3.654 (3.70), 3.659 (4.02), 3.668 (1.98), 3.673 (1.97), 3.680 (2.77), 3.687 (2.85), 3.693 (2.89), 3.706 (6.98), 3.712 (6.06), 3.724 (1.75), 3.735 (3.40), 3.759 (4.77), 3.766 (4.02), 3.788 (4.04), 3.794 (3.73), 4.315 (0.93), 4.329 (1.18), 4.339 (3.54), 4.354 (6.92), 4.359 (5.21), 4.370 (6.49), 4.384 (3.79), 4.392 (1.47), 4.408 (0.68), 7.778 (9.22), 7.790 (9.58), 8.380 (10.88), 8.392 (10.45), 8.698 (16.00).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.64$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-7

3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-甲腈



【0215】 使用如針對中間物1-2所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5 , 948 mg , 6.84 mmol)及(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)

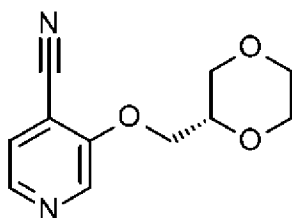
甲醇(1.00 g , 6.84 mmol ; CAS 54321-57-2)作為起始材料；製備1.31 g (95%純度，73%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.014 (0.69), 1.048 (16.00), 1.172 (0.55), 1.200 (0.51), 1.263 (13.01), 1.987 (0.92), 2.518 (0.62), 2.523 (0.43), 3.313 (1.67), 3.340 (2.27), 3.342 (2.21), 3.542 (2.95), 3.570 (2.39), 3.604 (1.50), 3.627 (1.97), 3.734 (1.24), 3.760 (3.08), 3.781 (2.25), 3.787 (2.73), 3.791 (1.58), 3.796 (0.77), 3.802 (0.63), 4.356 (3.63), 4.365 (4.41), 7.780 (3.42), 7.792 (3.63), 8.387 (4.49), 8.399 (4.29), 8.715 (5.54).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.75$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 249$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-8

3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈



【0216】 使用如針對中間物1-1所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5 , 1.00 g , 7.22 mmol)及[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲醇 (CAS406913-88-0 , 938 mg , 7.94 mmol)作為起始材料；製備490 mg (95%純度，29%產率)之標題化合物。

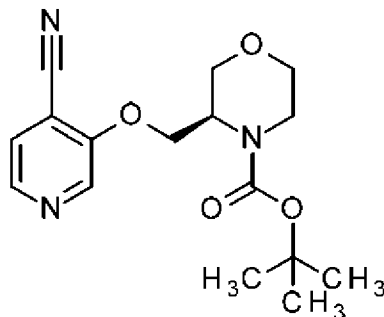
旋光度： $[\alpha]_D = -1.68^\circ \pm 0.35^\circ$ ($c = 7$ mg/ml , 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm= 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 3.75 - 3.81 (m, 1 H), 3.82 - 3.87 (m, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 2 H), 7.77 - 7.80 (m, 1 H), 8.38 - 8.41 (m, 1

H), 8.71 - 8.73 (m, 1 H).

中間物1-9

(3*R*)-3-{[(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯

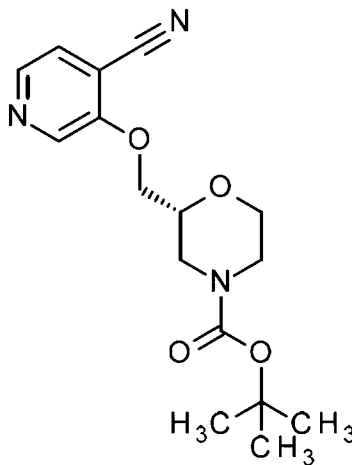


【0217】 在0℃下向(3*S*)-3-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(4.30 g，19.8 mmol)於THF (28 ml)中之溶液緩慢添加氫化鈉(1.55 g，55%純度，35.6 mmol)。攪拌反應混合物1 h。添加於THF (14 ml)中之3-氰吡啶-4-甲腈(CAS 113770-88-0，2.42 g，19.8 mmol)且在0℃下攪拌混合物4 h。將反應混合物用2 N HCl淬滅直至pH=6-7且用EE萃取。有機層經由拒水濾紙過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOH 梯度0-7%)純化得到4 g標題化合物(70%產率)。

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.95$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 264$ [M+H]⁺

中間物1-10

(2*R*)-2-{[(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯



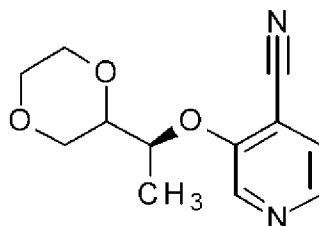
【0218】 使用如針對中間物1-1所述之類似方法用3-氯吡啶-4-甲腈 (CAS 68325-15-5, 3.25 g, 23.5 mmol)及(2*R*)-2-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(CAS 135065-71-3, 5.10 g, 23.5 mmol)作為起始材料；製備6.92 g (90%純度, 83%產率)之標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.41 (s, 9H), 2.73 - 3.00 (m, 2H), 3.39 - 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.82 - 3.89 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.37 (br d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : R_t = 1.04 min ; MS (ESIpos) : m/z = 320 [M+H]⁺

中間物1-11

3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-甲腈



【0219】 使用如針對中間物1-9所述之類似方法用3-氟吡啶-4-甲腈 (878 mg, 7.19 mmol)及(1*S*)-1-[1,4-二噁烷-2-基]乙-1-醇(CAS 1372875-59-6, 950 mg, 7.19 mmol)作為起始材料；製備1.68 g (95%純度, 95%產率)之標題化合物。

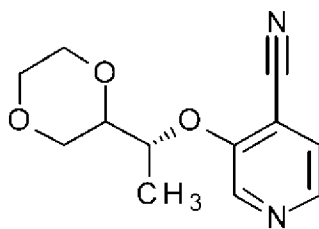
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm= 0.988 (0.85), 1.004 (0.92), 1.056 (0.59), 1.071 (0.60), 1.154 (4.47), 1.166 (0.63), 1.172 (9.29), 1.189 (4.59), 1.276 (12.44), 1.292 (12.55), 1.325 (11.08), 1.341 (11.16), 1.987 (16.00), 2.518 (1.63), 2.522 (1.05), 3.300 (0.46), 3.396 (1.81), 3.421 (2.99), 3.424 (2.99), 3.429 (1.78), 3.450 (5.06), 3.457 (3.42), 3.472 (1.97), 3.478 (1.62), 3.485 (2.38), 3.497 (2.19), 3.500 (1.91),

3.525 (2.26), 3.552 (1.16), 3.559 (1.31), 3.582 (2.48), 3.588 (2.91),
 3.611 (1.70), 3.616 (2.62), 3.638 (4.15), 3.642 (3.63), 3.664 (3.89),
 3.671 (4.01), 3.676 (1.93), 3.683 (1.76), 3.685 (1.80), 3.689 (1.79),
 3.695 (1.76), 3.701 (1.17), 3.704 (1.27), 3.707 (1.26), 3.710 (1.28),
 3.744 (1.82), 3.750 (3.32), 3.757 (1.01), 3.778 (3.94), 3.784 (2.19),
 3.807 (1.47), 3.813 (1.33), 3.906 (1.40), 3.912 (1.35), 3.935 (1.24),
 3.941 (1.18), 3.999 (1.24), 4.016 (3.72), 4.034 (3.66), 4.052 (1.20),
 4.804 (0.41), 4.821 (1.95), 4.836 (3.43), 4.852 (2.64), 4.864 (1.34),
 7.755 (3.58), 7.757 (3.60), 7.769 (4.33), 7.771 (3.80), 7.783 (3.28),
 7.785 (3.20), 8.351 (4.95), 8.363 (4.90), 8.368 (4.48), 8.380 (4.17),
 8.749 (6.40), 8.772 (5.46).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.64$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 235$ $[M+H]^+$

中間物1-12

3-[(1R)-1-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基]吡啶-4-甲腈



【0220】 使用如針對中間物1-9所述之類似方法用3-氟吡啶-4-甲腈 (905 mg , 7.42 mmol)及(1R)-1-[1,4-二噁烷-2-基]乙-1-醇(CAS 1372881-98-5 , 980 mg , 7.42 mmol)作為起始材料；製備1.39 g (95%純度，76%產率)之標題化合物。

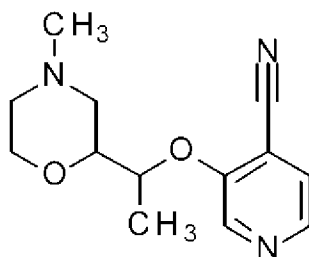
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm= 1.274 (0.82), 1.289 (0.87),
 1.322 (16.00), 1.337 (15.97), 1.984 (0.48), 2.331 (0.56), 2.673 (0.57),

3.427 (2.95), 3.448 (3.45), 3.455 (3.30), 3.471 (3.27), 3.482 (2.59),
 3.496 (3.79), 3.499 (3.36), 3.524 (3.41), 3.580 (1.59), 3.586 (1.80),
 3.609 (2.32), 3.615 (2.92), 3.636 (5.12), 3.662 (3.60), 3.668 (3.70),
 3.680 (2.08), 3.687 (1.49), 3.693 (1.53), 3.698 (1.52), 3.704 (1.41),
 3.746 (3.19), 3.754 (1.74), 3.775 (2.26), 3.903 (2.52), 3.909 (2.44),
 3.932 (2.24), 3.937 (2.13), 4.818 (0.65), 4.833 (2.08), 4.845 (2.30),
 4.849 (2.22), 4.861 (2.00), 4.876 (0.57), 7.766 (5.15), 7.778 (5.29),
 8.348 (0.42), 8.365 (6.23), 8.377 (6.01), 8.743 (0.51), 8.765 (9.13).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.67$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 235$ $[M+H]^+$

中間物1-71

3-[1-(4-甲基嗎啉-2-基)乙氧基]異菸鹼腈



【0221】 使用如針對中間物1-9所述之類似方法用3-氟吡啶-4-甲腈 (824 mg , 6.75 mmol)及1-(4-甲基嗎啉-2-基)乙醇(980 mg , 6.75 mmol , CAS 1540922-49-3)作為起始材料；在管柱層析使用Biotage Isolera之後製得817 mg (99%純度 , 48%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.285 (4.44), 1.300 (4.47), 1.318 (5.38), 1.333 (5.31), 1.848 (0.57), 1.874 (0.94), 1.901 (0.63), 1.927 (0.93), 1.933 (0.66), 1.953 (2.04), 1.961 (1.23), 1.981 (1.32), 1.990 (0.60), 2.188 (16.00), 2.518 (1.33), 2.522 (0.90), 2.572 (0.89), 2.600 (0.79), 2.718 (0.54), 2.746 (0.52), 2.839 (0.64), 2.867

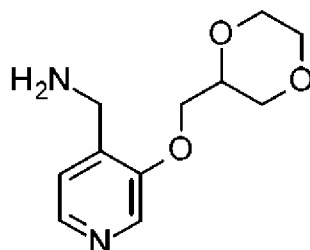
(0.60), 3.485 (0.78), 3.488 (0.66), 3.491 (0.85), 3.516 (1.00), 3.522 (0.92), 3.544 (0.48), 3.550 (0.42), 3.562 (0.44), 3.568 (0.54), 3.573 (0.73), 3.578 (0.77), 3.587 (0.81), 3.593 (0.83), 3.598 (0.85), 3.604 (0.71), 3.772 (0.51), 3.777 (0.56), 3.781 (0.78), 3.786 (0.61), 3.789 (0.59), 3.794 (0.56), 3.800 (0.46), 3.805 (0.46), 3.809 (0.64), 3.814 (0.50), 3.817 (0.45), 4.818 (0.60), 4.833 (0.97), 4.848 (0.79), 4.858 (0.65), 4.862 (0.67), 4.874 (0.57), 7.746 (1.41), 7.760 (2.88), 7.772 (1.71), 8.341 (1.93), 8.355 (2.69), 8.368 (2.12), 8.745 (2.34), 8.766 (2.68).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.32$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 248$ $[M+H]^+$

合成中間物2化合物

中間物2-1

1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺



【0222】 向高壓釜中裝入3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-甲腈(中間產物1-1, 1.17 g, 5.34 mmol)、氨(19 ml, 7.0 M於甲醇中, 850 mmol)及雷尼-鎳(CAS 7440-02-0, 783 mg, 50%濕潤)且在25 bar氫氣氛圍下在RT下攪拌混合物22 h。將混合物經由矽藻土墊過濾, 用甲醇溶離切將經合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟中(1.13 g, 94%產率)。

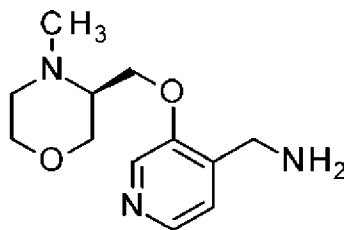
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 8.24 (s, 1H), 8.17 (d,

1H), 7.38 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.73 - 3.91 (m, 3H), 3.59 - 3.73 (m, 4H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.45 (m, 2H). 2.06 (br., 2H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.54$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 225$ $[M+H]^+$

中間物2-2

1-(3-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺

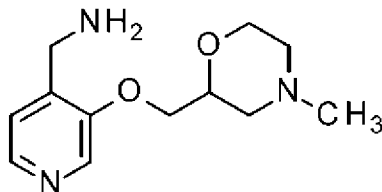


【0223】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈(中間產物1-2, 355 mg, 1.52 mmol)作為起始材料；製備350 mg之標題化合物(89%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 8.24 - 8.31 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.63 - 3.75 (m, 3H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 1H), 2.67 (dq, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 4H), 1.63 - 2.19 (m, 2H).

中間物2-3

1-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺



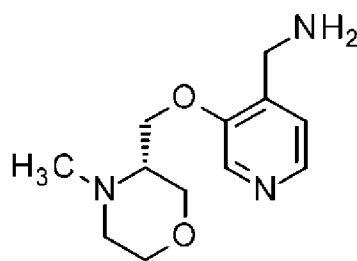
【0224】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈(中間物1-3, 836 mg, 3.58 mmol)作為起始材料；製備860 mg (90%純度, 91%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.68 - 1.84 (br s, 2H), 1.85 - 1.94 (t, 1H), 1.94 - 2.05 (td, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.57 - 2.64 (d, 1H), 2.73 - 2.83 (d, 1H), 3.46 - 3.63 (t, 1H), 3.63 - 3.73 (s, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 3H), 4.10 (br d, 2H), 7.34 - 7.44 (d, 1H), 8.10 - 8.20 (d, 1H), 8.21 - 8.30 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.56$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 238$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物2-4

1-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺



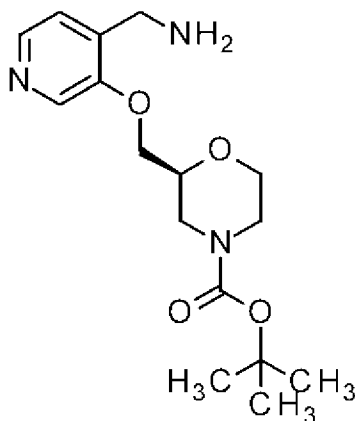
【0225】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈(中間物1-4, 823 mg, 3.53 mmol)作為起始材料；製備798 mg (90%純度, 86%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.865 (0.49), 2.199 (0.64), 2.210 (1.08), 2.228 (0.99), 2.233 (0.96), 2.236 (0.96), 2.254 (0.85), 2.263 (0.81), 2.269 (0.55), 2.284 (16.00), 2.327 (0.53), 2.430 (0.78), 2.439 (0.81), 2.447 (0.65), 2.518 (2.11), 2.523 (1.42), 2.649 (0.75), 2.654 (1.38), 2.660 (0.91), 2.669 (0.65), 2.674 (0.60), 2.678 (0.83), 2.684 (1.22), 2.690 (0.66), 3.361 (1.52), 3.365 (1.53), 3.388 (1.10), 3.469 (0.59), 3.474 (0.65), 3.496 (1.15), 3.502 (1.16), 3.523 (0.75), 3.528 (0.68), 3.683 (2.49), 3.690 (2.42), 3.712 (0.79), 3.719 (1.11), 3.846 (1.01), 3.853 (1.04), 3.873 (0.94), 3.880 (0.91), 3.982

(0.79), 3.997 (0.86), 4.007 (1.03), 4.021 (0.96), 4.215 (1.01), 4.226 (1.09), 4.240 (0.86), 4.250 (0.84), 7.379 (0.99), 7.389 (1.01), 8.168 (1.06), 8.179 (1.11), 8.259 (1.53).

中間物2-5

(2S)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯



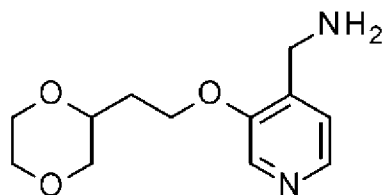
【0226】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用(2S)-2-{[(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物1-5, 5.75 g, 18.0 mmol)作為起始材料；製備6.00 g (95%純度, 98%產率)之標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.41 (s, 9H), 3.16 (s, 2H), 3.39 - 3.49 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 5H), 3.79 - 3.98 (m, 3H), 4.07 - 4.20 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 324 [M+H]⁺

中間物2-6

1-{3-[2-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺



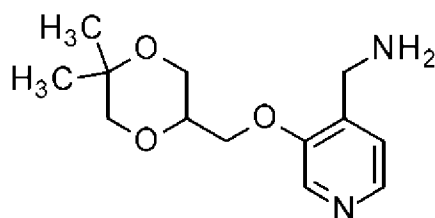
【0227】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-[2-(1,4-二噁烷-

2-基)乙氧基]吡啶-4-甲腈(中間物1-6, 2.89 g, 12.3 mmol)作為起始材料; 製備2.22 g (90%純度, 68%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.536 (0.40), 1.729 (1.99), 1.751 (3.41), 1.765 (5.01), 1.785 (6.00), 1.804 (5.59), 1.817 (5.34), 1.834 (4.06), 1.852 (2.92), 1.870 (2.15), 2.326 (1.02), 2.669 (1.04), 3.159 (0.53), 3.208 (5.54), 3.235 (8.67), 3.261 (7.11), 3.424 (3.46), 3.430 (3.63), 3.451 (7.09), 3.457 (7.51), 3.479 (5.43), 3.485 (5.78), 3.528 (4.90), 3.534 (5.03), 3.557 (6.69), 3.563 (7.65), 3.584 (3.06), 3.590 (4.57), 3.622 (8.16), 3.653 (8.66), 3.688 (14.98), 3.697 (16.00), 3.731 (13.03), 3.759 (6.36), 4.136 (7.05), 4.152 (13.01), 4.167 (8.38), 7.385 (5.36), 7.394 (5.58), 8.163 (5.21), 8.172 (5.56), 8.224 (7.44).

中間物2-7

1-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺



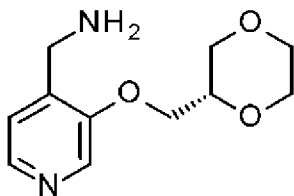
【0228】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-甲腈(中間物1-7, 1.30 g, 5.24 mmol)作為起始材料; 製備1.26 g (90%純度, 86%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.014 (0.96), 1.049 (16.00), 1.201 (0.72), 1.262 (13.58), 1.751 (0.48), 2.518 (2.17), 2.523 (1.47), 3.308 (2.76), 3.539 (2.43), 3.567 (1.99), 3.601 (1.13), 3.623

(1.75), 3.694 (1.97), 3.720 (2.07), 3.746 (2.38), 3.783 (0.46), 4.128 (3.01), 4.136 (2.80), 7.386 (0.85), 8.181 (0.83), 8.237 (0.96).

中間物2-8

1-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺

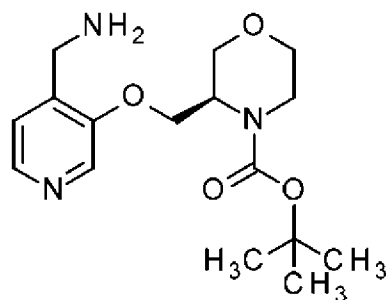


【0229】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-甲腈(中間物1-8, 1.24 g, 5.63 mmol)作為起始材料；製備1.56 g (80%純度, 99%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.232 (0.52), 1.845 (1.06), 2.518 (2.37), 2.523 (1.54), 3.159 (14.24), 3.171 (14.33), 3.376 (0.69), 3.379 (0.65), 3.404 (2.41), 3.419 (0.41), 3.428 (3.79), 3.431 (3.86), 3.439 (0.59), 3.447 (0.69), 3.455 (2.71), 3.465 (1.97), 3.474 (0.57), 3.486 (2.71), 3.493 (2.97), 3.508 (1.01), 3.520 (2.61), 3.592 (0.45), 3.601 (1.92), 3.608 (2.10), 3.630 (2.77), 3.636 (3.65), 3.659 (5.73), 3.661 (5.45), 3.683 (16.00), 3.700 (1.95), 3.754 (3.49), 3.762 (2.18), 3.784 (2.51), 3.794 (0.57), 3.812 (0.61), 3.823 (2.48), 3.829 (3.16), 3.842 (0.81), 3.849 (2.07), 3.856 (6.45), 3.868 (1.93), 3.874 (1.37), 3.880 (1.69), 3.887 (1.30), 3.892 (1.13), 3.899 (0.89), 4.087 (11.44), 4.099 (10.46), 4.111 (2.62), 4.125 (1.15), 7.380 (4.02), 7.391 (4.11), 7.411 (0.67), 7.423 (0.67), 8.168 (6.28), 8.179 (6.26), 8.184 (1.58), 8.196 (1.02), 8.230 (10.21), 8.274 (1.76).

中間物2-9

(3*R*)-3-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0230】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用(3*R*)-3-{[(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物1-9，4.00 g，12.5 mmol)作為起始材料；製備3.65 g之標題化合物(86%產率)。

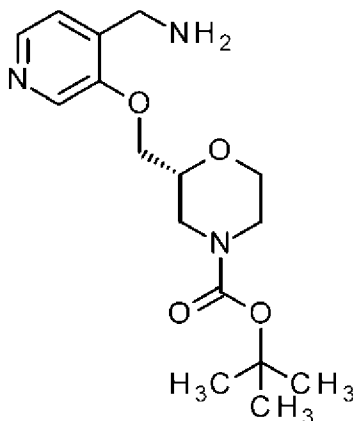
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.038 (0.41), 1.055 (0.77), 1.073 (0.44), 1.363 (10.92), 1.754 (6.47), 2.200 (1.02), 2.325 (1.05), 2.330 (1.42), 2.334 (1.05), 2.521 (5.72), 2.526 (3.72), 2.667 (0.88), 2.672 (1.22), 2.676 (0.89), 3.057 (1.02), 3.068 (1.10), 3.087 (1.65), 3.090 (1.62), 3.097 (1.89), 3.101 (1.73), 3.120 (2.21), 3.130 (2.39), 3.168 (16.00), 3.210 (1.86), 3.235 (0.59), 3.240 (1.07), 3.258 (1.25), 3.265 (1.40), 3.286 (1.75), 3.294 (2.07), 3.316 (3.15), 3.365 (3.67), 3.372 (3.73), 3.395 (1.88), 3.402 (1.68), 3.462 (1.41), 3.470 (1.43), 3.503 (3.53), 3.534 (2.78), 3.682 (7.14), 3.764 (1.68), 3.774 (1.81), 3.792 (3.17), 3.802 (2.81), 3.820 (1.93), 3.855 (0.89), 3.859 (1.19), 3.865 (1.80), 3.869 (2.32), 3.873 (3.62), 3.882 (2.64), 3.886 (3.02), 3.889 (2.79), 3.893 (4.31), 3.899 (3.39), 3.902 (2.87), 3.927 (2.09), 4.111 (1.76), 4.227 (3.64), 4.303 (0.96), 4.315 (1.37), 4.329 (3.71), 4.331 (3.43), 4.338 (1.95), 4.345 (2.50), 7.401 (2.60), 8.192

(2.81), 8.337 (2.91).

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.49$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 324$ $[M+H]^+$

中間物2-10

(2R)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯



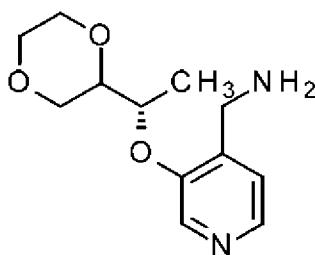
【0231】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用(2R)-2-{[(4-氰基吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物1-10, 6.92 g, 21.7 mmol)作為起始材料；製備6.95 g之標題化合物(90%純度, 89%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.41 (s, 9H), 2.70 - 3.01 (m, 2H), 3.17 (d, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 3.82 - 4.00 (m, 2H), 4.08 - 4.18 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.84$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 324$ $[M+H]^+$

中間物2-11

1-{3-[(1S)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺



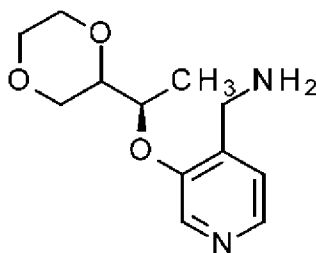
【0232】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-[(1S)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-甲腈(中間物1-11, 1.68 g, 7.17 mmol)作為起始材料；製備1.49 g (90%純度, 78%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.2 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 239 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.990 (0.87), 1.006 (0.89), 1.058 (0.73), 1.073 (0.73), 1.165 (0.76), 1.216 (15.68), 1.232 (16.00), 1.256 (14.15), 1.272 (13.96), 1.755 (9.46), 1.917 (0.88), 3.240 (0.43), 3.265 (0.46), 3.276 (0.41), 3.293 (0.54), 3.302 (0.81), 3.325 (0.68), 3.338 (0.50), 3.350 (0.56), 3.371 (0.56), 3.378 (0.58), 3.400 (2.78), 3.412 (2.79), 3.426 (5.84), 3.438 (5.24), 3.453 (6.52), 3.459 (6.28), 3.466 (5.96), 3.479 (2.46), 3.486 (3.26), 3.493 (2.78), 3.521 (0.49), 3.529 (0.67), 3.535 (0.58), 3.564 (2.05), 3.572 (2.72), 3.580 (2.41), 3.600 (6.11), 3.609 (5.52), 3.617 (4.09), 3.634 (11.25), 3.637 (11.05), 3.756 (8.08), 3.785 (6.75), 3.889 (2.49), 3.894 (2.48), 3.917 (2.26), 3.922 (2.16), 4.540 (1.04), 4.555 (3.05), 4.569 (4.27), 4.580 (2.83), 4.584 (2.84), 7.369 (3.21), 7.379 (4.91), 8.135 (3.33), 8.146 (5.23), 8.157 (3.20), 8.261 (4.69), 8.275 (4.23).

中間物2-12

1-{3-[(1R)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺



【0233】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-{(1R)-1-[1,4-二

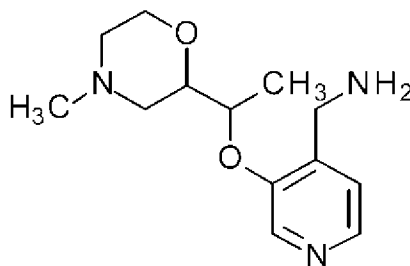
噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-甲腈(中間物1-12, 1.39 g, 5.93 mmol)作為起始材料；製備1.36 g (95%純度, 91%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.216 (0.81), 1.232 (0.99), 1.255 (15.91), 1.271 (16.00), 1.753 (0.71), 3.290 (0.44), 3.399 (0.54), 3.412 (2.42), 3.424 (0.71), 3.437 (3.81), 3.440 (3.42), 3.453 (0.77), 3.459 (2.72), 3.465 (5.00), 3.485 (1.48), 3.494 (2.02), 3.573 (1.45), 3.580 (1.70), 3.598 (2.00), 3.603 (3.43), 3.609 (3.84), 3.616 (2.24), 3.622 (2.04), 3.628 (1.97), 3.634 (4.41), 3.638 (4.68), 3.645 (2.04), 3.662 (5.32), 3.672 (6.05), 3.713 (0.63), 3.757 (2.28), 3.764 (2.39), 3.787 (1.75), 3.790 (1.84), 3.887 (2.14), 3.894 (2.12), 3.916 (1.94), 3.922 (1.85), 4.535 (0.53), 4.550 (1.85), 4.564 (2.15), 4.566 (2.17), 4.579 (1.80), 4.595 (0.50), 7.381 (3.18), 7.393 (3.14), 8.144 (4.36), 8.156 (4.13), 8.257 (0.50), 8.272 (6.58).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.21$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 239$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物2-71

1-{3-[1-(4-甲基嗎啉-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺



【0234】 使用如針對中間物2-1所述之類似方法用3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-甲腈(中間物1-71, 815 mg, 3.30 mmol)作為起始材料；製備810 mg (99%純度, 97%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.227 (3.82), 1.242

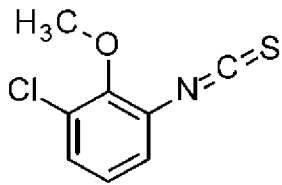
(3.97), 1.254 (4.80), 1.270 (4.60), 1.850 (1.08), 1.862 (1.12), 1.876 (1.43), 1.888 (1.42), 1.903 (0.90), 1.915 (1.07), 1.928 (0.67), 1.937 (0.65), 1.945 (0.81), 1.957 (1.14), 1.965 (0.95), 1.973 (0.53), 1.985 (0.64), 1.993 (0.48), 2.152 (0.51), 2.183 (16.00), 2.332 (0.45), 2.518 (2.14), 2.522 (1.29), 2.575 (1.38), 2.602 (1.24), 2.673 (0.44), 2.692 (0.68), 2.720 (0.63), 2.834 (0.79), 2.862 (0.75), 3.475 (0.48), 3.480 (0.56), 3.487 (0.60), 3.504 (1.27), 3.508 (1.56), 3.514 (1.44), 3.536 (1.04), 3.542 (1.01), 3.563 (0.49), 3.568 (0.50), 3.575 (0.48), 3.588 (0.47), 3.667 (1.61), 3.793 (1.27), 3.821 (1.05), 4.561 (0.97), 7.374 (1.24), 8.138 (1.27), 8.267 (1.31).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.11 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 252 [M+H]^+$

合成中間物3化合物

中間物3-1

1-氯-3-異硫氰基-2-甲氧基苯



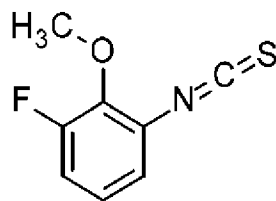
【0235】 將 3- 氯 -2- 甲 氧 基 苯 胺 (CAS 51114-68-2 , 8.4 ml , 63 mmol)溶解於DCM (100 ml)中並添加飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)。向經冰冷卻之混合物緩慢添加二氯硫化碳(5.4 ml , 70 mmol)。將反應物在0℃下攪拌2 h。在RT下將DCM層分離且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經由疏水性過濾器過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(12.97 g , 100%產率)，其直接用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 7.51 (dd, 1H), 7.35 (dd,

1H), 7.20 (t, 1H), 3.85 - 3.91 (m, 3H).

中間物3-4

1-氟-3-異硫氰基-2-甲氧基苯

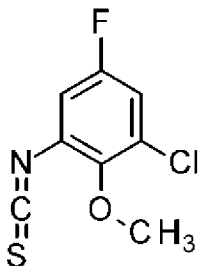


【0236】 使用如針對中間物3-1所述之類似方法；3-氟-2-甲氧基苯胺(CAS 437-83-2，5.00 g，35.4 mmol)作為起始材料；製備6.24 g之標題化合物(96%產率)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=7.32 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 3.96 (d, 3H).

中間物3-18

1-氯-5-氟-3-異硫氰基-2-甲氧基苯

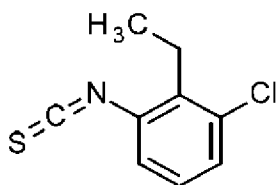


【0237】 使用如針對中間物3-1所述之類似方法用3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺(1.00 g，5.70 mmol)作為起始材料；製備1.17 g之標題化合物(95%純度，90%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.86 (s, 3 H) 7.38 (dd, 1H) 7.58 (dd, 1H).

中間物3-29

1-氯-2-乙基-3-異硫氰基苯

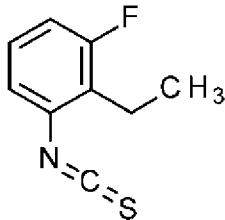


【0238】 使用如針對中間物3-1所述之類似方法；3-氯-2-乙基苯胺 (5.00 g，85%純度，27.3 mmol)作為起始材料，製備標題化合物6.29 g (85%純度，99%產率)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.009 (7.50), 1.027 (16.00), 1.046 (7.55), 1.090 (0.44), 1.109 (0.89), 1.128 (0.44), 2.590 (2.26), 2.608 (6.71), 2.627 (6.58), 2.646 (2.00), 5.199 (6.39), 6.533 (4.44), 6.539 (4.27), 6.553 (5.20), 6.559 (4.97), 6.821 (3.47), 6.841 (5.70), 6.861 (2.75), 7.056 (0.43), 7.060 (0.52).

中間物3-65

2-乙基-1-氟-3-異硫氰基苯



【0239】 使用如針對中間物3-1所述之類似方法；2-乙基-3-氟苯胺 (2.50 g，18.0 mmol，CAS 1139437-61-8)作為起始材料，製備標題化合物3.0 g (90%純度，83%產率)。

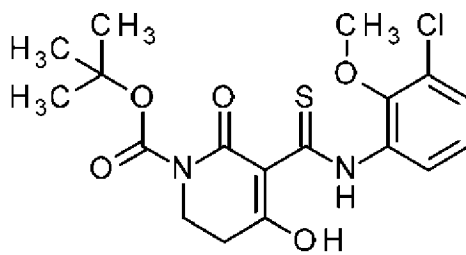
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 1.108 (7.13), 1.127 (16.00), 1.146 (7.13), 2.462 (0.95), 2.483 (1.27), 2.517 (0.79), 2.522 (0.48), 2.637 (0.95), 2.641 (1.11), 2.655 (3.17), 2.659 (3.17), 2.674 (3.17), 2.678 (3.17), 2.693 (0.95), 2.697 (0.95), 3.461 (0.48), 3.477 (0.63), 3.484 (0.63), 3.506 (1.11), 3.528 (2.06), 3.537 (2.69), 3.625

(3.01), 3.648 (1.11), 3.663 (0.63), 3.669 (0.63), 7.185 (1.11), 7.189 (1.11), 7.205 (1.58), 7.209 (2.53), 7.212 (1.27), 7.229 (1.43), 7.233 (1.74), 7.243 (1.27), 7.246 (1.43), 7.263 (3.80), 7.266 (2.38), 7.282 (2.53), 7.296 (2.38), 7.301 (2.38), 7.317 (2.53), 7.322 (0.79), 7.337 (0.79).

合成中間物4化合物

中間物4-1

5-[(3-氯-2-甲氧基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯



【0240】 向1-氯-3-異硫氰基-2-甲氧基苯(中間物3-1, 4.00 g, 20.0 mmol)及2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 4.27 g, 20.0 mmol)於乙腈(92 ml)中之經冰冷卻溶液逐滴添加DBU (4.5 ml, 30 mmol)。在RT下攪拌反應物整夜。向反應混合物添加冰水(200 mL)及濃HCl (2 mL)。攪拌混合物20 min並用DCM萃取。將有機相經防水過濾器過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽，己烷/EtOAc梯度0-50%)純化，得到6.54 g之標題化合物(71%產率)。

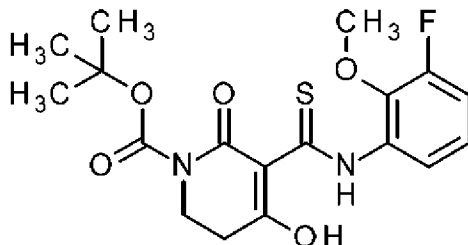
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 13.36 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 5H), 2.88 (t, 2H), 1.48 (s, 9H).

LC-MS (方法1): R_t = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 413.1

[M+H]⁺

中間物4-4

5-[(3-氟-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



【0241】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 7.26 g, 34.1 mmol)及1-氟-3-異硫氰基-2-甲氧基苯(中間物3-4, 6.24 g, 34.1 mmol)作為起始材料；在於MeOH中攪拌產物，過濾及在真空中乾燥沈澱物之後製備9.49 g之標題化合物(67%產率)。

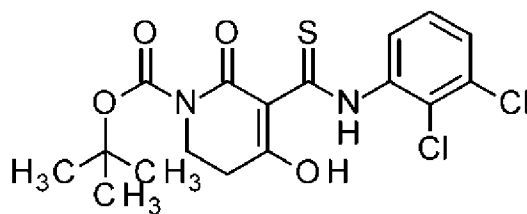
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 13.37 (br s, 1H), 7.58 (br d, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (br t, 2H), 1.48 (s, 9H).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.66 min ; MS (ESIpos) : m/z = 397.3

[M+H]⁺

中間物4-7

5-[(2,3-二氯苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



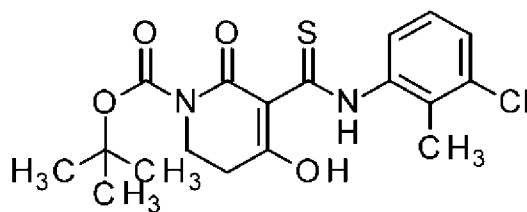
【0242】 將1,2-二氯-3-異硫氰基苯(CAS 6590-97-2, 5.00 g, 24.5 mmol)及2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 5.22 g, 24.5 mmol)溶解於乙腈(55 ml)中, 在0°C下在氬氣氛圍下小心地添加DBU (5.5 ml, 37 mmol)且在RT下攪拌混合物整夜。將反應混合物用HCl (200 ml, 1 N於水中)稀釋並在RT下攪拌30 min。將所得固體過濾出, 將濾餅用水洗滌且在50°C下在真空烘箱中乾燥整夜得到9.40 g標題化合物(92%產率)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.467 (16.00), 1.484 (0.56), 1.622 (0.34), 1.644 (0.25), 1.661 (0.20), 1.674 (0.17), 1.898 (0.19), 1.913 (0.31), 1.927 (0.19), 2.075 (0.20), 2.327 (0.18), 2.518 (0.60), 2.523 (0.39), 2.621 (0.30), 2.647 (0.32), 2.665 (0.24), 2.669 (0.29), 2.673 (0.25), 3.249 (0.25), 3.459 (0.23), 3.473 (0.39), 3.487 (0.22), 3.538 (0.28), 3.561 (0.29), 3.727 (0.50), 7.357 (0.17), 7.377 (0.36), 7.383 (0.28), 7.397 (0.28), 7.544 (0.27), 7.547 (0.33), 7.560 (0.29), 7.564 (0.31), 7.568 (0.25), 7.580 (0.18).

LC-MS (方法2): R_t = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 416 [M-H]⁺

中間物4-10

5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



【0243】 根據針對中間物4-1所述之方法; 1-氯-3-異硫氰基-2-甲苯 (CAS 19241-35-1; 2.50 g, 13.6 mmol)及2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三

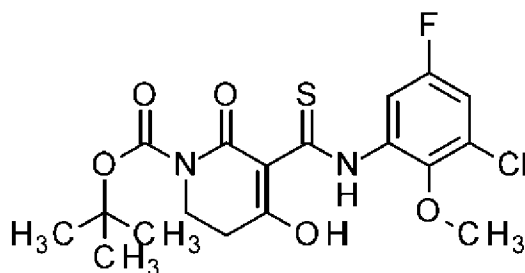
丁酯(CAS 845267-78-9, 2.9 g, 13.6 mmol)作為起始材料；在添加 HCl、過濾及在真空中乾燥沈澱物之後製得 4.68 g 標題化合物(78%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 15.73 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

LC-MS (方法 2): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 397.3
[M+H] $^+$

中間物4-18

5-[(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



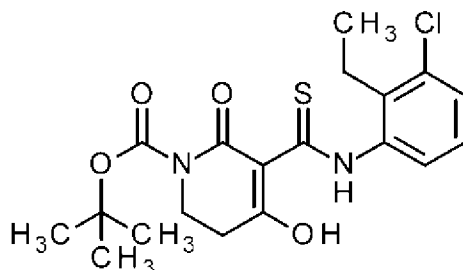
【0244】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 1.15 g, 5.38 mmol)及1-氯-5-氟-3-異硫氰基-2-甲氧基苯(中間物3-18, 1.17 g, 5.38 mmol)作為起始材料；製備 1.42 g 之標題化合物(75%純度, 46%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.154 (0.88), 1.172 (1.70), 1.189 (0.80), 1.484 (16.00), 1.987 (3.28), 2.518 (0.89), 2.522 (0.61), 2.883 (0.73), 2.899 (0.40), 3.359 (0.69), 3.644 (4.46), 3.760 (7.94), 3.774 (0.44), 3.782 (1.03), 3.798 (0.53), 4.017 (0.69), 4.035 (0.69), 6.400 (0.60), 6.405 (0.53), 6.427 (1.00), 7.498 (0.41).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.73$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 431$ $[M+H]^+$

中間物4-29

5-[(3-氯-2-乙基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯

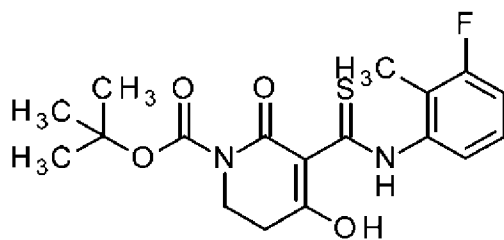


【0245】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 5.77 g, 27.0 mmol)及2-氯-1-乙基-3-異硫氰基苯(中間物3-29, 6.29 g, 85%純度, 27.0 mmol)作為起始材料；製備6.35 g之標題化合物(85%純度, 49%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.063 (0.89), 1.082 (2.14), 1.100 (0.95), 1.362 (0.65), 1.478 (16.00), 1.486 (1.29), 2.518 (0.64), 2.523 (0.44), 2.631 (0.70), 2.650 (0.69), 2.850 (0.41), 2.866 (0.78), 2.883 (0.43), 3.775 (0.51), 3.791 (0.90), 3.807 (0.46), 7.212 (0.46), 7.214 (0.44), 7.232 (0.62), 7.234 (0.61), 7.293 (0.62), 7.313 (1.08), 7.332 (0.53), 7.440 (0.61), 7.443 (0.62), 7.460 (0.49), 7.463 (0.45).

中間物4-38

5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯

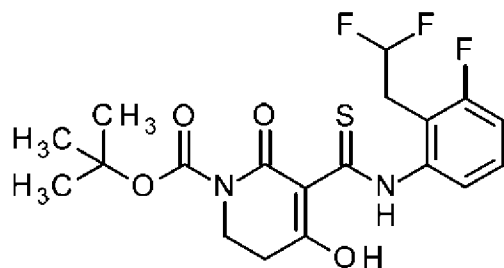


【0246】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 8.19 g, 38.4 mmol)及1-氟-3-異硫氰基-2-甲苯(CAS 363179-58-2, 6.42 g, 38.4 mmol)作為起始材料；在於MeOH中攪拌，過濾及在真空中乾燥沈澱物之後製得11.1 g標題化合物(95%純度，72%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.479 (16.00), 2.084 (2.80), 2.088 (2.74), 2.834 (0.58), 2.850 (1.12), 2.866 (0.61), 3.768 (0.64), 3.784 (1.16), 3.800 (0.59), 7.073 (0.61), 7.093 (0.71), 7.186 (0.59), 7.299 (0.45), 7.316 (0.42).

中間物4-40

5-{[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]硫代胺甲醯基}-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



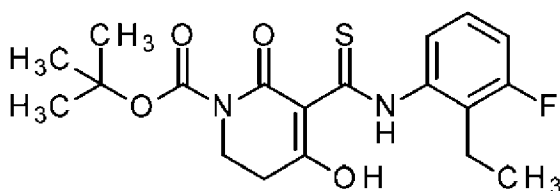
【0247】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 7.85 g, 36.8 mmol)及2-(2,2-二氟乙基)-1-氟-3-異硫氰基苯(CAS 2311902-79-9, 8.00 g, 36.8 mmol)作為起始材料；製備12.1 g標題化合物(95%純度，72%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.471 (16.00), 2.518

(0.65), 2.523 (0.43), 2.788 (0.47), 2.804 (0.87), 2.820 (0.50), 3.166 (3.72), 3.754 (0.60), 3.770 (1.08), 3.786 (0.57), 7.149 (0.62), 7.169 (0.70), 7.271 (0.58), 7.446 (0.46), 7.462 (0.43).

中間物4-65

5-[(2-乙基-3-氟苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



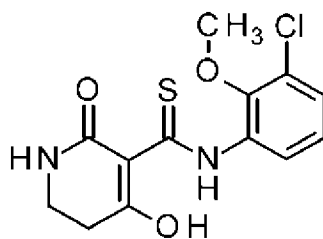
【0248】 使用如針對中間物4-1所述之類似方法用2,4-二側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(CAS 845267-78-9, 7.85 g, 36.8 mmol)及2-乙基-1-氟-3-異硫氰基苯(中間物3-65, 3.00 g, 16.6 mmol)作為起始材料；製備5.46 g標題化合物(95%純度, 79%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.066 (1.02), 1.085 (2.41), 1.104 (1.06), 1.477 (16.00), 1.486 (1.04), 2.074 (0.65), 2.518 (1.12), 2.522 (0.92), 2.538 (0.61), 2.858 (0.69), 3.771 (0.55), 3.787 (0.98), 3.803 (0.50), 7.092 (0.50), 7.112 (0.55), 7.186 (0.45), 7.311 (0.44), 7.327 (0.41). LC-MS (方法2): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

合成中間產物5化合物

中間物5-1

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



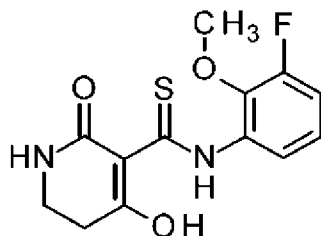
【0249】 向5-[(3-氯-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(中間物4-1, 6.54 g, 15.8 mmol)於二氯甲烷(94 ml)中之溶液添加TFA (12 ml, 160 mmol)且在RT下攪拌混合物1.5 h。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於EtOAc中且用洗滌飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水。有機層經由疏水性過濾器過濾且將濾液乾燥至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(二氧化矽, 己烷/EtOAc梯度20-100%)純化得到4.06 g之標題化合物(78%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 16.45 (d, 1H), 14.69 (s, 1H), 14.33 (s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 3H), 3.43 (td, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 1H).

LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物5-4

N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0250】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(3-氟-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯

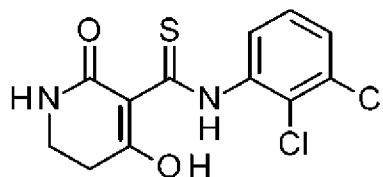
(中間物4-4，9.49 g，23.9 mmol)作為起始材料，在攪拌15 min之後製得6.98 g標題化合物(89%產率)且未經進一步純化即用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 16.48 (d, 1H), 14.63 (s, 0.5H), 14.28 (s, 0.5H), 9.34 (br s, 0.5H), 8.16 (br s, 0.5H), 7.65 (t, 1H), 6.97 - 7.37 (m, 2H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.63 (t, 1H).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.46 min ; MS (ESIpos) : m/z = 297.1
[M+H] $^+$

中間物5-7

N-(2,3-二氯苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0251】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(2,3-二氯苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(中間物4-7，9.40 g，22.5 mmol)作為起始材料；在攪拌整夜之後製得5.71 g標題化合物(62%產率)。

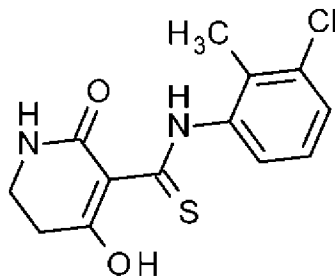
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.018 (1.18), 1.050 (1.33), 1.072 (0.81), 1.102 (0.59), 1.132 (0.81), 1.154 (1.84), 1.172 (3.17), 1.189 (1.84), 1.199 (0.88), 1.231 (1.92), 1.259 (1.40), 1.486 (0.66), 1.593 (1.33), 1.626 (1.18), 1.695 (1.25), 1.727 (1.18), 1.907 (2.14), 1.987 (5.97), 2.322 (3.17), 2.326 (4.28), 2.331 (3.17), 2.518 (15.85), 2.522 (9.44), 2.638 (11.06), 2.664 (7.82), 2.669 (7.52), 2.673 (5.53), 2.798 (8.11), 3.436 (9.81), 4.017 (1.18), 4.035 (1.11), 5.560

(1.33), 5.579 (1.25), 7.392 (4.42), 7.410 (10.03), 7.430 (9.22), 7.565 (12.24), 7.585 (16.00), 7.605 (9.51), 8.134 (0.74), 8.197 (4.35), 9.418 (3.91), 14.273 (6.93), 14.665 (6.64), 16.114 (1.03), 16.295 (9.95), 16.352 (5.82), 16.503 (1.11).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.55$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 316$ [M-H]⁻.

中間物5-10

N-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0252】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(中間物4-10, 4.67 g, 11.8 mmol)作為起始材料, 在3 h之後製得3.54 g 標題化合物(91%產率)且未經進一步純化即用於下一步驟。

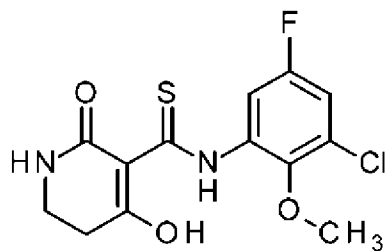
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 16.42 (d, 1H), 14.01 - 14.37 (m, 1H), 8.14 - 9.40 (m, 1H), 7.43 (br t, 1H), 7.16 - 7.32 (m, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.60 - 2.68 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 3H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.60$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 297.4$ [M+H]⁺.

中間物5-18

N-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫

代碳醯胺



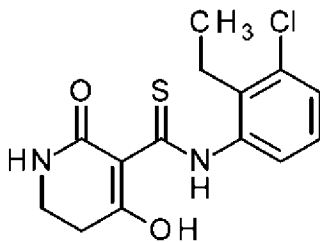
【0253】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(中間物4-18, 1.42 g, 3.30 mmol)作為起始材料；製備690 mg 標題化合物(95%純度, 60%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.39 - 7.62 (m, 1H), 7.83 - 8.02 (m, 1H), 8.20 - 8.33 (s, 0.5H), 9.33 - 9.57 (s, 0.5H), 14.53 (s, 0.5H), 14.93 (s, 0.5H), 16.29 (s, 0.5H), 16.36 (s, 0.5H).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.57$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 329$ [M-H]⁻.

中間物5-29

N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



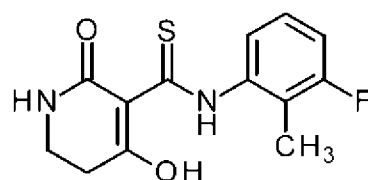
【0254】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(3-氯-2-乙基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(中間物4-29, 2.35 g, 75%純度, 4.29 mmol)作為起始材料；製備1.22 g 標題化合物(95%純度, 87%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.048 (7.06), 1.067 (16.00), 1.086 (7.43), 1.107 (1.58), 1.124 (1.32), 1.143 (0.50), 1.154 (1.34), 1.172 (2.43), 1.190 (1.24), 1.232 (0.50), 1.988 (4.56), 2.318 (0.47), 2.323 (1.05), 2.327 (1.56), 2.332 (1.11), 2.336 (0.47), 2.518 (5.61), 2.523 (4.03), 2.581 (2.03), 2.600 (6.41), 2.619 (6.62), 2.642 (4.59), 2.661 (2.69), 2.669 (1.90), 2.673 (1.27), 2.678 (0.58), 2.771 (2.35), 2.789 (4.82), 2.807 (2.58), 3.287 (1.61), 3.294 (1.79), 3.305 (3.11), 3.312 (3.14), 3.323 (2.06), 3.330 (2.35), 3.415 (1.53), 3.422 (1.66), 3.433 (2.56), 3.441 (2.45), 3.452 (1.40), 3.459 (1.24), 4.017 (1.03), 4.035 (1.00), 7.166 (0.95), 7.176 (0.58), 7.179 (0.58), 7.248 (0.71), 7.259 (6.30), 7.268 (3.58), 7.275 (4.43), 7.287 (7.20), 7.294 (3.90), 7.303 (3.56), 7.324 (0.87), 7.392 (1.85), 7.400 (1.37), 7.407 (1.85), 7.415 (1.74), 7.419 (2.40), 7.426 (1.77), 7.436 (1.77), 7.443 (1.45), 8.174 (1.77), 9.335 (1.42), 14.111 (2.98), 14.452 (2.74), 16.428 (7.88), 16.441 (7.38).

LC-MS (方法6) : $R_t = 1.28$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物5-38

N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0255】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(3-氟-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

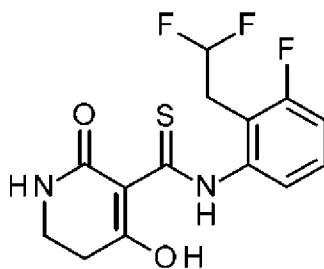
(中間物4-38, 11.1 g, 29.1 mmol)作為起始材料, 在攪拌15 min之後製得7.25 g標題化合物(84%產率)且未經進一步純化即用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.172 (0.55), 1.987 (1.05), 2.063 (16.00), 2.518 (1.49), 2.523 (1.01), 2.612 (1.94), 2.631 (3.67), 2.649 (2.11), 2.761 (1.99), 2.779 (4.22), 2.798 (2.26), 3.280 (1.36), 3.287 (1.47), 3.298 (2.58), 3.305 (2.57), 3.315 (1.39), 3.322 (1.33), 3.410 (1.40), 3.417 (1.48), 3.428 (2.27), 3.435 (2.22), 3.446 (1.27), 3.454 (1.15), 7.112 (1.56), 7.119 (0.96), 7.132 (2.25), 7.141 (3.30), 7.161 (2.66), 7.168 (2.15), 7.192 (1.12), 7.243 (0.73), 7.262 (1.15), 7.272 (0.99), 7.279 (1.25), 7.292 (1.27), 7.308 (1.21), 7.328 (0.45), 8.150 (1.43), 9.317 (1.16), 14.003 (2.32), 14.321 (2.05), 16.439 (5.35), 16.468 (4.62).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 281$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物5-40

N-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



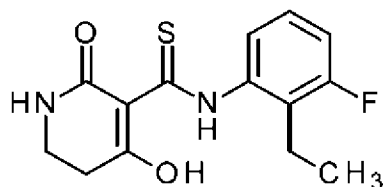
【0256】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-{[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]硫代胺甲醯基}-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(中間物4-40, 12.1 g, 28.0 mmol)作為起始材料; 製備8.81 g標題化合物(95%純度, 90%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.145 (0.50), 1.154 (1.98), 1.172 (3.87), 1.190 (1.88), 1.441 (0.60), 1.987 (7.01), 2.323 (1.39), 2.327 (1.98), 2.332 (1.39), 2.518 (8.20), 2.523 (5.52), 2.617 (6.21), 2.635 (11.74), 2.653 (7.04), 2.665 (3.21), 2.669 (3.14), 2.673 (2.21), 2.769 (5.92), 2.786 (10.81), 2.803 (6.18), 3.059 (7.57), 3.067 (7.93), 3.104 (15.40), 3.111 (15.40), 3.148 (7.93), 3.307 (9.36), 3.434 (8.96), 4.000 (0.56), 4.017 (1.65), 4.035 (1.65), 4.053 (0.53), 6.057 (3.27), 6.067 (6.55), 6.077 (2.98), 6.198 (6.18), 6.208 (13.09), 6.217 (6.12), 6.339 (2.81), 6.348 (6.12), 6.358 (3.01), 7.165 (5.62), 7.185 (7.24), 7.207 (6.64), 7.227 (8.53), 7.242 (9.39), 7.265 (9.26), 7.288 (3.31), 7.393 (2.38), 7.413 (5.55), 7.430 (6.51), 7.459 (4.53), 7.479 (1.45), 8.152 (5.29), 9.352 (4.96), 14.013 (9.02), 14.389 (7.90), 16.346 (15.47), 16.353 (16.00).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.48 min ; MS (ESIpos) : m/z = 331.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物5-65

N-(2-乙基-3-氟苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0257】 使用如針對中間物5-1所述之類似方法用5-[(2-乙基-3-氟苯基)硫代胺甲醯基]-4-羥基-6-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(中間物4-65, 5.46 g, 71%純度, 9.83 mmol)作為起始材料；製備4.0 g

標題化合物(70%純度，97%產率)。

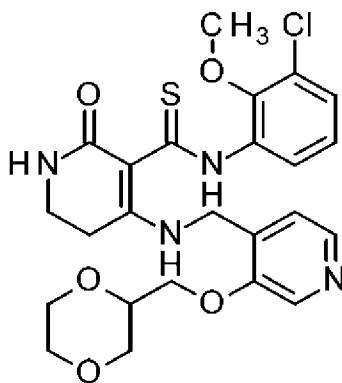
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.052 (6.61), 1.071 (16.00), 1.089 (6.75), 1.116 (0.56), 1.224 (4.60), 1.734 (1.58), 2.326 (0.43), 2.472 (1.56), 2.518 (2.10), 2.523 (1.69), 2.647 (0.85), 2.659 (0.85), 2.664 (0.98), 2.668 (1.03), 2.673 (0.80), 2.782 (0.89), 3.423 (0.82), 4.037 (0.62), 7.160 (2.35), 7.288 (0.98), 8.170 (0.48), 14.073 (0.46), 14.414 (0.52).

LC-MS (方法6) : $R_t = 1.18$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

合成中間物6化合物

中間物6-1

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0258】 將*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1，498 mg，1.59 mmol)與1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1，0.5 g，2.23 mmol)之混合物在120℃下攪拌4 h。反應混合物藉由急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOH梯度0-30%)純化得到325 mg標題化合物(39%產率)。

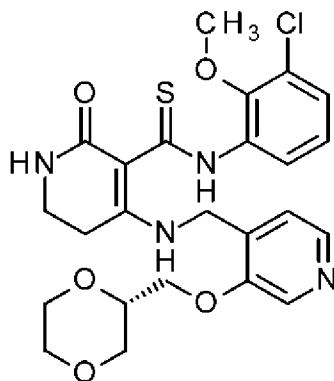
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 14.79 (s, 1H), 13.69 (t,

1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.78 (t, 2H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 519.2$ [M+H]⁺.

中間物6-2

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-{[(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0259】 將*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1, 866 mg, 2.77 mmol)與1-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-8, 776 mg, 80%純度, 2.77 mmol)於ACN (22 ml)中之混合物用*N,O*-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(2.05 ml, 8.6 mmol, CAS 10416-59-8)處理且在80°C下攪拌4 h。在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-20%)純化得到1.23 g (95%純度, 81%產率)之標題化合物。

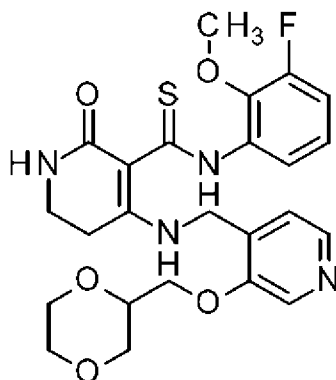
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2.78 (t, 2H), 3.16 (td, 2H), 3.40 - 3.54 (m, 3H), 3.59 - 3.69 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.73 - 3.79

(m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 13.69 (s, 1H), 14.79 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 519$ $[M+H]^+$

中間物6-4

4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



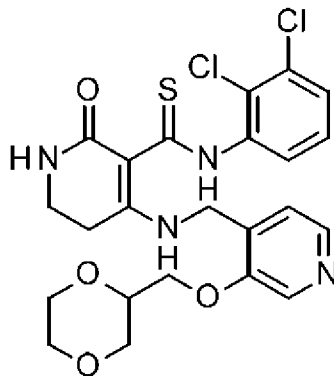
【0260】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4, 179 mg, 604 μ mol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 190 mg, 845 μ mol)作為起始材料；在加熱2 h及藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得120 mg標題化合物(34%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 14.74 (s, 1H), 13.70 (br t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.59 - 3.77 (m, 4H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 3.13 - 3.22 (m, 2H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 0.93 - 1.39 (m, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 503 [M+H]^+$.

中間物6-7

N-(2,3-二氯苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基(胺基)]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0261】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(2,3-二氯苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-7, 160 mg, 504 μmol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 158 mg, 706 μmol)作為起始材料；在加熱2 h及藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得110 mg標題化合物(35%產率)。

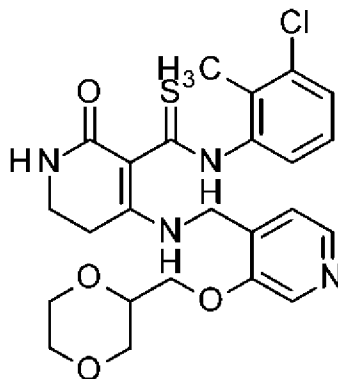
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 14.90 (s, 1H), 13.66 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 3H), 4.68 (d, 3H), 4.14 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 2.79 (t, 2H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 523 [M+H]^+$.

中間物6-10

N-(3-氯-2-甲基苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲

基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



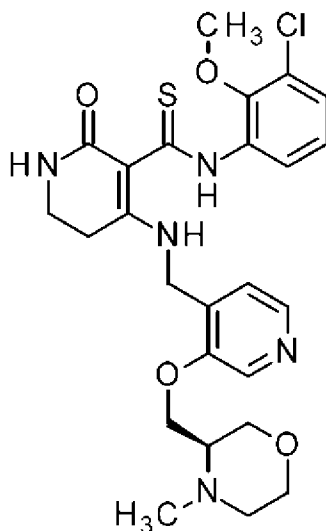
【0262】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法；*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-10，189 mg，637 μ mol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1，200 mg，892 μ mol)作為起始材料；在加熱2 h及藉由急驟層析(胺基相二氧化矽，DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得180 mg標題化合物(56%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 14.54 (s, 1H), 13.64 (br t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 3.74 - 3.88 (m, 3H), 3.63 - 3.71 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.14 - 3.31 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.16 (s, 3H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.09$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 501$ [M+H] $^+$.

中間物6-11

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-{[(3-[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0263】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1，142 mg，407 μmol)及1-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-2，116 mg，489 μmol)作為起始材料；在加熱3 h及藉由製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 30% B，0.50-6.00 min 30-70% B)純化之後製得85.6 mg標題化合物(36%產率)。

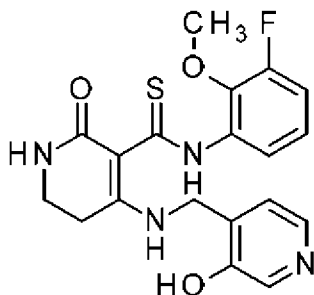
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 14.79 (s, 1H), 13.67 (br t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 4.67 (br d, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 4H), 3.50 (td, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.63 - 2.70 (m, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 4H), 1.46 - 1.76 (m, 1H).

LC-MS (方法2)：R_t = 1.08 min；MS (ESIpos)：m/z = 532.5 [M+H]⁺

中間物6-12

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-(((3-羥基吡啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基-

1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺

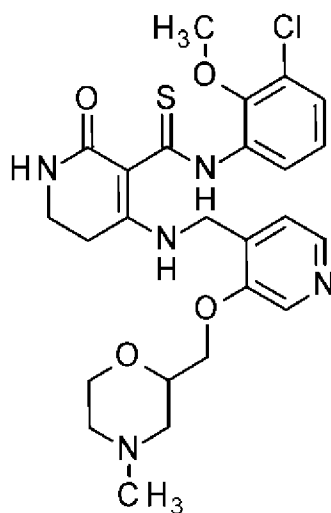


【0264】 將4-(胺甲基)吡啶-3-醇(CAS 20485-35-2, 75 g, 0.604 mol)與*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4, 150 g, 0.506 mol)於DMA (1.2 L)中之混合物在120°C下在氮氣下攪拌2.5 h。在真空中濃縮混合物以移除大部分溶劑。在攪拌下將深棕色溶液緩慢添加至EtOAc (8 L)。將所得混合物用水(2.5 L)及鹽水(2.5 L×2)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物用EtOAc (300 mL)製成漿液且過濾。將濾餅在真空中乾燥以得到呈黃色固體之標題化合物(87 g, 47%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 14.73 (s, 1H), 13.69 (t, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.10 (br.s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.61 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.77 (t, 2H).

中間物6-15

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



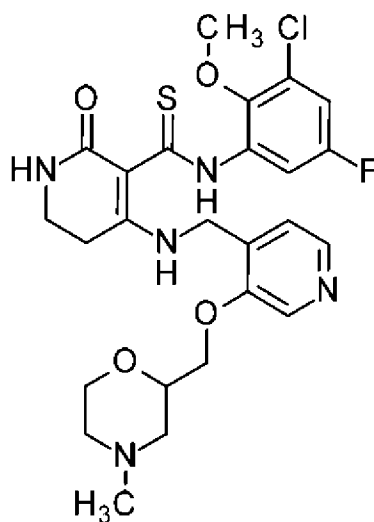
【0265】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4, 100 mg, 320 μ mol)及1-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-3, 114 mg, 480 μ mol)作為起始材料；在加熱4 h及藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得74.3 mg (80%純度, 35%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.880 (0.45), 2.176 (4.07), 2.186 (0.73), 2.191 (0.45), 2.518 (1.66), 2.523 (1.13), 2.787 (0.65), 2.799 (0.61), 3.162 (0.56), 3.169 (0.54), 3.533 (0.46), 3.539 (0.45), 3.711 (9.24), 3.819 (0.47), 3.823 (0.40), 4.149 (0.65), 4.161 (1.12), 4.176 (0.61), 4.655 (0.80), 4.670 (0.82), 5.759 (16.00), 7.086 (0.63), 7.107 (1.27), 7.127 (0.73), 7.283 (0.77), 7.287 (0.81), 7.302 (0.77), 7.306 (1.39), 7.318 (0.80), 7.723 (0.53), 7.803 (0.59), 7.806 (0.60), 7.823 (0.57), 7.827 (0.53), 8.234 (1.27), 8.246 (1.26), 8.392 (1.87), 14.791 (1.01).

LC-MS (方法2) : R_t = 0.84 min ; MS (ESIpos) : m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-18

N-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-[(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0266】 使用類似如針對中間物6-1所述之方法用*N*-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-18, 100 mg, 302 μmol)及1-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-3, 108 mg, 453 μmol)作為起始材料；在藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得166 mg (70%純度, 70%產率)之標題化合物。

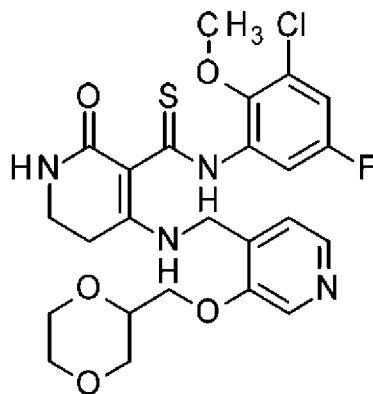
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.881 (0.59), 1.908 (0.51), 1.984 (0.51), 1.991 (0.55), 2.174 (5.75), 2.185 (0.88), 2.191 (2.53), 2.518 (2.46), 2.523 (1.65), 2.581 (0.55), 2.609 (0.49), 2.785 (0.52), 2.798 (0.96), 2.815 (0.60), 3.096 (0.44), 3.161 (0.55), 3.168 (0.51), 3.387 (0.97), 3.535 (0.57), 3.542 (0.68), 3.700 (7.75), 3.786 (0.69), 3.791 (0.73), 3.795 (0.71), 3.810 (0.63), 3.815 (0.70), 3.823 (0.75), 4.115 (0.52), 4.119 (0.55), 4.128 (0.53), 4.154 (0.77), 4.166 (0.94), 4.181 (0.60), 4.672 (0.76), 4.687 (0.77), 5.759 (16.00), 7.267

(0.58), 7.275 (0.65), 7.287 (0.58), 7.295 (0.63), 7.313 (0.77), 7.325 (0.74), 7.792 (0.49), 8.046 (0.50), 8.053 (0.50), 8.073 (0.47), 8.080 (0.47), 8.238 (1.20), 8.250 (1.12), 8.267 (0.55), 8.279 (0.66), 8.399 (1.72), 15.080 (0.94).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.11$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 550$ $[M+H]^+$

中間物6-19

N-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0267】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-18, 100 mg, 302 μ mol)及1-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-1, 94.9 mg, 423 μ mol)作為起始材料, 在藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-30%)純化之後製得160 mg (90%純度, 89%產率)之標題化合物。

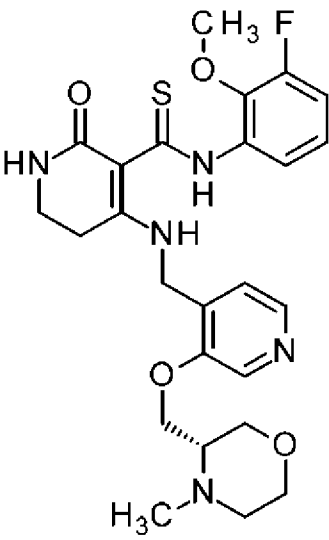
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm]: 0.821 (0.41), 0.904 (0.45), 1.035 (8.84), 1.052 (16.00), 1.070 (9.56), 1.154 (1.90), 1.172 (3.66), 1.189 (1.72), 1.987 (6.85), 2.518 (1.36), 2.522 (0.92), 2.790 (0.61), 3.157 (0.42), 3.404 (1.39), 3.417 (1.49), 3.421 (4.01), 3.434 (4.35),

3.439 (4.40), 3.452 (4.43), 3.457 (1.21), 3.461 (0.53), 3.469 (1.28),
3.501 (0.40), 3.652 (0.66), 3.655 (0.65), 3.702 (7.42), 3.750 (0.43),
3.785 (0.67), 3.788 (0.43), 3.890 (0.58), 3.999 (0.46), 4.017 (1.36),
4.035 (1.39), 4.053 (0.47), 4.156 (0.56), 4.165 (0.77), 4.179 (0.54),
4.343 (2.52), 4.356 (4.91), 4.368 (2.35), 4.683 (0.68), 4.697 (0.68),
7.272 (0.48), 7.280 (0.60), 7.293 (0.51), 7.300 (0.64), 7.305 (0.63),
7.317 (0.62), 7.800 (0.42), 8.032 (0.40), 8.040 (0.42), 8.059 (0.41),
8.066 (0.40), 8.242 (0.98), 8.254 (0.94), 8.394 (1.43), 15.078 (0.82).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 537 [M+H]^+$

中間物6-20

N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-{[(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0268】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4 , 200 mg , 675 μmol)及1-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-4 , 208 mg , 877 μmol)作為起始材料 , 在加熱3 h及藉由製備型

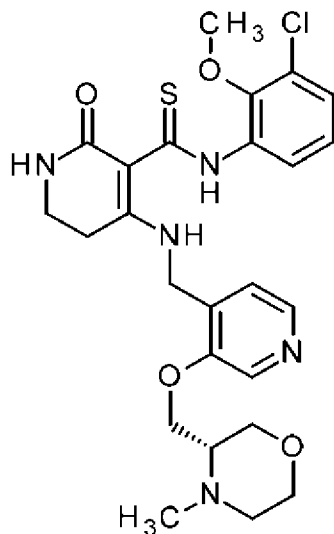
HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)
純化之後製得105 mg (99%純度, 30%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 2.195 (0.50), 2.203 (0.62), 2.221 (0.73), 2.224 (0.80), 2.229 (0.79), 2.232 (0.77), 2.250 (0.69), 2.258 (0.63), 2.287 (16.00), 2.322 (0.48), 2.326 (0.65), 2.331 (0.46), 2.518 (2.86), 2.522 (1.80), 2.645 (0.60), 2.651 (1.24), 2.658 (0.75), 2.664 (0.58), 2.668 (0.75), 2.673 (0.96), 2.680 (1.16), 2.687 (0.56), 2.760 (1.14), 2.776 (2.31), 2.793 (1.34), 3.134 (0.86), 3.142 (0.98), 3.152 (1.59), 3.158 (1.51), 3.167 (0.87), 3.175 (0.73), 3.347 (1.31), 3.371 (1.26), 3.375 (1.37), 3.398 (1.19), 3.473 (0.50), 3.480 (0.60), 3.501 (0.98), 3.507 (0.98), 3.527 (0.72), 3.533 (0.60), 3.677 (0.56), 3.683 (1.07), 3.690 (0.58), 3.704 (0.46), 3.711 (0.82), 3.718 (0.41), 3.780 (13.85), 3.783 (13.72), 3.884 (0.99), 3.892 (0.99), 3.912 (0.89), 3.920 (0.88), 4.029 (0.98), 4.044 (1.01), 4.054 (1.17), 4.070 (1.12), 4.291 (1.18), 4.302 (1.21), 4.317 (1.03), 4.327 (0.97), 4.658 (1.87), 4.674 (1.89), 7.044 (0.58), 7.049 (1.31), 7.065 (1.59), 7.069 (2.63), 7.075 (1.64), 7.085 (1.41), 7.090 (0.58), 7.096 (1.44), 7.101 (1.44), 7.117 (0.56), 7.122 (0.41), 7.296 (2.20), 7.308 (2.24), 7.653 (1.44), 7.658 (0.89), 7.670 (1.15), 7.676 (0.86), 7.704 (1.58), 8.236 (3.27), 8.247 (3.17), 8.411 (4.92), 13.661 (0.56), 13.676 (1.10), 13.690 (0.53), 14.736 (2.92).

LC-MS (方法6): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-21

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-{[(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0269】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1, 200 mg, 639 μ mol)及1-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-4, 197 mg, 831 μ mol)作為起始材料, 在120°C下加熱3 h及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得102 mg (99%純度, 30%產率)之標題化合物。

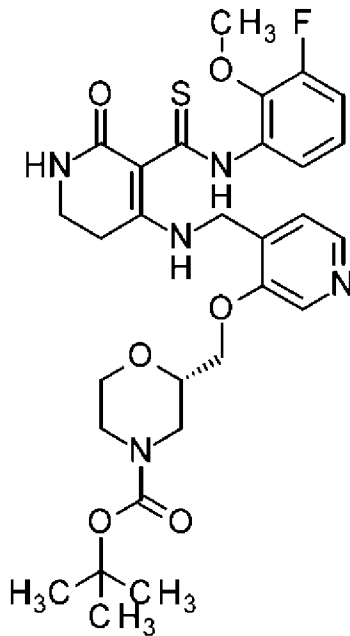
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.288 (3.78), 2.327 (0.47), 2.518 (1.87), 2.523 (1.27), 2.651 (0.43), 2.665 (0.45), 2.669 (0.59), 2.673 (0.55), 2.679 (0.47), 2.769 (0.69), 2.786 (1.40), 2.803 (0.81), 3.141 (0.53), 3.148 (0.61), 3.157 (0.97), 3.164 (0.93), 3.174 (0.53), 3.181 (0.44), 3.346 (0.55), 3.372 (0.52), 3.506 (0.45), 3.684 (0.50), 3.712 (16.00), 3.883 (0.44), 3.891 (0.53), 3.912 (0.42), 4.293 (0.54), 4.304 (0.56), 4.319 (0.47), 4.329 (0.44), 4.663 (1.08), 4.679 (1.10), 7.088 (1.04), 7.108 (2.24), 7.128 (1.28), 7.285 (1.42), 7.289

(1.49), 7.301 (1.47), 7.305 (1.46), 7.309 (1.44), 7.312 (1.47), 7.726 (0.92), 7.794 (1.07), 7.797 (1.08), 7.814 (1.02), 7.818 (0.96), 8.238 (1.81), 8.250 (1.65), 8.413 (3.11), 13.667 (0.68), 14.787 (1.82).

LC-MS (方法6) : Rt = 0.68 min ; MS (ESIpos) : m/z = 532 [M+H]⁺

中間物6-22

(2*S*)-2-[(4-[(5-[(3-氟-2-甲氧基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0270】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4, 1.00 g, 3.37 mmol)及(2*S*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-5, 1.53 g, 4.72 mmol)作為起始材料；在加熱6 h及藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-20%)純化之後製得1.43 g (70% 純度, 49%產率)之標題化合物。

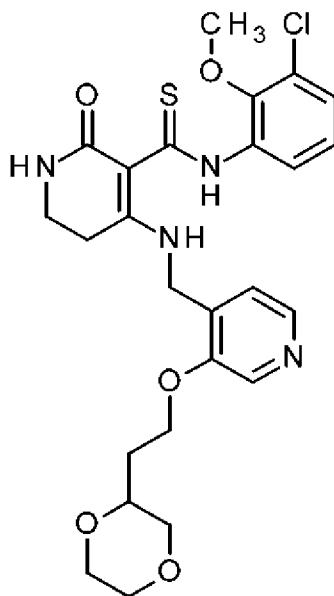
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.035 (6.69), 1.052

(16.00), 1.070 (7.70), 1.394 (4.63), 1.401 (2.39), 1.405 (3.46), 2.331 (0.41), 2.518 (1.92), 2.523 (1.41), 2.673 (0.42), 3.404 (1.10), 3.417 (1.21), 3.422 (3.66), 3.435 (3.78), 3.440 (3.26), 3.452 (3.33), 3.457 (1.19), 3.469 (1.18), 3.780 (2.11), 3.782 (2.08), 3.797 (0.42), 3.857 (0.84), 3.860 (0.83), 4.219 (0.41), 4.231 (0.42), 4.344 (2.52), 4.356 (4.87), 4.369 (2.35), 8.241 (0.54), 8.253 (0.53), 8.402 (0.81), 14.735 (0.40).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 602$ $[M+H]^+$

中間物6-24

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[2-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0271】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1, 200 mg, 639 μ mol)及1-(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-6, 198 mg, 831 μ mol)作為起始材料, 在130℃下加熱3 h及藉由製

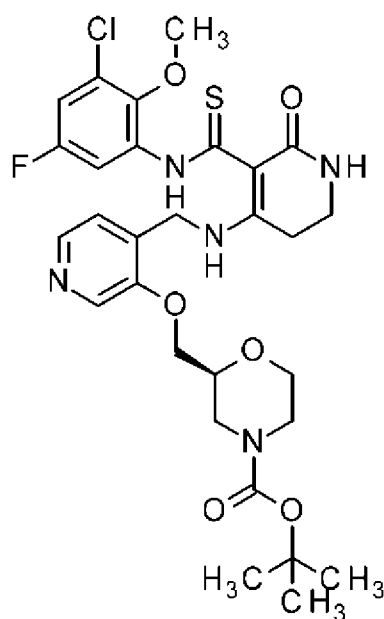
備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得110 mg (96%純度, 31%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm]: 1.792 (0.45), 1.812 (0.43), 1.838 (0.40), 1.850 (0.42), 2.518 (1.13), 2.523 (0.78), 2.763 (0.87), 2.771 (0.86), 2.780 (0.52), 2.786 (0.47), 3.140 (0.51), 3.148 (0.57), 3.156 (0.97), 3.164 (0.96), 3.173 (0.50), 3.181 (0.43), 3.197 (0.60), 3.224 (0.94), 3.227 (0.95), 3.253 (0.64), 3.445 (0.75), 3.452 (0.83), 3.471 (0.48), 3.480 (0.60), 3.545 (0.45), 3.551 (0.53), 3.573 (0.70), 3.580 (0.81), 3.605 (0.86), 3.611 (1.14), 3.617 (0.53), 3.638 (0.55), 3.644 (0.47), 3.689 (0.92), 3.697 (1.10), 3.712 (16.00), 3.718 (2.12), 3.744 (0.88), 3.749 (0.65), 4.203 (0.84), 4.219 (1.35), 4.232 (0.58), 4.238 (0.56), 4.656 (1.44), 4.670 (1.43), 7.089 (1.01), 7.110 (2.16), 7.130 (1.25), 7.286 (1.37), 7.289 (1.46), 7.306 (2.13), 7.310 (1.42), 7.317 (1.10), 7.726 (0.93), 7.802 (1.03), 7.806 (1.05), 7.823 (0.99), 7.826 (0.93), 8.225 (1.23), 8.237 (1.18), 8.373 (1.98), 13.695 (0.65), 14.792 (1.75).

LC-MS (方法6): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-27

(2S)-2-[(4-[(5-[(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基)甲基]吡啶-3-基)氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0272】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-5-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-18，225 mg，680 μmol)及(2*S*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-5，308 mg，952 μmol)作為起始材料；在加熱6 h及藉由急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOH梯度0-20%)純化之後製得150 mg (80%純度，28%產率)之標題化合物。

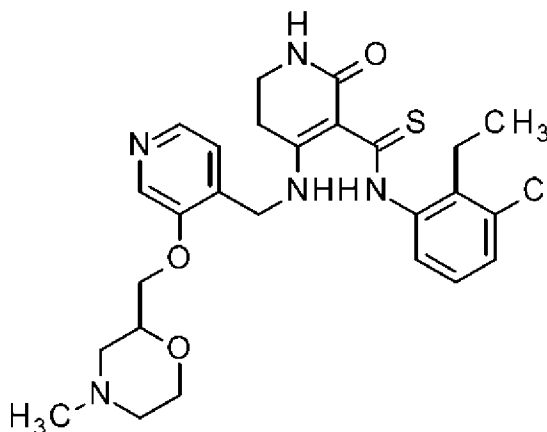
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.035 (2.70), 1.052 (5.86), 1.070 (3.02), 1.232 (0.46), 1.389 (16.00), 1.405 (6.16), 1.419 (1.21), 2.331 (0.75), 2.430 (0.47), 2.447 (0.51), 2.518 (3.46), 2.523 (2.53), 2.673 (0.75), 2.772 (0.61), 2.789 (1.14), 2.805 (0.74), 3.137 (0.46), 3.145 (0.53), 3.154 (0.79), 3.161 (0.75), 3.405 (0.58), 3.417 (0.72), 3.422 (1.54), 3.435 (1.70), 3.440 (1.70), 3.445 (0.63), 3.452 (1.56), 3.457 (0.61), 3.469 (0.63), 3.655 (0.79), 3.699 (12.68), 3.719 (0.53), 3.732 (0.75), 3.738 (0.84), 3.757 (0.49), 3.764 (0.44), 3.787 (2.07), 3.821 (0.49), 3.842 (0.93), 3.870 (0.40), 4.225 (1.58), 4.237

(1.60), 4.344 (0.84), 4.357 (1.63), 4.370 (0.82), 4.681 (1.14), 4.696 (1.11), 5.759 (0.75), 7.267 (0.93), 7.275 (1.12), 7.287 (0.96), 7.295 (1.05), 7.311 (0.79), 7.323 (0.79), 7.799 (0.77), 8.031 (0.67), 8.038 (0.68), 8.057 (0.67), 8.065 (0.63), 8.245 (1.81), 8.257 (1.63), 8.290 (0.54), 8.410 (2.60), 13.671 (0.58), 15.074 (1.58).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.30$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 636$ $[M+H]^+$

中間物6-29

N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-[(3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0273】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-29, 300 mg, 965 μ mol)及1-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-3, 321 mg, 1.35 mmol)作為起始材料；在加熱6 h及藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-20%)純化之後製得300 mg (80%純度, 47%產率)之標題化合物。

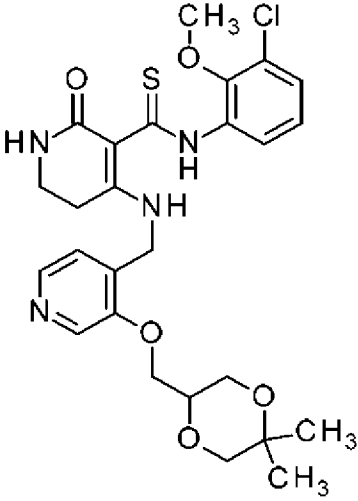
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]= 0.798 (0.84), 0.814 (0.93), 0.821 (0.93), 0.840 (0.43), 0.886 (0.53), 0.904 (1.07), 0.922 (0.50), 1.035 (9.51), 1.052 (16.00), 1.066 (1.09), 1.070 (9.08), 1.073

(1.50), 1.232 (0.45), 1.874 (0.59), 1.901 (0.47), 1.907 (0.59), 1.983 (0.41), 1.990 (0.52), 2.178 (5.56), 2.195 (1.38), 2.202 (0.47), 2.331 (0.74), 2.518 (3.86), 2.522 (2.50), 2.580 (0.57), 2.591 (1.05), 2.610 (1.21), 2.673 (0.95), 2.784 (0.95), 2.817 (0.50), 3.162 (0.41), 3.172 (0.69), 3.179 (0.65), 3.404 (1.33), 3.417 (1.38), 3.421 (3.41), 3.434 (3.43), 3.439 (3.91), 3.452 (4.01), 3.457 (1.15), 3.469 (1.19), 3.529 (0.57), 3.535 (0.57), 3.735 (0.55), 3.784 (0.47), 3.788 (0.47), 3.792 (0.47), 3.812 (0.64), 3.816 (0.62), 4.111 (0.41), 4.123 (0.48), 4.138 (0.83), 4.149 (0.83), 4.154 (0.88), 4.168 (0.74), 4.343 (2.64), 4.356 (5.06), 4.368 (2.39), 4.636 (0.93), 4.651 (0.93), 7.205 (1.50), 7.208 (1.38), 7.218 (2.69), 7.296 (1.02), 7.305 (1.02), 7.308 (1.05), 7.315 (1.17), 7.327 (0.55), 7.701 (0.64), 8.228 (1.50), 8.240 (1.38), 8.282 (0.47), 8.385 (2.07), 13.654 (0.43), 14.636 (1.17).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 530 [M+H]^+$

中間物6-30

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



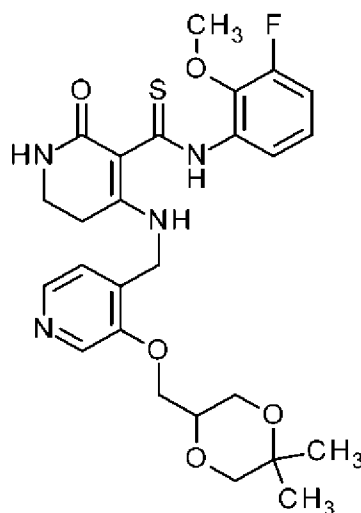
【0274】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1, 200 mg, 639 μ mol)及1-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-7, 210 mg, 831 μ mol)作為起始材料, 在130°C下加熱3 h 及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得55.0 mg (98%純度, 15%產率)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.042 (9.29), 1.249 (8.31), 2.518 (2.85), 2.523 (1.83), 2.752 (0.79), 2.768 (1.57), 2.785 (0.95), 3.147 (0.74), 3.156 (1.18), 3.164 (1.13), 3.299 (1.11), 3.533 (1.90), 3.562 (1.50), 3.628 (0.50), 3.648 (1.21), 3.658 (1.28), 3.667 (1.26), 3.691 (1.55), 3.713 (16.00), 3.720 (1.14), 3.795 (0.51), 3.806 (0.64), 3.817 (0.52), 4.154 (0.42), 4.164 (0.43), 4.180 (1.25), 4.191 (1.23), 4.198 (1.31), 4.212 (1.18), 4.225 (0.43), 4.663 (1.86), 4.678 (1.86), 7.088 (1.13), 7.108 (2.42), 7.128 (1.39), 7.286 (1.58), 7.290 (1.68), 7.305 (2.17), 7.310 (1.58), 7.316 (1.59), 7.729 (1.16), 7.799 (1.26), 7.803 (1.27), 7.819 (1.18), 7.823 (1.14), 8.241 (1.91), 8.253 (1.81), 8.397 (3.02), 13.669 (0.43), 13.683 (0.81), 14.792 (2.17).

LC-MS (方法6): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-33

4-[(3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0275】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法；N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1，200 mg，675 μ mol)及1-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-7，221 mg，877 μ mol)作為起始材料，在130°C下加熱2 h及藉由製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 15% B，0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得130 mg (96%純度，35%產率)之標題化合物。

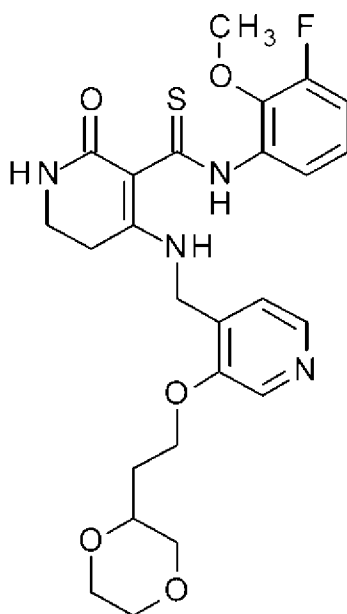
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.043 (15.59), 1.251 (13.74), 2.518 (2.60), 2.523 (1.78), 2.742 (1.25), 2.759 (2.52), 2.775 (1.52), 3.134 (1.00), 3.142 (1.15), 3.152 (1.86), 3.158 (1.79), 3.167 (1.02), 3.175 (0.86), 3.300 (1.91), 3.535 (3.14), 3.563 (2.56), 3.622 (0.60), 3.630 (0.81), 3.650 (1.97), 3.659 (2.07), 3.668 (2.14), 3.692 (2.45), 3.722 (1.19), 3.782 (15.81), 3.785 (16.00), 3.796 (0.91), 3.808 (1.03), 3.819 (0.82), 3.832 (0.62), 4.155 (0.57), 4.165 (0.61), 4.181 (1.80), 4.192 (1.83), 4.198 (1.91), 4.212 (1.68), 4.225 (0.61), 4.238 (0.55), 4.658 (2.20), 4.672 (2.17), 7.029 (0.54), 7.045 (0.69), 7.050 (1.65), 7.065 (1.84), 7.069 (2.29), 7.071 (2.14), 7.077 (2.06), 7.085

(1.65), 7.093 (0.69), 7.098 (1.72), 7.103 (1.74), 7.119 (0.69), 7.124 (0.54), 7.307 (0.94), 7.317 (0.99), 7.657 (1.74), 7.662 (1.08), 7.676 (1.36), 7.681 (1.03), 7.708 (1.84), 8.254 (0.72), 8.404 (0.81), 13.678 (0.65), 13.693 (1.25), 13.707 (0.60), 14.741 (3.47).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.94$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 531$ $[M+H]^+$

中間物6-35

4-{[(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-N-(3-氟-2-甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0276】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法；N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4，200 mg，675 μ mol)及1-(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-6，209 mg，877 μ mol)作為起始材料，製備137 mg (96%純度，38%產率)之標題化合物。

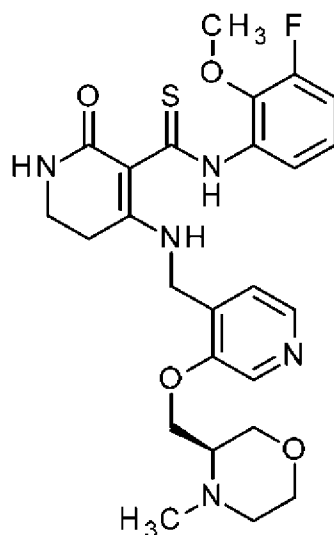
LC-MS (方法6) : $R_t = 0.83$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 517$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.757 (0.42), 1.778

(0.61), 1.793 (0.89), 1.813 (0.86), 1.822 (0.55), 1.826 (0.49), 1.833 (0.54), 1.840 (0.80), 1.852 (0.85), 1.857 (0.64), 1.868 (0.60), 2.518 (2.52), 2.523 (1.61), 2.674 (0.45), 2.735 (0.74), 2.752 (1.68), 2.761 (1.69), 2.769 (1.02), 2.777 (0.89), 3.134 (1.00), 3.142 (1.11), 3.151 (1.92), 3.159 (1.89), 3.168 (0.98), 3.175 (0.85), 3.198 (1.19), 3.224 (1.91), 3.228 (1.91), 3.254 (1.24), 3.421 (0.47), 3.425 (0.68), 3.446 (1.52), 3.453 (1.67), 3.472 (0.99), 3.481 (1.19), 3.545 (0.92), 3.552 (1.09), 3.574 (1.39), 3.580 (1.60), 3.606 (1.73), 3.612 (2.26), 3.618 (1.04), 3.639 (1.07), 3.645 (0.93), 3.690 (1.77), 3.697 (2.11), 3.709 (0.79), 3.719 (3.54), 3.728 (1.41), 3.735 (0.73), 3.744 (1.71), 3.751 (1.33), 3.782 (15.79), 3.784 (16.00), 4.203 (1.78), 4.219 (2.73), 4.232 (1.20), 4.237 (1.18), 4.653 (2.89), 4.667 (2.88), 7.030 (0.49), 7.046 (0.68), 7.051 (1.63), 7.067 (1.82), 7.070 (3.31), 7.077 (2.11), 7.086 (1.65), 7.092 (0.71), 7.098 (1.72), 7.103 (1.73), 7.119 (0.68), 7.124 (0.52), 7.303 (1.99), 7.314 (2.03), 7.660 (1.68), 7.665 (1.06), 7.677 (1.35), 7.683 (1.07), 7.703 (1.84), 8.226 (1.84), 8.237 (1.79), 8.373 (2.98), 13.689 (0.64), 13.704 (1.28), 13.718 (0.60), 14.740 (3.42).

中間物6-37

N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-{[(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



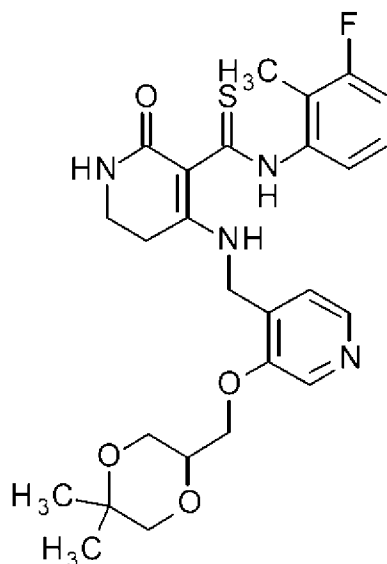
【0277】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-4, 200 mg, 675 μ mol)及1-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-2, 224 mg, 945 μ mol)作為起始材料；在124°C下加熱1 h及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度：0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得134 mg標題化合物(38%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.205 (0.86), 2.226 (1.57), 2.254 (1.23), 2.290 (15.27), 2.327 (1.28), 2.654 (2.07), 2.681 (1.95), 2.762 (2.11), 2.779 (3.81), 2.795 (2.41), 3.155 (3.13), 3.374 (3.80), 3.401 (2.16), 3.482 (0.97), 3.504 (1.80), 3.531 (1.16), 3.686 (1.75), 3.714 (1.51), 3.784 (16.00), 3.888 (1.65), 3.916 (1.59), 4.031 (1.27), 4.047 (1.48), 4.057 (1.61), 4.073 (1.47), 4.294 (1.53), 4.304 (1.57), 4.320 (1.45), 4.328 (1.29), 4.661 (3.52), 4.675 (3.54), 7.031 (0.48), 7.052 (1.50), 7.070 (3.26), 7.087 (1.82), 7.099 (1.95), 7.122 (0.79), 7.299 (2.83), 7.311 (2.84), 7.655 (2.12), 7.672 (2.11), 7.706 (2.52), 8.239 (3.08), 8.250 (2.98), 8.414 (5.21), 13.678 (1.85), 14.738

(3.80).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.64$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 516$ $[M+H]^+$ **中間物6-38**

4-[[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]甲胺基]-*N*-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺



【0278】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-38, 350 mg, 1.25 mmol)及1-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-7, 315 mg, 1.25 mmol)作為起始材料；在120℃下加熱3 h及藉由製備型HPLC (方法11, 梯度: 0.00-2.00 min 30% B, 2.00-14.00 min 30-70% B)純化之後製得192 mg標題化合物(27%產率)。

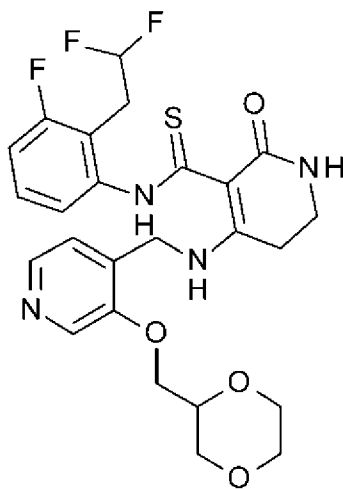
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.046 (16.00), 1.253 (14.02), 2.045 (8.35), 2.050 (8.21), 2.063 (1.09), 2.521 (2.37), 2.525 (1.62), 2.741 (1.29), 2.757 (2.61), 2.774 (1.60), 3.145 (1.01), 3.152 (1.15), 3.161 (1.90), 3.168 (1.80), 3.178 (0.99), 3.185 (0.85), 3.298 (1.92), 3.534 (3.17), 3.562 (2.60), 3.617 (0.65), 3.626 (0.83), 3.647

(2.00), 3.656 (2.10), 3.666 (2.13), 3.690 (2.57), 3.719 (1.29), 3.780 (0.43), 3.793 (0.82), 3.803 (1.04), 3.814 (0.83), 3.828 (0.60), 4.148 (0.72), 4.159 (0.78), 4.174 (2.17), 4.186 (2.01), 4.194 (2.14), 4.208 (2.03), 4.220 (0.76), 4.234 (0.69), 4.647 (3.08), 4.662 (3.06), 7.040 (0.87), 7.061 (1.78), 7.074 (1.74), 7.085 (1.37), 7.094 (2.40), 7.189 (0.89), 7.208 (1.38), 7.225 (1.30), 7.244 (0.54), 7.295 (2.49), 7.307 (2.52), 7.686 (1.77), 8.237 (2.54), 8.249 (2.42), 8.393 (3.97), 13.662 (1.07), 14.520 (2.54).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.98$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 515$ $[M+H]^+$

中間物6-40

N-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟-苯基]-4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-硫代碳醯胺



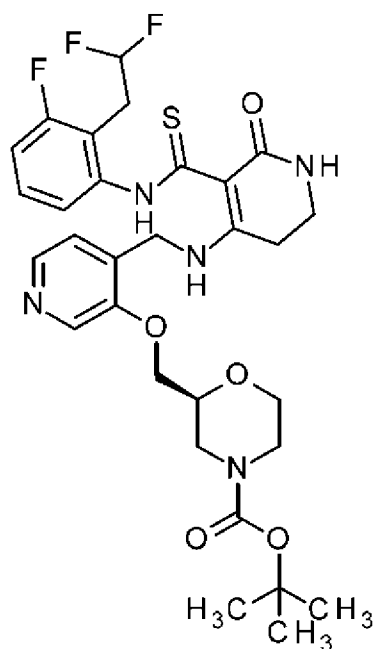
【0279】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-40, 100 mg, 303 μ mol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 95.0 mg, 424 μ mol)作為起始材料；在藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得19.5 mg標題化合物(10%產

率)。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.07$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 537$ $[M+H]^+$

中間物6-41

(2*S*)-2-{[(4-{[(5-{[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]硫代胺甲醯基}-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基]甲基}吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯

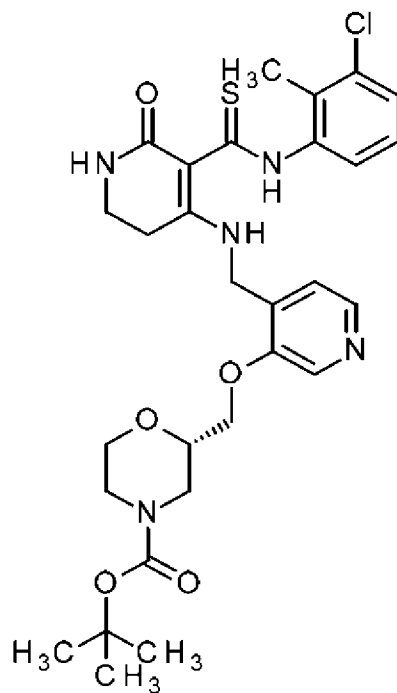


【0280】 將 *N*-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-40, 200 mg, 605 μ mol)與(2*S*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-5, 274 mg, 848 μ mol)於ACN (2.5 ml)中之混合物用*N,O*-雙-(三甲基矽烷基)乙醯胺(111 μ l, 0.6 mmol, CAS 10416-59-8)處理且在80°C下攪拌5 h。將反應物用另一當量(111 μ l, 0.6 mmol)之*N,O*-雙-(三甲基矽烷基)乙醯胺處理且在80°C下攪拌整夜。將反應混合物稀釋於DCM中並藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-20%)純化, 得到255 mg (45%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.25$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 636$ $[M+H]^+$

中間物6-42

(2*S*)-2-[(4-[(5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0281】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-10, 350 mg, 1.18 mmol)及(2*S*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-5, 381 mg, 1.18 mmol)作為起始材料；在加熱3 h及藉由製備型HPLC (方法11, 0.00-1.00 min 30%B, 1.00-12.74 min 30-68.9% B, 12.74-14.19 min 68.9% B, 14.19-14.45 min 68.9-70% B)純化之後製得208 mg標題化合物(99%純度, 29%產率)。

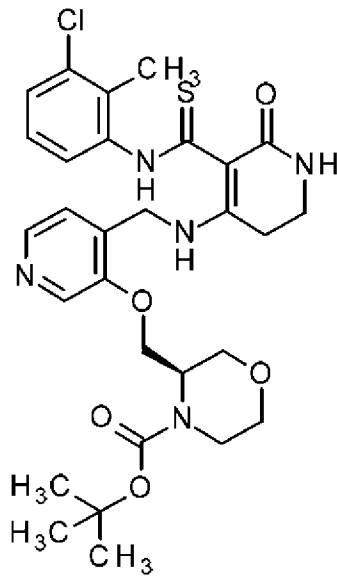
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.396 (16.00), 2.077 (0.96), 2.158 (7.73), 2.520 (2.53), 2.525 (1.63), 2.542 (0.50), 2.747

(0.68), 2.763 (1.35), 2.780 (0.85), 3.146 (0.53), 3.153 (0.62), 3.162 (0.99), 3.169 (0.96), 3.434 (0.57), 3.441 (0.60), 3.710 (0.46), 3.723 (0.54), 3.730 (0.70), 3.737 (0.68), 3.749 (0.56), 3.756 (0.45), 3.837 (0.42), 4.213 (1.89), 4.225 (1.86), 4.648 (1.39), 4.663 (1.40), 7.153 (0.57), 7.170 (1.15), 7.196 (0.92), 7.216 (1.36), 7.236 (0.59), 7.294 (0.89), 7.306 (0.92), 7.326 (1.13), 7.329 (1.10), 7.346 (0.85), 7.349 (0.79), 7.691 (0.91), 8.237 (2.11), 8.249 (1.94), 8.399 (3.05), 13.653 (0.59), 14.540 (1.38).

LC-MS (方法6) : Rt = 1.17 min ; MS (ESIpos) : m/z = 602 [M+H]⁺

中間物6-43

(3*R*)-3-[(4-[(5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0282】 使用如針對中間物6-1所述之類似方法用N-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-10 , 350 mg , 1.18 mmol)及(3*R*)-3-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲

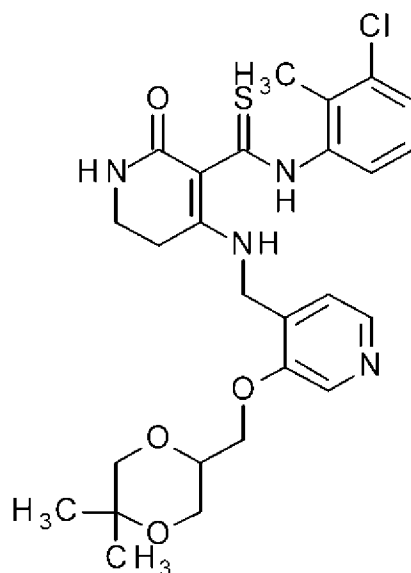
酸第三丁酯(中間物2-9, 381 mg, 1.18 mmol)作為起始材料；在加熱3 h及藉由製備型HPLC (方法11, 0.00-1.00 min 30%B, 1.00-12.74 min 30-68.9% B, 12.74-14.19 min 68.9% B, 14.19-14.45 min 68.9-70% B)純化之後製得184 mg標題化合物(99%純度, 26%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.339 (2.92), 2.087 (1.31), 2.161 (16.00), 2.521 (1.63), 2.525 (1.08), 2.676 (0.52), 2.708 (0.66), 2.725 (1.74), 2.742 (1.82), 2.757 (0.75), 3.140 (1.42), 3.147 (1.59), 3.156 (2.44), 3.163 (2.41), 3.319 (0.58), 3.365 (1.06), 3.372 (1.25), 3.395 (0.56), 3.402 (0.54), 3.478 (0.92), 3.507 (1.00), 3.651 (0.51), 3.797 (0.72), 3.821 (0.64), 3.957 (0.67), 3.985 (0.59), 4.236 (1.53), 4.415 (0.46), 4.441 (0.83), 4.625 (2.12), 4.639 (2.15), 7.160 (1.07), 7.178 (2.26), 7.200 (2.08), 7.220 (3.03), 7.239 (1.27), 7.291 (1.19), 7.301 (1.19), 7.329 (2.50), 7.332 (2.34), 7.349 (1.83), 7.352 (1.71), 7.691 (1.99), 8.240 (3.22), 8.252 (3.11), 8.489 (2.72), 13.669 (0.94), 14.536 (3.05).

LC-MS (方法6): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-44

N-(3-氯-2-甲基-苯基)-4-[[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺



【0283】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-10，200 mg，674 μmol)及1-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-7，200 mg，85%純度，674 μmol)作為起始材料；製備328 mg標題化合物(97%純度，89%產率)。

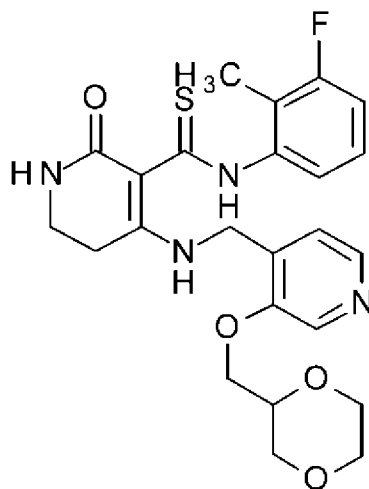
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.047 (14.25), 1.253 (12.85), 2.077 (16.00), 2.162 (14.45), 2.520 (1.87), 2.525 (1.19), 2.742 (1.21), 2.759 (2.44), 2.775 (1.45), 3.147 (0.98), 3.154 (1.11), 3.163 (1.80), 3.170 (1.74), 3.180 (0.98), 3.186 (0.82), 3.297 (1.66), 3.327 (2.92), 3.533 (2.87), 3.561 (2.30), 3.617 (0.55), 3.626 (0.77), 3.646 (1.84), 3.655 (1.96), 3.664 (1.91), 3.689 (2.20), 3.718 (1.12), 3.791 (0.79), 3.802 (0.97), 3.812 (0.78), 3.826 (0.56), 4.147 (0.62), 4.158 (0.66), 4.173 (1.85), 4.184 (1.77), 4.193 (1.88), 4.206 (1.73), 4.220 (0.66), 4.233 (0.60), 4.644 (2.79), 4.659 (2.74), 7.158 (1.13), 7.175 (2.37), 7.200 (1.72), 7.220 (2.58), 7.239 (1.09), 7.298 (1.31), 7.310 (1.39), 7.328 (2.08), 7.332 (2.01), 7.348 (1.56), 7.351 (1.42), 7.689

(1.69), 8.245 (0.80), 8.399 (1.03), 13.621 (0.57), 13.635 (1.07), 14.542 (2.54).

LC-MS (方法6) : Rt = 1.06 min ; MS (ESIpos) : m/z = 531 [M+H]⁺

中間物6-47

4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-*N*-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺



【0284】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-38, 300 mg, 1.07 mmol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 240 mg, 1.07 mmol)作為起始材料；製備156.3 mg標題化合物(93%純度, 71%產率)。

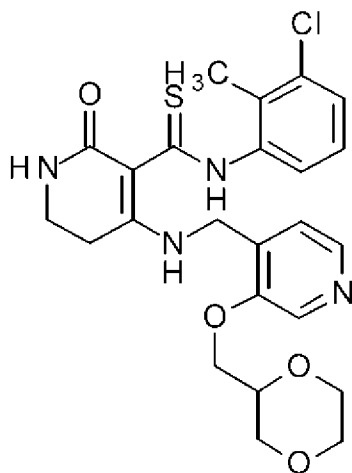
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.000 (0.70), 1.998 (0.55), 2.033 (16.00), 2.038 (15.45), 2.064 (3.23), 2.508 (3.78), 2.513 (2.36), 2.737 (2.61), 2.754 (5.23), 2.771 (2.96), 3.142 (2.39), 3.151 (3.71), 3.158 (3.53), 3.168 (2.07), 3.393 (2.34), 3.418 (3.51), 3.421 (3.41), 3.446 (3.16), 3.461 (1.34), 3.482 (2.56), 3.488 (2.76), 3.506 (1.42), 3.516 (2.71), 3.579 (1.64), 3.585 (1.94), 3.608 (2.49), 3.614

(2.79), 3.641 (5.03), 3.670 (1.97), 3.735 (2.71), 3.744 (2.66), 3.769 (2.09), 3.837 (2.39), 3.844 (2.81), 3.871 (4.35), 3.883 (1.72), 3.890 (1.32), 3.895 (1.57), 3.902 (1.32), 3.907 (1.44), 3.914 (1.14), 3.926 (0.62), 4.108 (0.85), 4.120 (0.95), 4.134 (3.73), 4.145 (6.69), 4.158 (3.48), 4.171 (0.87), 4.184 (0.75), 4.624 (4.75), 4.639 (4.68), 7.028 (1.64), 7.050 (3.46), 7.062 (3.48), 7.073 (2.79), 7.081 (4.60), 7.179 (1.62), 7.198 (2.71), 7.215 (2.51), 7.235 (1.00), 7.333 (1.12), 7.676 (3.41), 8.321 (0.42), 13.651 (2.04), 14.509 (4.80).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.85$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 487$ $[M+H]^+$

中間物6-50

N-(3-氯-2-甲基-苯基)-4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺



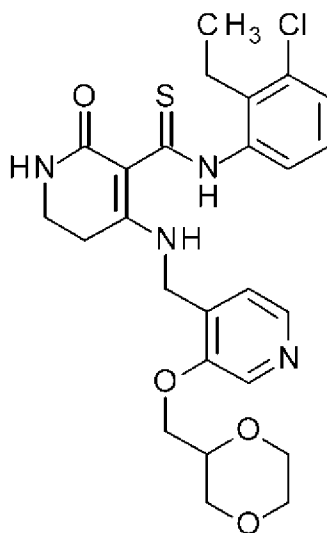
【0285】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-10, 200 mg, 674 μ mol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 151 mg, 674 μ mol)作為起始材料；製備150.0 mg標題化合物(96%純度, 42%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.077 (1.64), 2.162 (16.00), 2.520 (2.60), 2.525 (1.64), 2.751 (1.41), 2.768 (2.82), 2.784 (1.63), 3.156 (1.22), 3.165 (1.94), 3.172 (1.87), 3.404 (1.32), 3.429 (1.94), 3.432 (1.93), 3.457 (1.81), 3.472 (0.72), 3.493 (1.40), 3.500 (1.50), 3.518 (0.79), 3.528 (1.45), 3.591 (0.91), 3.597 (1.05), 3.619 (1.35), 3.626 (1.54), 3.650 (2.14), 3.653 (2.65), 3.660 (0.95), 3.682 (1.04), 3.748 (1.44), 3.756 (1.54), 3.781 (1.16), 3.849 (1.30), 3.855 (1.59), 3.883 (2.54), 3.894 (0.99), 3.901 (0.68), 3.906 (0.89), 3.913 (0.76), 3.918 (0.79), 3.925 (0.62), 3.930 (0.51), 4.118 (0.55), 4.129 (0.59), 4.144 (2.26), 4.155 (4.42), 4.168 (2.30), 4.181 (0.52), 4.194 (0.48), 4.648 (3.19), 4.663 (3.19), 7.159 (1.24), 7.176 (2.55), 7.203 (1.84), 7.222 (2.83), 7.242 (1.22), 7.290 (2.72), 7.302 (2.78), 7.330 (2.22), 7.333 (2.19), 7.349 (1.69), 7.353 (1.54), 7.691 (1.83), 8.233 (4.07), 8.245 (3.96), 8.383 (6.40), 13.623 (0.61), 13.637 (1.14), 14.544 (2.74).

LC-MS (方法6) : R_t = 0.94 min ; MS (ESIpos) : m/z = 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-52

N-(3-氯-2-乙基-苯基)-4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺



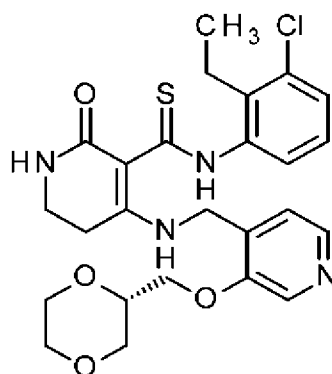
【0286】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-29, 150 mg, 483 μ mol)及1-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-1, 108 mg, 483 μ mol)作為起始材料；藉由使用急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度1-13%)製備150.0 mg標題化合物(90%純度, 54%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 1.01 - 1.11 (m, 4 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.73 - 2.81 (m, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 2 H), 3.39 - 3.54 (m, 3 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 4.09 - 4.23 (m, 2 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 4.57 - 4.71 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 1 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H), 8.21 - 8.26 (m, 1 H), 8.33 - 8.43 (m, 1 H), 13.60 - 13.70 (m, 1 H), 14.59 - 14.67 (m, 1 H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-53

N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-{[(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0287】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-29，210 mg，676 μ mol)及1-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-8，185 mg，90%純度，743 μ mol)作為起始材料；藉由使用急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOH梯度1-15%)製備320.0 mg標題化合物(86%產率)。

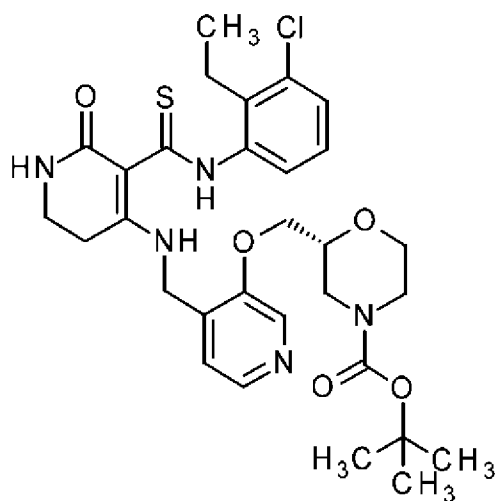
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.036 (8.39), 1.040 (4.03), 1.053 (16.00), 1.059 (9.01), 1.071 (8.71), 1.078 (3.84), 2.066 (0.41), 2.518 (1.19), 2.523 (0.81), 2.577 (0.95), 2.596 (2.98), 2.614 (2.87), 2.632 (0.86), 2.757 (1.69), 2.774 (3.38), 2.790 (1.92), 3.152 (1.31), 3.159 (1.49), 3.169 (2.36), 3.174 (2.23), 3.185 (1.26), 3.403 (1.67), 3.405 (1.77), 3.418 (1.45), 3.423 (4.19), 3.427 (2.48), 3.430 (2.54), 3.435 (4.26), 3.440 (3.60), 3.453 (4.76), 3.457 (2.12), 3.470 (1.96), 3.492 (1.59), 3.498 (1.73), 3.516 (0.85), 3.526 (1.70), 3.589 (1.03), 3.594 (1.21), 3.617 (1.57), 3.623 (1.85), 3.651 (3.24), 3.679 (1.31), 3.745 (1.75), 3.754 (1.70), 3.779 (2.03), 3.847 (1.59), 3.853 (1.84), 3.880 (2.81), 3.893 (1.13), 3.900 (0.84), 3.905 (1.04), 3.912 (0.89), 3.917 (0.95), 3.924 (0.75), 3.929 (0.59), 3.936 (0.44), 4.116 (0.64), 4.127 (0.69), 4.142 (2.65), 4.154 (5.01), 4.167 (2.53), 4.180

(0.60), 4.193 (0.55), 4.343 (2.64), 4.356 (5.10), 4.369 (2.52), 4.647 (3.70), 4.662 (3.66), 7.209 (5.05), 7.211 (4.85), 7.222 (8.23), 7.231 (0.55), 7.293 (2.86), 7.307 (4.24), 7.319 (3.43), 7.331 (1.67), 7.706 (2.31), 8.234 (3.16), 8.246 (3.01), 8.383 (5.19), 13.642 (0.84), 13.657 (1.55), 13.672 (0.72), 14.639 (4.11).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.17$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 517$ $[M+H]^+$

中間物6-55

(2*R*)-2-[(4-[(5-[(3-氯-2-乙基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}胺基)甲基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0288】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-29, 300 mg, 965 μ mol)及(2*R*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-10, 312 mg, 965 μ mol)作為起始材料；藉由使用急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度1-10%)製備476.0 mg標題化合物(95%純度, 76%產率)。

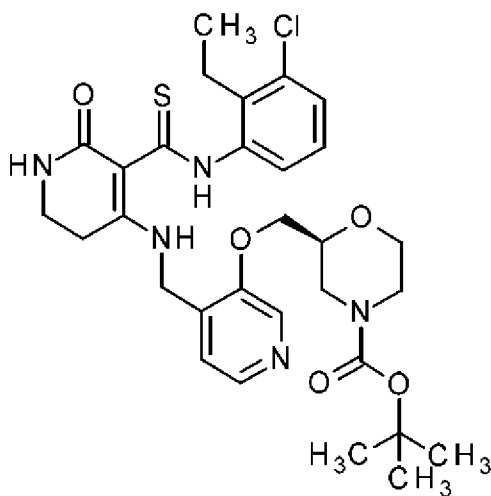
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.036 (1.51), 1.055

(3.57), 1.073 (1.55), 1.393 (16.00), 2.518 (1.71), 2.523 (1.10), 2.590 (1.19), 2.609 (1.16), 2.751 (0.68), 2.769 (1.33), 2.785 (0.84), 3.165 (0.96), 3.171 (0.92), 3.431 (0.55), 3.438 (0.59), 3.729 (0.71), 3.749 (0.48), 3.756 (0.41), 3.835 (0.41), 4.210 (1.81), 4.222 (1.76), 4.646 (1.35), 4.662 (1.35), 5.758 (7.84), 7.202 (2.06), 7.214 (2.99), 7.296 (1.00), 7.304 (1.58), 7.316 (1.60), 7.328 (0.75), 7.703 (0.94), 8.236 (1.90), 8.248 (1.81), 8.398 (2.84), 13.671 (0.64), 14.632 (1.67).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.32 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 616 [M+H]^+$

中間物6-56

(2*S*)-2-[(4-[(5-[(3-氯-2-乙基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0289】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(3-氯-2-乙基苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-29, 300 mg, 965 μmol)及(2*S*)-2-([4-(胺甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物2-5, 312 mg, 965 μmol)作為起始材料；在藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度1-10%)純化之後製得479.0 mg標題化合物

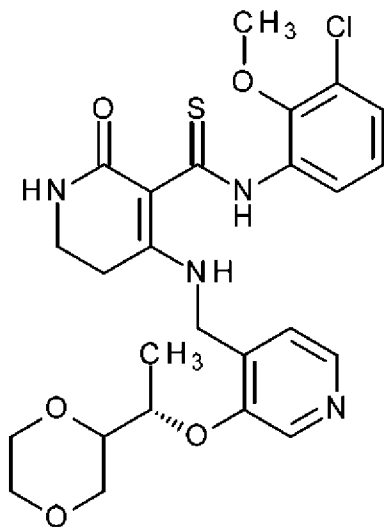
(95%純度，77%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 14.55 - 14.67 (m, 1H), 13.60 - 13.72 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 4H), 5.70 - 5.80 (m, 1H), 5.66 - 5.81 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 2H), 4.12 - 4.27 (m, 2H), 3.80 - 3.99 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 2.70 - 2.99 (m, 4H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 1.30 - 1.46 (m, 9H), 1.01 - 1.12 (m, 3H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.32$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 616$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-57

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-([{3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



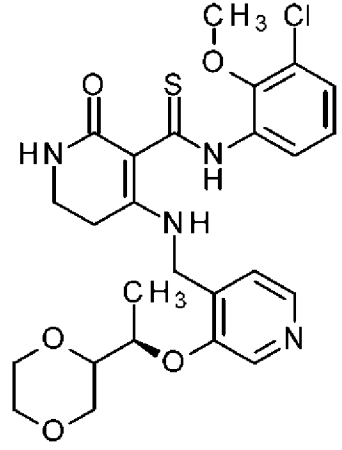
【0290】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1，300 mg，959 μmol)及1-{3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-11，251 mg，1.06 mmol)作為起始材料；製備384 mg呈非對映異構體之混合物形式的標題化合物(99%純度，74%產率)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.064 (0.95), 1.239 (2.82), 1.255 (2.83), 1.279 (2.06), 1.295 (2.09), 2.518 (1.11), 2.523 (0.82), 2.761 (0.76), 2.777 (0.86), 3.141 (0.52), 3.148 (0.60), 3.157 (1.00), 3.164 (0.99), 3.181 (0.43), 3.417 (0.87), 3.443 (0.88), 3.455 (0.44), 3.462 (0.47), 3.470 (0.68), 3.476 (0.41), 3.591 (0.40), 3.597 (0.65), 3.620 (0.88), 3.632 (0.76), 3.639 (0.41), 3.647 (0.54), 3.653 (0.56), 3.672 (0.40), 3.678 (0.44), 3.711 (16.00), 3.732 (0.56), 3.766 (0.89), 3.772 (0.52), 3.794 (0.57), 4.651 (1.27), 4.665 (1.31), 4.682 (0.58), 7.090 (0.70), 7.110 (1.53), 7.131 (0.88), 7.287 (1.67), 7.289 (1.87), 7.300 (1.26), 7.305 (1.12), 7.309 (1.02), 7.314 (0.67), 7.726 (0.98), 7.791 (0.95), 7.794 (0.96), 7.811 (0.90), 7.815 (0.85), 8.198 (1.34), 8.211 (1.99), 8.223 (0.91), 8.416 (1.88), 8.432 (1.35), 13.666 (0.43), 13.675 (0.50), 14.790 (1.61).

LC-MS (方法6) : R_t = 0.96 min及R_t = 0.98 min ; MS (ESIpos) : m/z = 533.2 [M+H]⁺

中間物6-60

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-{{(3-{{(1*R*)-1-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0291】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1, 300 mg, 959 μmol)及1-{3-[(1*R*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}甲胺(中間物2-12, 251 mg, 1.06 mmol)作為起始材料；製備346 mg標題化合物(99%純度, 67%產率)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ [ppm]= 1.278 (5.25), 1.294 (5.21), 2.073 (0.98), 2.331 (0.40), 2.518 (2.02), 2.522 (1.36), 2.673 (0.42), 2.749 (0.74), 2.765 (0.56), 2.775 (0.83), 2.792 (0.42), 3.140 (0.62), 3.147 (0.73), 3.156 (1.17), 3.164 (1.16), 3.417 (0.81), 3.441 (1.16), 3.445 (1.15), 3.469 (1.68), 3.475 (0.85), 3.503 (0.74), 3.570 (0.47), 3.576 (0.55), 3.598 (0.72), 3.604 (0.82), 3.631 (1.87), 3.638 (0.97), 3.646 (0.63), 3.652 (0.78), 3.657 (1.02), 3.663 (0.93), 3.670 (0.52), 3.677 (0.47), 3.710 (16.00), 3.758 (0.87), 3.767 (0.74), 3.790 (0.67), 3.920 (0.78), 3.926 (0.76), 3.949 (0.72), 3.955 (0.66), 4.646 (1.57), 4.653 (1.48), 4.662 (1.63), 4.682 (0.73), 7.092 (1.08), 7.112 (2.33), 7.133 (1.33), 7.287 (1.60), 7.290 (1.60), 7.302 (1.73), 7.306 (1.61), 7.310 (1.69), 7.314 (1.68), 7.725 (1.16), 7.791 (1.23), 7.794 (1.22), 7.811 (1.17), 7.814 (1.08), 8.210 (2.42), 8.222 (2.24), 8.430 (3.36), 13.651 (0.41), 13.665 (0.79), 14.786 (2.12).

LC-MS (方法6) : R_t = 0.96 min ; MS (ESIpos) : m/z = 533 [M+H]⁺

中間物6-62

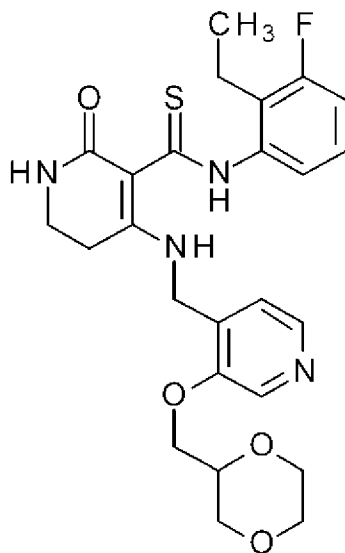
N-(3-氯-2-甲基苯基)-4-{[(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺

(2.34), 7.034 (0.71), 7.055 (1.49), 7.070 (1.47), 7.079 (1.12), 7.089 (1.98), 7.185 (0.72), 7.204 (1.19), 7.221 (1.13), 7.241 (0.44), 7.295 (2.26), 7.306 (2.30), 7.679 (1.46), 8.227 (3.76), 8.239 (3.55), 8.383 (5.45), 13.662 (0.88), 14.516 (2.06).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.62$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 500$ $[M+H]^+$

中間物6-65

4-[[3-{{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基}甲基]胺基]-N-(2-乙基-3-氟苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0293】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(2-乙基-3-氟苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(300 mg , 1.02 mmol)及1-(3-{{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基}甲胺(229 mg , 1.02 mmol)作為起始材料；在蒸發溶劑、過濾及用ACN洗滌固體之後製得218 mg標題化合物(90%純度，38%產率)。

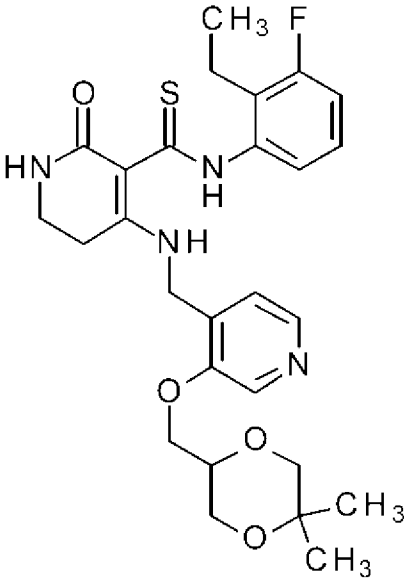
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.057 (1.12), 1.042 (7.32), 1.061 (16.00), 1.080 (7.29), 1.231 (0.88), 1.751 (0.58), 2.074 (6.86), 2.522 (5.66), 2.753 (3.09), 2.770 (6.11), 2.787 (3.52), 3.156

(2.86), 3.166 (4.42), 3.172 (4.30), 3.181 (2.51), 3.402 (2.65), 3.427 (3.92), 3.430 (3.92), 3.455 (3.70), 3.471 (1.62), 3.491 (2.84), 3.498 (3.08), 3.516 (1.51), 3.526 (2.87), 3.589 (1.80), 3.594 (1.99), 3.617 (2.79), 3.623 (3.19), 3.650 (5.74), 3.679 (2.35), 3.745 (3.17), 3.754 (3.06), 3.778 (2.46), 3.846 (2.80), 3.853 (3.24), 3.881 (4.78), 3.893 (1.98), 3.900 (1.58), 3.905 (1.80), 3.911 (1.59), 3.918 (1.69), 3.925 (1.36), 3.936 (0.73), 4.117 (1.01), 4.129 (1.14), 4.143 (4.20), 4.155 (7.71), 4.168 (3.95), 4.181 (1.08), 4.194 (0.91), 4.632 (5.48), 4.646 (5.40), 7.029 (2.23), 7.051 (3.97), 7.074 (2.84), 7.091 (3.92), 7.110 (5.33), 7.191 (2.31), 7.207 (2.86), 7.211 (3.55), 7.228 (3.42), 7.248 (1.35), 7.351 (1.30), 7.701 (4.14), 8.329 (0.48), 8.476 (0.42), 13.662 (1.51), 13.676 (2.76), 13.691 (1.37), 14.588 (6.37).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.92 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 501 [M+H]^+$

中間物6-68

4-[[[(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基]-N-(2-乙基-3-氟苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



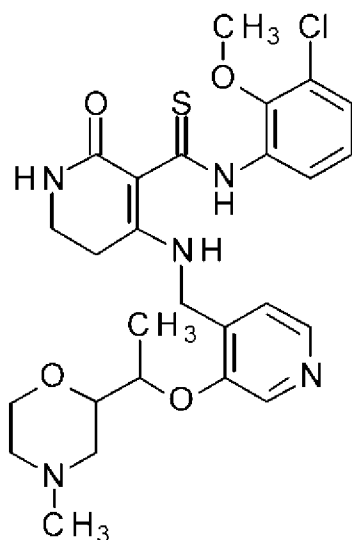
【0294】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(2-乙基-3-氟苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(300 mg, 1.02 mmol)及1-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(257 mg, 1.02 mmol)作為起始材料；在藉由管柱層析純化之後製得360 mg標題化合物(93%純度, 62%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.014 (0.69), 1.044 (16.00), 1.061 (7.08), 1.080 (3.30), 1.172 (0.52), 1.200 (0.60), 1.251 (13.22), 1.987 (0.87), 2.745 (1.36), 2.761 (2.65), 2.779 (1.61), 3.164 (2.11), 3.170 (2.09), 3.295 (1.79), 3.532 (2.73), 3.560 (2.19), 3.615 (0.59), 3.624 (0.79), 3.644 (1.91), 3.653 (2.05), 3.664 (1.79), 3.688 (2.07), 3.718 (1.01), 3.778 (0.45), 3.789 (0.91), 3.801 (1.07), 3.812 (0.86), 3.824 (0.63), 4.145 (0.65), 4.156 (0.71), 4.172 (1.96), 4.182 (1.95), 4.191 (2.02), 4.205 (1.76), 4.218 (0.69), 4.231 (0.59), 4.644 (3.11), 4.658 (3.10), 7.029 (0.86), 7.050 (1.63), 7.074 (1.12), 7.091 (1.71), 7.111 (2.37), 7.189 (0.89), 7.208 (1.52), 7.225 (1.39), 7.245 (0.52), 7.295 (2.40), 7.306 (2.41), 7.700 (1.92), 8.235 (3.11), 8.247 (2.98), 8.389 (5.24), 13.661 (0.71), 13.675 (1.32), 13.688 (0.68), 14.587 (3.04).

LC-MS (方法6) : $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 529$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物6-71

N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-({[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺



【0295】 使用如針對中間物6-41所述之類似方法用N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羥基-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物5-1，300 mg，959 μmol)及1-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲胺(中間物2-71，265 mg，1.06 mmol)作為起始材料；在藉由管柱層析純化之後製得360 mg標題化合物(93%純度，62%產率)。

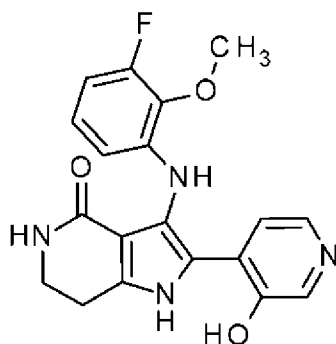
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.014 (0.69), 1.044 (16.00), 1.061 (7.08), 1.080 (3.30), 1.172 (0.52), 1.200 (0.60), 1.251 (13.22), 1.987 (0.87), 2.745 (1.36), 2.761 (2.65), 2.779 (1.61), 3.164 (2.11), 3.170 (2.09), 3.295 (1.79), 3.532 (2.73), 3.560 (2.19), 3.615 (0.59), 3.624 (0.79), 3.644 (1.91), 3.653 (2.05), 3.664 (1.79), 3.688 (2.07), 3.718 (1.01), 3.778 (0.45), 3.789 (0.91), 3.801 (1.07), 3.812 (0.86), 3.824 (0.63), 4.145 (0.65), 4.156 (0.71), 4.172 (1.96), 4.182 (1.95), 4.191 (2.02), 4.205 (1.76), 4.218 (0.69), 4.231 (0.59), 4.644 (3.11), 4.658 (3.10), 7.029 (0.86), 7.050 (1.63), 7.074 (1.12), 7.091 (1.71), 7.111 (2.37), 7.189 (0.89), 7.208 (1.52), 7.225 (1.39), 7.245 (0.52), 7.295 (2.40), 7.306 (2.41), 7.700 (1.92), 8.235 (3.11), 8.247

(2.98), 8.389 (5.24), 13.661 (0.71), 13.675 (1.32), 13.688 (0.68), 14.587 (3.04).

LC-MS (方法6) : $R_t = 1.03$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 529$ $[M+H]^+$

中間物12

3-((3-氟-2-甲氧苯基)胺基)-2-(3-羥基吡啶-4-基)-6,7-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4(5*H*)-酮



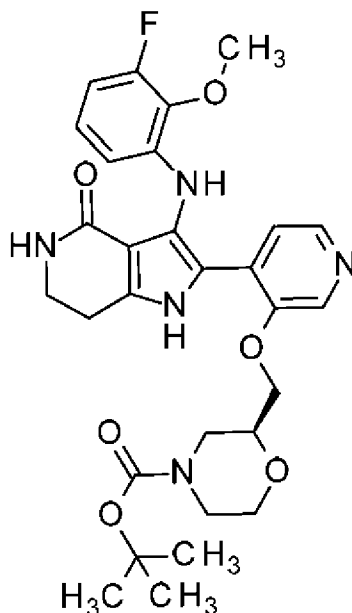
【0296】 向*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-(((3-羥基吡啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-12, 41 g, 101.88 mmol)於MeOH (410 mL)中之懸浮液中添加TFA (0.75 mL, 10.13 mmol), 隨後添加過氧化氫(18 mL, 30%於水中)。將混合物加熱至60°C且攪拌16 h。再添加TFA (6.8 mL, 91.84 mmol)及過氧化氫(1.5 mL, 30%於水中)。將懸浮液在60°C下進一步攪拌3 h。使混合物冷卻至室溫且靜置整夜。將懸浮液與相同地產生之第二批合併。過濾經合併懸浮液且將濾餅用水(250 mL)及MeOH (150 mL)洗滌, 且隨後於MeOH (150 mL)中製成漿液。過濾懸浮液。將濾餅用MeOH (75 mL)洗滌並在真空中乾燥以得到呈黃色固體之標題化合物(25.4 g, 33.8%產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.45$ (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.90 (t, 2H).

LC-MS (方法5) : $R_t = 1.851 \text{ min}$; $m/z = 369.0 (M + H)^+$

中間物22-1

(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0297】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氟-2-甲氧基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}胺基)甲基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-22, 1.43 g, 2.38 mmol)作為起始材料；在藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得572 mg (80%純度, 34%產率)之標題化合物。

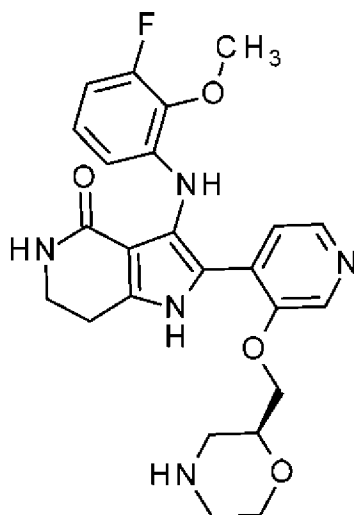
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.035 (0.86), 1.053 (1.99), 1.071 (0.88), 1.380 (0.83), 1.401 (6.79), 1.409 (16.00), 2.518 (1.63), 2.523 (1.18), 2.842 (0.65), 2.859 (1.16), 2.877 (0.76), 3.178 (0.95), 3.301 (0.60), 3.398 (0.50), 3.404 (0.61), 3.415 (0.94), 3.418 (0.82), 3.422 (1.10), 3.435 (0.77), 3.440 (0.72), 3.452 (0.50), 3.553 (0.42), 3.560 (0.43), 3.750 (0.64), 3.760 (0.40), 3.851 (0.50), 3.858

(0.40), 3.873 (0.46), 3.906 (6.63), 3.936 (0.57), 3.939 (0.59), 3.950 (0.46), 4.343 (0.56), 4.356 (0.65), 5.759 (1.09), 5.993 (0.75), 6.013 (0.76), 6.485 (0.50), 6.489 (0.49), 6.492 (0.42), 6.513 (0.45), 6.516 (0.42), 6.627 (0.54), 6.642 (0.52), 7.147 (0.86), 7.280 (1.09), 7.293 (1.13), 7.509 (0.98), 8.025 (1.38), 8.038 (1.27), 8.401 (2.10), 11.020 (0.61).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.12$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 568$ $[M+H]^+$

中間物22-2

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0298】 將(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物22-1, 572 mg, 1.01 mmol)溶解於二氯甲烷(7.2 ml)中並添加TFA (780 μ l, 10 mmol)。在RT下攪拌混合物2 h。將混合物蒸發並藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-20%)純化, 得到352 mg (95%純度, 71%產率)標題化合物。

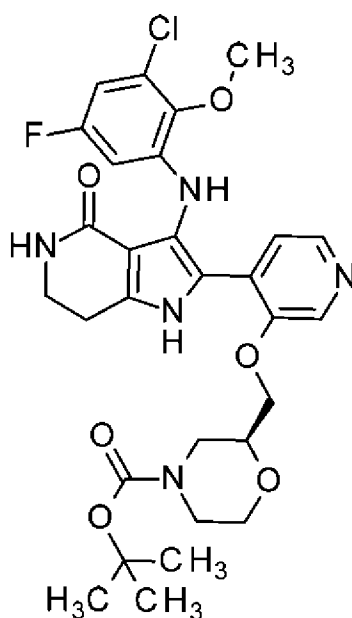
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 2.53 - 2.78 (m, 4H), 2.80

- 2.90 (m, 3H), 3.38 - 3.47 (m, 3H), 3.55 - 3.66 (m, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (s, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.44 - 6.56 (m, 1H), 6.65 (dt, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.84$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 468$ $[M+H]^+$

中間物27-1

(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基)氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0299】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基)甲基]吡啶-3-基)氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-27, 150 mg, 236 μ mol)作為起始材料, 製備73.5 mg (90%純度, 47%產率)標題化合物。

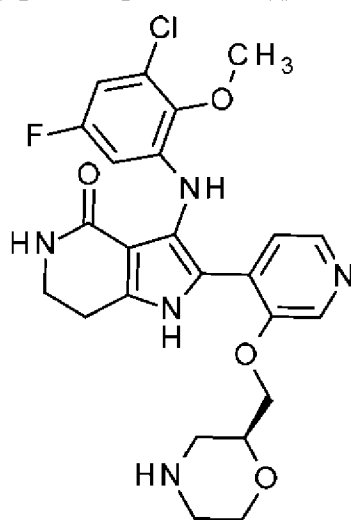
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.52 - 2.53 (m, 2H), 2.70 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (br t, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.46 - 3.61

(m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.93 (br d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.19$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 602$ $[M+H]^+$

中間物27-2

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0300】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(2S)-2-[(4-[3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物27-1, 73.0 mg, 121 μ mol)作為起始材料；在藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-15%)純化之後製得56.3 mg (95%純度, 88%產率)標題化合物。

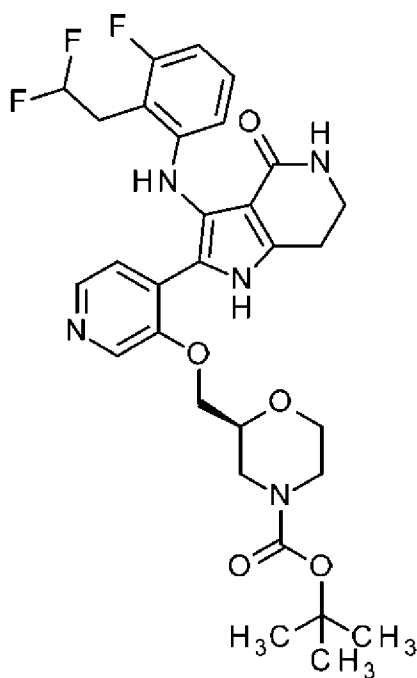
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2.51 - 2.58 (m, 2H), 2.61 - 2.75 (m, 2H), 2.77 - 2.94 (m, 3H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.56 (td, 1H), 3.76 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.09 (d,

1H), 8.43 (s, 1H), 11.22 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.93$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 502$ $[M+H]^+$.

中間物41-1

(2*S*)-2-{[(4-{3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基}吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯



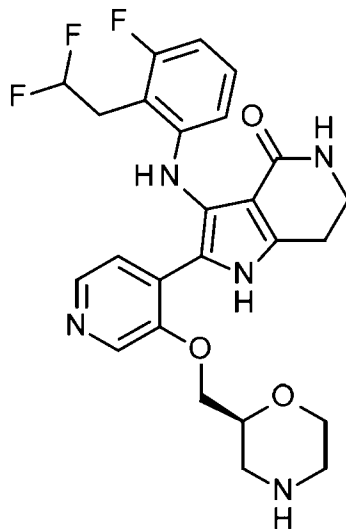
【0301】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*S*)-2-{[(4-{[(5-{[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯基]硫代胺甲醯基}-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)胺基]甲基}吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-41 , 266 mg , 418 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10 , 梯度：0.00-0.50 min 30% B , 0.50-6.00 min 30-70% B)純化之後製得33.0 mg (65%純度 , 9%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.16$ min ; MS (ESI_{neg}) : $m/z = 600$ $[M-H]^-$

中間物41-2

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡

啉-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮

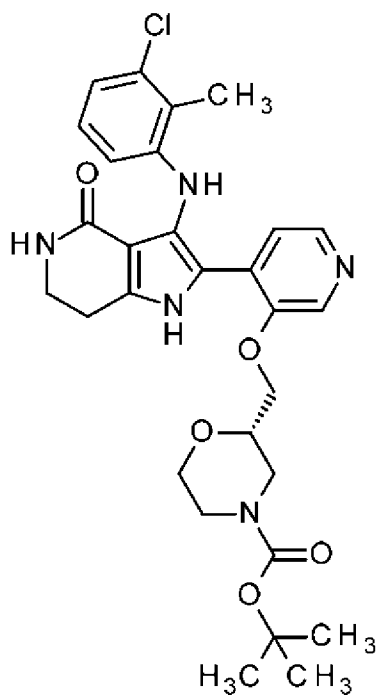


【0302】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-{3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基}吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物41-1，33.0 mg，54.9 μmol)作為起始材料；在藉由急驟層析(胺基相二氧化矽，DCM/EtOH梯度0-10%)純化之後製得22.0 mg (65%純度，52%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2)： $R_t = 0.92$ min；MS (ESI^{neg})： $m/z = 500$ [M-H]⁻

中間物42-1

(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基)氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0303】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[(5-[(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-42，207 mg，344 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法9，梯度：0.00-0.50 min 15% B，0.50-4.65 min 15-44.9% B，4.65 - 5.94 min 44.9% B，5.94 - 7.29 min 44.9 - 55% B)純化之後製得27.8 mg (90%純度，13%產率)標題化合物。

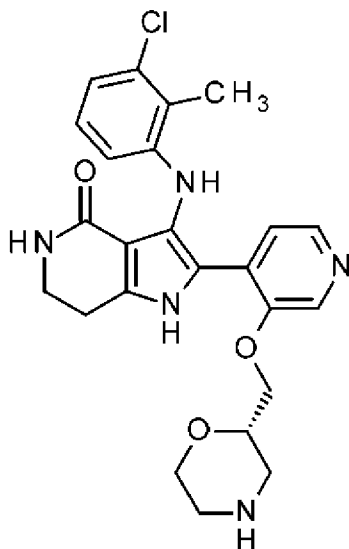
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.414 (16.00), 2.349 (5.99), 2.520 (0.82), 2.525 (0.50), 2.853 (0.68), 2.870 (1.29), 2.887 (0.75), 3.405 (0.49), 3.410 (0.53), 3.422 (0.95), 3.428 (0.93), 3.439 (0.48), 3.445 (0.43), 3.554 (0.43), 3.560 (0.45), 4.294 (0.43), 4.304 (0.45), 6.191 (0.69), 6.195 (0.66), 6.211 (0.71), 6.214 (0.69), 6.719 (0.48), 6.735 (1.31), 6.738 (1.11), 6.747 (0.85), 6.767 (0.82), 7.175 (0.83), 7.232 (0.92), 7.245 (0.92), 7.351 (0.48), 7.998 (1.24), 8.010

(1.16), 8.378 (1.84), 11.016 (0.78).

LC-MS (方法6) : Rt = 0.92 min ; MS (ESIpos) : m/z = 568 [M+H]⁺

中間物42-2

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0304】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物42-1, 30.0 mg, 52.8 μmol)作為起始材料；在經由SCX-2管柱(MeOH洗滌，隨後用1M氨/MeOH溶離)過濾之後製得19.0 mg (92%純度，71%產率)標題化合物。

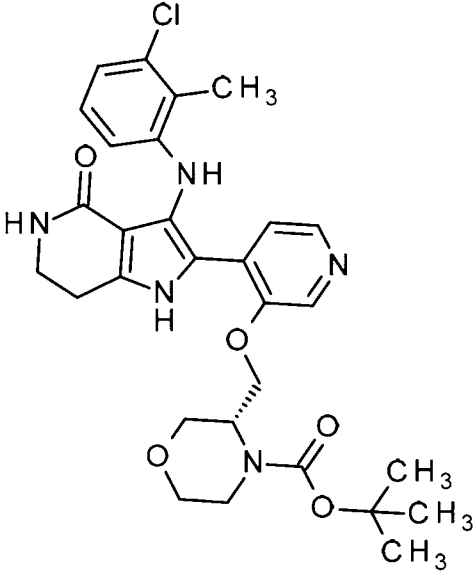
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.235 (1.09), 2.334 (1.58), 2.338 (0.84), 2.362 (16.00), 2.520 (7.24), 2.525 (4.55), 2.545 (1.21), 2.570 (1.33), 2.575 (1.40), 2.601 (1.20), 2.676 (1.83), 2.680 (1.06), 2.705 (1.02), 2.713 (0.99), 2.732 (1.01), 2.740 (0.93), 2.758 (1.50), 2.787 (0.62), 2.846 (1.74), 2.863 (4.52), 2.880 (2.07), 2.894 (1.12), 3.300 (4.30), 3.410 (1.44), 3.416 (1.55), 3.427 (2.54), 3.433

(2.52), 3.445 (1.29), 3.585 (0.65), 3.593 (0.77), 3.612 (1.20), 3.620 (1.22), 3.640 (0.69), 3.646 (0.62), 3.851 (0.59), 3.868 (0.92), 3.875 (0.91), 3.902 (1.40), 3.930 (1.00), 4.073 (1.20), 4.090 (1.18), 4.098 (1.63), 4.116 (1.39), 4.274 (1.41), 4.282 (1.45), 4.299 (1.18), 4.307 (1.08), 5.528 (0.41), 6.196 (1.85), 6.200 (1.81), 6.215 (2.00), 6.219 (1.86), 6.726 (1.04), 6.730 (1.33), 6.746 (3.44), 6.750 (2.92), 6.761 (2.53), 6.780 (2.58), 6.800 (0.88), 7.192 (2.31), 7.231 (3.82), 7.244 (3.92), 7.364 (4.42), 7.980 (4.81), 7.993 (4.51), 8.370 (6.73), 8.397 (0.45), 11.102 (2.40).

LC-MS (方法6) : Rt = 0.52 min ; MS (ESIpos) : m/z = 468 [M+H]⁺

中間物43-1

(3R)-3-[(4-[3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0305】 使用如針對實例1所述之類似方法用(3R)-3-[(4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)硫代胺甲醯基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}胺基)甲基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(180 mg , 299 μmol)作為

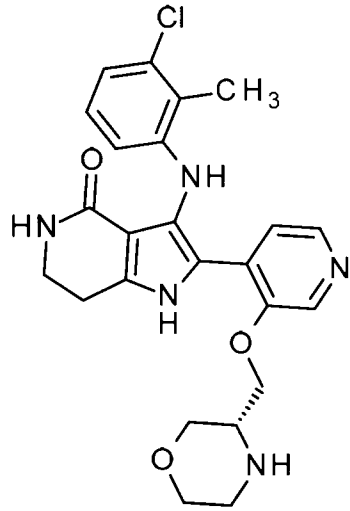
起始材料；在藉由製備型HPLC (方法9，梯度：0.00-0.50 min 15% B，0.50-4.23 min 15-41.9% B，4.23 - 5.60 min 41.9% B，5.60 - 7.37 min 41.9 - 55% B)純化之後製得35.1 mg (90%純度，19%產率)標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.344 (16.00), 2.357 (14.22), 2.520 (2.49), 2.525 (1.70), 2.891 (0.42), 2.923 (1.43), 3.384 (1.03), 3.405 (2.12), 3.412 (2.73), 3.417 (2.74), 3.435 (1.48), 3.555 (0.76), 3.577 (0.85), 3.680 (1.24), 3.709 (1.06), 3.840 (1.02), 3.860 (0.92), 3.952 (1.42), 3.982 (1.23), 4.301 (0.62), 6.161 (1.64), 6.165 (1.44), 6.179 (1.77), 6.184 (1.67), 6.725 (0.94), 6.740 (3.11), 6.745 (3.77), 6.765 (1.40), 6.785 (0.46), 7.187 (1.94), 7.309 (2.75), 7.322 (2.75), 7.351 (4.78), 7.971 (1.97), 7.983 (1.88), 8.445 (5.01), 11.063 (1.60).

LC-MS (方法6)：R_t = 0.92 min；MS (ESIpos)：m/z = 568 [M+H]⁺

中間物43-2

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{{(3*R*)-嗎啉-3-基}甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0306】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(3*R*)-3-[(4-[3-

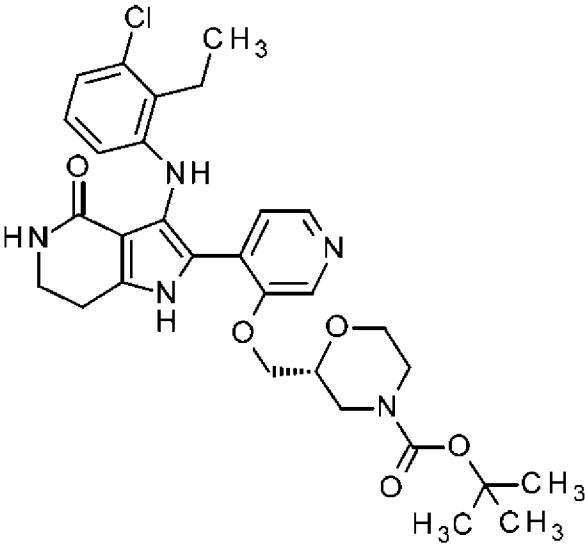
(3-氯-2-甲基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物43-1, 30.0 mg, 52.8 μ mol)作為起始材料；在經由SCX-2管柱(MeOH洗滌, 隨後用1M氨/MeOH溶離)過濾之後製得25.3 mg (97%純度, 99%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.235 (0.47), 2.334 (1.10), 2.338 (0.53), 2.367 (16.00), 2.383 (0.45), 2.520 (5.15), 2.525 (3.36), 2.676 (1.09), 2.680 (0.50), 2.825 (1.81), 2.842 (3.79), 2.860 (2.41), 2.888 (0.56), 2.945 (0.90), 2.976 (0.54), 3.155 (0.67), 3.371 (1.08), 3.398 (1.36), 3.416 (2.04), 3.426 (3.16), 3.433 (2.75), 3.444 (2.06), 3.450 (1.95), 3.471 (0.57), 3.720 (1.01), 3.747 (0.86), 3.794 (1.03), 3.816 (0.90), 4.192 (0.59), 4.208 (0.66), 4.218 (1.25), 4.232 (1.21), 4.252 (1.38), 4.261 (1.46), 4.277 (0.69), 4.286 (0.59), 6.222 (1.82), 6.225 (1.83), 6.241 (1.98), 6.245 (1.89), 6.731 (1.15), 6.735 (1.43), 6.751 (3.26), 6.754 (2.74), 6.769 (2.24), 6.790 (2.51), 6.809 (0.87), 7.172 (2.36), 7.217 (2.75), 7.230 (2.77), 7.391 (4.55), 7.941 (1.75), 7.953 (1.66), 8.359 (2.93), 12.612 (0.40).

LC-MS (方法6): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物55-1

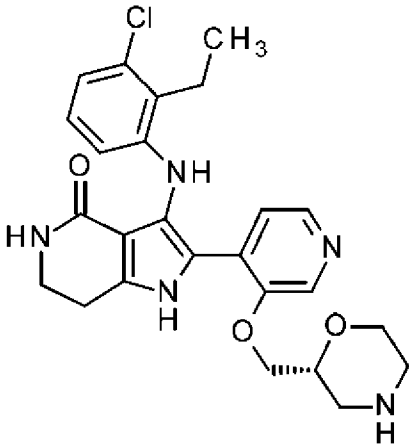
(2*R*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



【0307】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*R*)-2-[(4-[(5-[(3-氯-2-乙基苯基)硫代胺甲鹽基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]胺基)甲基]吡啶-3-基]氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-55，473 mg，768 μmol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 10% B，0.50-11.05 min 10-34.4% B，11.05-12.46 min 34.4% B，12.46-24.12 min 34.4-60% B)接著急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOH梯度0-12%)純化之後製得57.0 mg (95%純度，12%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2)：R_t = 1.26 min；MS (ESIpos)：m/z = 582 [M+H]⁺
中間物55-2

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



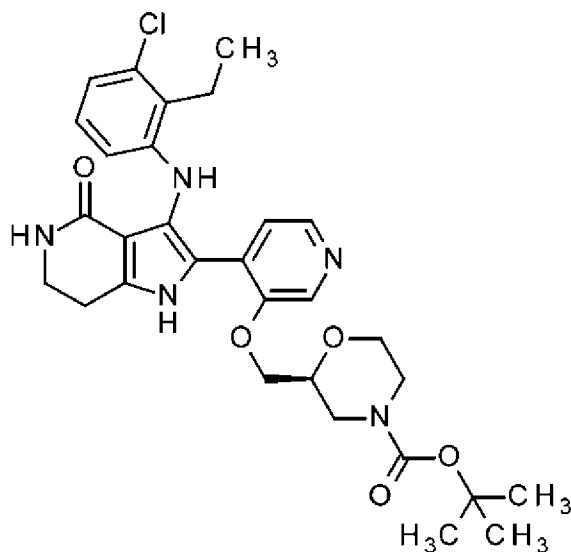
【0308】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(2*R*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物55-1, 70.4 mg, 121 μ mol)作為起始材料；在藉由急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH+三乙胺梯度1-40%)純化之後製得58.0 mg (95%純度, 95%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 10.96 - 11.17 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 - 8.02 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.65 - 6.86 (m, 2H), 6.15 - 6.24 (m, 1H), 6.12 - 6.31 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 4.06 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.96 (m, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 2.69 - 2.96 (m, 7H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.19 - 1.27 (m, 6H).

LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min; MS (ESI $^-$): m/z = 480 [M- H] $^-$

中間物56-1

(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯



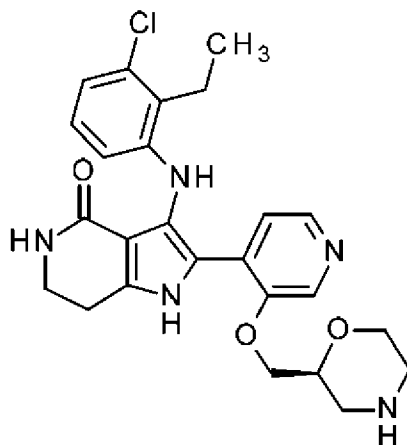
【0309】 使用如針對實例1所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[3-(3-

氯-2-乙基苯基)硫代胺甲鹽基]-6-側氧基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}胺基)甲基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物6-56, 476 mg, 772 μmol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 20% B, 0.50-12.99 min 20-40% B, 12.99-15.46 min 40% B, 15.46-24.12 min 40-55% B)接著急驟層析(二氧化矽, DCM/EtOH梯度0-12%)純化之後製得68.0 mg (95%純度, 14%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.26$ min; MS (ESIpos): $m/z = 582$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物56-2

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0310】 使用如針對中間物22-2所述之類似方法用(2*S*)-2-[(4-[3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(中間物56-1, 70.4 mg, 121 μmol)作為起始材料；在藉由急驟層析(胺基相二氧化矽, DCM/EtOH梯度1-35%)純化之後製得46.9 mg (95%純度, 78%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 11.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.68 - 6.84 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 3.82 - 3.96 (m, 2H),

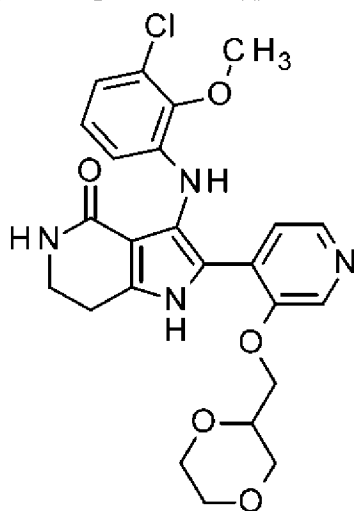
3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.39 - 3.48 (m, 2H), 2.82 - 2.94 (m, 5H), 2.64 - 2.79 (m, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 1.23 (t, 3H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.99$ min ; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 480$ [M-H]⁻

實例

實例1

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0311】 向N-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物 6-1, 140 mg, 240 μ mol)於MeOH (2.7 ml)中之懸浮液中添加TFA (42 μ l, 540 μ mol), 隨後添加過氧化氫水溶液(94 μ l, 35%純度, 1.08 mmol)且在50°C下加熱混合物17 h。使反應混合物冷卻至RT且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化, 得到70 mg標題化合物(51%產率)。

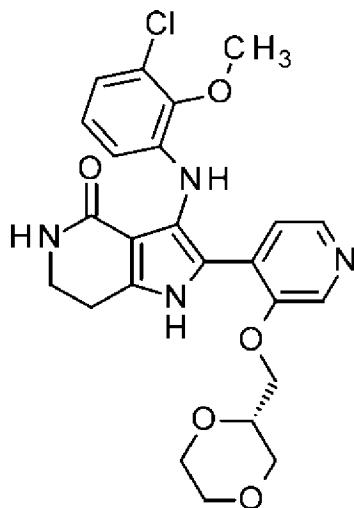
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 3.70 - 3.90 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.92 - 4.08 (m, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.16 (br s, 1H),

7.28 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.98$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 485$ $[M+H]^+$

實例2

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0312】 藉由製備型對掌性HPLC，將來自實例1之標題化合物(140 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，27 mg， $R_t = 14.0$ -17.0 min)及對映異構體2 (25 mg， $R_t = 20.0$ 至24.8 min，參見實例3)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：Labomatic HD5000，Labocord-5000；Gilson GX-241，Labcol Vario 4000；管柱：Cellulose SB 5 μ ，250×30 mm；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：2-丙醇；等度：50% A+50% B；流速50 ml/min；UV：254 nm。

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Cellulose SB 3 μ ，100×4.6 mm；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：2-丙醇；等度：50% A+50% B，流速1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 4.49$ min

旋光度： $[\alpha]_D = 1.7^\circ \pm 0.98^\circ$ ($c = 3.6$ mg/2 ml，甲醇)

【0313】對映選擇性合成確認標題化合物呈3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮形式。類似於實例1使用N-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-{[(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基]甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-2，1.23 g，2.36 mmol)作為起始物質，隨後用製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 15% B，0.50-6.00 min 15-55% B)來製備872 mg (95%純度，72%產率)標題化合物。

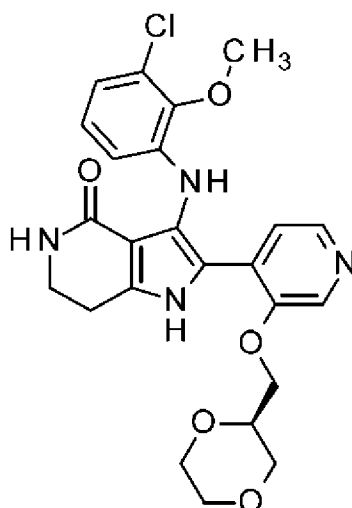
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.86 (t, 2H), 3.38 - 3.47 (m, 3H), 3.53 (td, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.12 - 6.17 (quin, 1H), 6.66 - 6.71 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

分析型對掌性HPLC： $R_t = 4.46$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -12.5^\circ \pm 0.52^\circ$ ($c = 5.6$ mg/ml，氯仿)

實例3

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0314】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例1。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例2)分離對映異構體得到25 mg標題化合物(R_t = 20.0至24.8 min)。

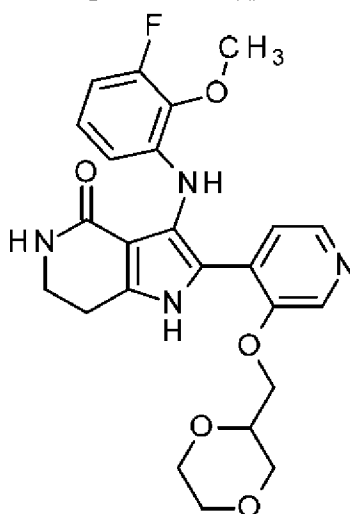
分析型對掌性HPLC (方法參見實例2)： R_t = 6.56 min

旋光度： $[\alpha]_D = -3.0^\circ \pm 1.03^\circ$ ($c = 3.2$ mg/2 ml，甲醇)

旋光度： $[\alpha]_D = 22.8^\circ \pm 6.1^\circ$ ($c = 6.3$ mg/ml，氯仿)

實例4

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0315】 以類似於實例1之方式使用4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮]

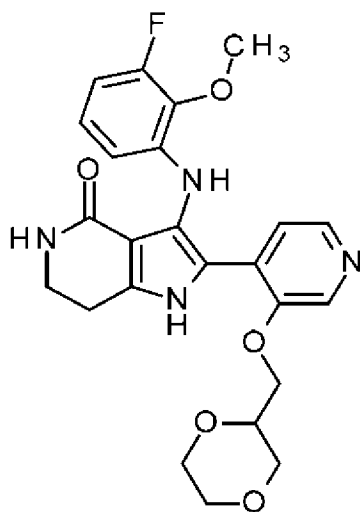
基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-*N*-(3-氟-2-甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-4, 120 mg, 239 μ mol)在加熱25小時及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得25.7 mg標題化合物(21%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 3.66 - 3.89 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.45 - 6.54 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例5

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0316】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例4之標題化合物(26 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 11 mg, $R_t = 8.2$ 至9.1 min, 10%產率)及對映異構體2 (12 mg, $R_t = 9.7$ 至10.7 min, 參見實例6)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：Labomatic HD5000，Labocord-5000；Gilson GX-241，Labcol Vario 4000；管柱：Cellulose SB 5 μ ，250×30 mm；溶離劑A：MTBE + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙腈；梯度：20 min內2-60% B；流速50 ml/min；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

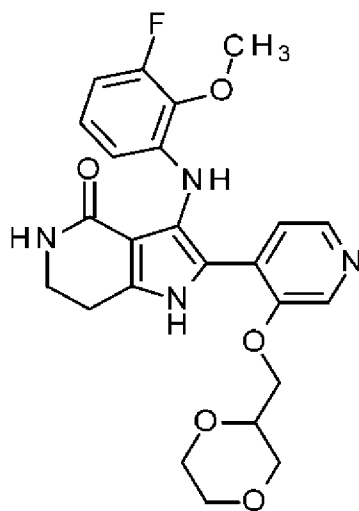
儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Cellulose SB 3 μ ，100×4.6 mm；溶離劑A：MTBE + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙腈；梯度：7 min內2-60% B，流速1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 4.34$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -0.5^\circ \pm 0.87^\circ$ ($c = 7.5$ mg/2 ml，甲醇)

實例6

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



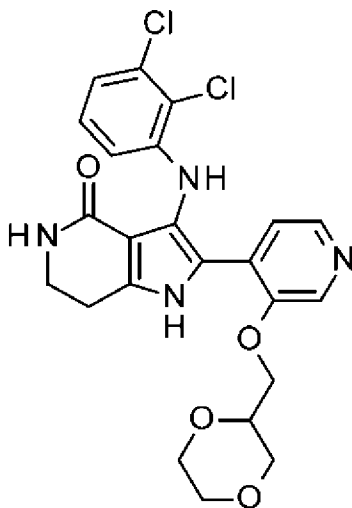
【0317】關於外消旋標題化合物之製備，參見實例4。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例5)分離對映異構體得到12 mg標題化合物($R_t = 9.7$ 至10.7 min，11%產率)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例5) : $R_t = 5.11 \text{ min}$

旋光度 : $[\alpha]_D = -0.1^\circ \pm 0.89^\circ$ ($c = 6.3 \text{ mg/3ml}$, 甲醇)

實例7

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-
1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



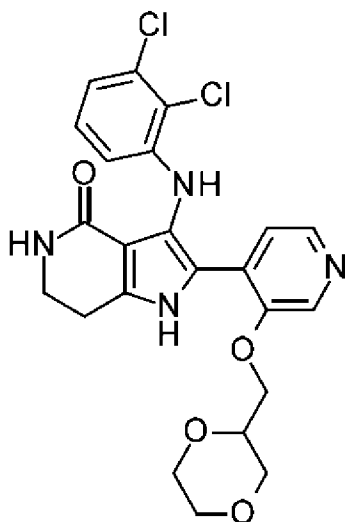
【0318】 以類似於實例1之方式使用*N*-(2,3-二氯苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-7, 110 mg, 210 μmol)在加熱25小時及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度 : 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B) 純化之後製得34.6 mg標題化合物(32%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2.86 (br t, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.88 (m, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 1H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.83 - 6.91 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 489$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

實施8

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0319】將來自實例7之標題化合物(27 mg)藉由製備型對掌性HPLC分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，10 mg)及對映異構體2 (12 mg，參見實例9)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：Labomatic HD5000，Labocord-5000；Gilson GX-241，Labcol Vario 4000；管柱：Cellulose SB 5 μ ，250×30 mm；溶離劑A：MTBE + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙腈；梯度：20 min內2-60% B；流速50 ml/min；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

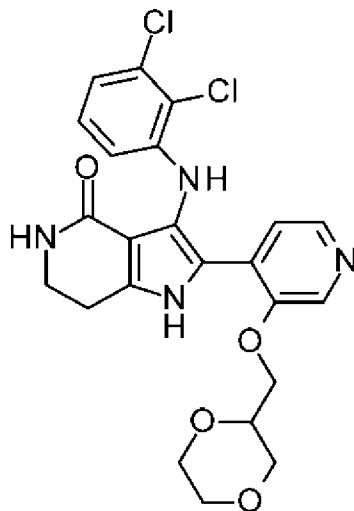
儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Cellulose SB 3 μ ，100×4.6 mm；溶離劑A：MTBE + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙腈；梯度：7 min內2-60% B，流速1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 5.11$ min

旋光度： $[\alpha]_D = 1.4^\circ \pm 0.69^\circ$ (c = 5.8 mg/2 ml，甲醇)

實例9

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



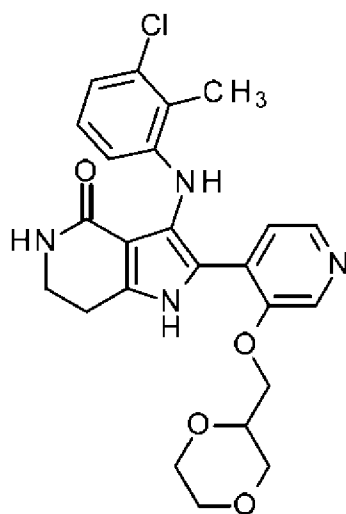
【0320】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例7。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例8)分離對映異構體得到12 mg標題化合物。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例8)： $R_t = 6.74 \text{ min}$

旋光度： $[\alpha]_D = -14.9^\circ \pm 3.16^\circ$ ($c = 5.6 \text{ mg/ml}$ ，甲醇)

實例10

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



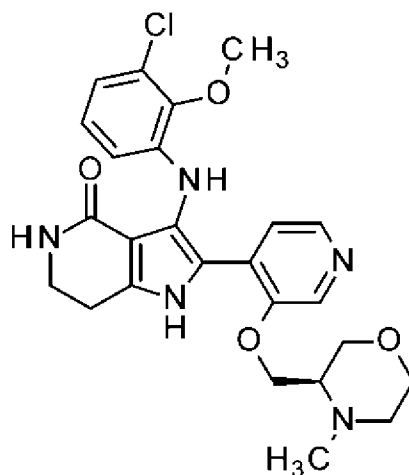
【0321】以類似於實例1之方式使用*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-10, 180 mg, 358 μ mol)在加熱25小時及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得12.1 mg標題化合物(7%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 2.86 (br t, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 3H), 3.55 (br dd, 1H), 3.67 - 3.85 (m, 3H), 3.89 (br d, 1H), 4.01 (br dd, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.71 - 6.80 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例11

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基)吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0322】以類似於實例1之方式使用*N*-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-[(3-[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-11, 82 mg, 139 μ mol)在加熱17小時及

藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得11 mg標題化合物(15%產率)。

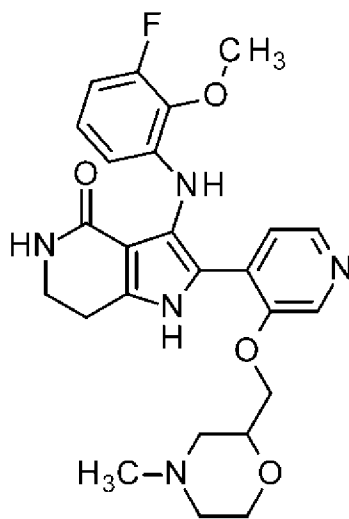
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 11.51 - 12.57 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.71 (br d, 2H), 6.15 (dd, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.85 (br s, 1H), 3.60 (br d, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.74 - 2.96 (m, 3H), 2.22 - 2.43 (m, 2H).

LC-MS (方法6): $R_t = 0.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 498.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

旋光度: $[\alpha]_D = -82.0^\circ \pm 0.41^\circ$ ($c = 5.8$ mg/ml, 甲醇)

實例12

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0323】 將3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-羥基吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物12, 150 mg, 407 μmol)溶解於二噁烷(4.8 ml)中。用氫氣使反應混合物脫氣。隨後添加(三丁基膦烷)乙腈(384 μl , 1.5 mmol, CAS 157141-27-0)及(4-甲基嗎啉-2-基)甲醇(CAS

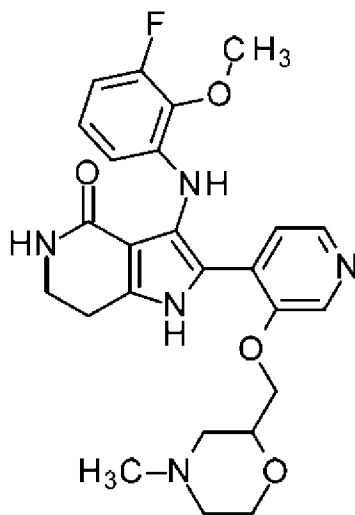
40987-46-0, 80.0 mg, 610 μ mol)且將混合物在50°C下攪拌30 h。將混合物在減壓下濃縮且添加飽和碳酸氫鈉溶液。將混合物用DCM萃取。將有機相經拒水過濾器過濾，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 1% B, 0.50 - 27.40 min 1-50% B)純化得到16.2 mg 標題化合物(8%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.50 (ddd, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.88 - 4.00 (m, 5H), 3.67 (td, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.66 - 2.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (td, 1H), 1.91 (t, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 482.3 [M+H] $^+$

實例13

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0324】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例12之標題化合物(19 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 6 mg, 在 R_t = 6.7

至8.7 min，3%產率)及對映異構體2 (7 mg， R_t = 8.9至11.9 min，參見實例14)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，250×20；溶離劑A：乙腈+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：93% A + 7% B；流速20 ml/min；溫度：25°C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

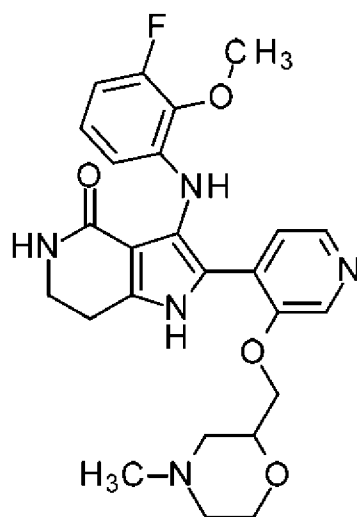
儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，100×4.6；溶離劑A：乙醇+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90% A + 10% B，流速1.4 ml/min；溫度：25°C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： R_t = 2.91 min

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.89 - 3.99 (m, 5H), 3.67 (td, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 - 2.16 (m, 1H), 1.91 (t, 1H).

實例14

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



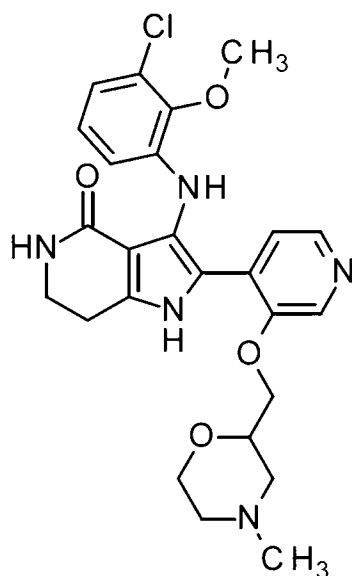
【0325】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例12。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例13)分離對映異構體得到7 mg標題化合物(R_t = 8.9至11.9 min，3%產率)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例13)： R_t = 3.70 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.59 - 6.70 (m, 1H), 6.50 (br t, 1H), 6.01 (br d, 1H), 4.34 (br dd, 1H), 4.15 (br dd, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 5H), 3.60 - 3.74 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 2.85 (br t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.63 - 2.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 1.91 (br t, 1H).

實例15

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



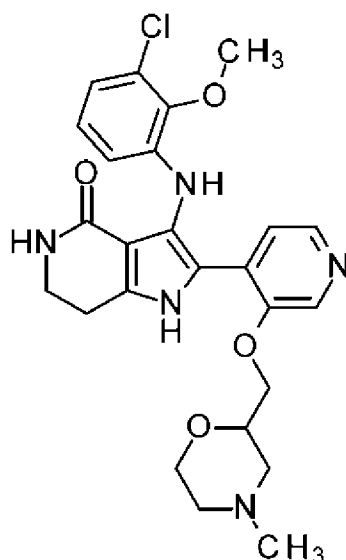
【0326】以類似於實例1之方式使用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-15, 74.0 mg, 139 μ mol)在加熱18小時及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得24.1 mg (90%純度, 31%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.86 - 1.95 (t, 1H), 2.00 - 2.09 (td, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.66 (br d, 1H), 2.73 - 2.81 (br d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.61 - 3.73 (td, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 - 4.02 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例16

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0327】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例15之標題化合物(24.1 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，8 mg， R_t = 17.4至21.8，11%產率)及對映異構體2 (7 mg， R_t = 12.5至14.5 min，參見實例17)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralpak IF 5 μ ，250×30；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；等度：50% A+50% B；流速：40 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralpak IF 3 μ ，100×4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：50% A+50% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

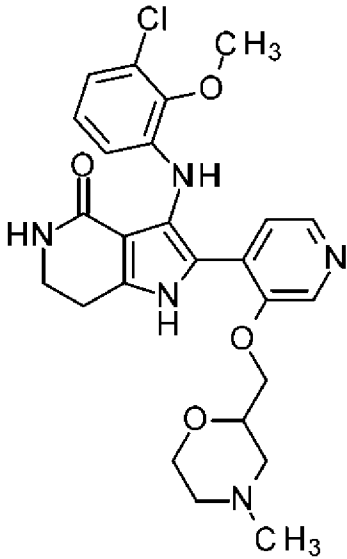
Analytical chiral HPLC： R_t = 4.55 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.232 (1.95), 1.259 (0.49), 1.888 (0.59), 1.914 (1.04), 1.941 (0.65), 2.016 (0.40), 2.037

(0.73), 2.045 (0.70), 2.065 (0.49), 2.206 (9.36), 2.327 (0.42), 2.518 (1.60), 2.523 (1.15), 2.540 (16.00), 2.646 (0.75), 2.670 (0.96), 2.673 (0.98), 2.758 (0.81), 2.787 (0.77), 2.841 (1.13), 2.858 (2.36), 2.876 (1.27), 3.405 (0.89), 3.410 (0.98), 3.422 (1.69), 3.428 (1.67), 3.439 (0.85), 3.445 (0.77), 3.638 (0.41), 3.644 (0.49), 3.666 (0.89), 3.672 (0.89), 3.694 (0.54), 3.700 (0.52), 3.883 (15.90), 3.933 (0.86), 3.952 (0.89), 3.960 (1.15), 3.976 (0.47), 3.983 (0.40), 4.137 (0.82), 4.154 (0.74), 4.163 (1.02), 4.179 (0.84), 4.315 (0.97), 4.324 (1.01), 4.341 (0.80), 4.349 (0.72), 6.139 (1.35), 6.151 (2.23), 6.163 (1.38), 6.681 (4.49), 6.692 (3.40), 6.694 (3.35), 7.163 (1.58), 7.274 (1.81), 7.287 (1.83), 7.533 (3.41), 8.021 (1.20), 8.034 (1.14), 8.402 (1.87), 11.066 (1.70).

實例17

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



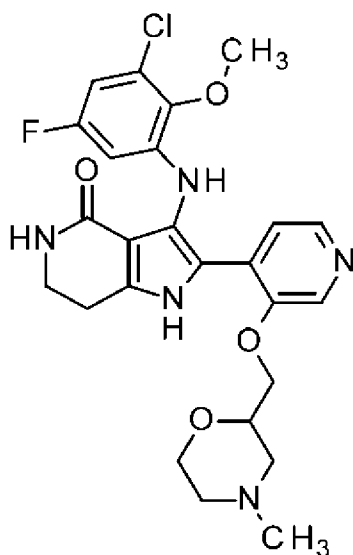
【0328】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例15。藉由製備型

對掌性HPLC (方法參見實例16)分離對映異構體得到7 mg標題化合物(R_t = 12.5至14.5 min)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例16)： R_t = 2.93 min

實例18

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0329】 使用如針對實例1所述之類似方法*N*-(3-氯-5-氟-2-甲氧基)-4-[(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳酸鹽胺(中間物6-18, 166 mg, 302 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度：0.00 - 0.50 min 15% B, 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化之後製得13.0 mg (95%純度, 8%產率)標題化合物。

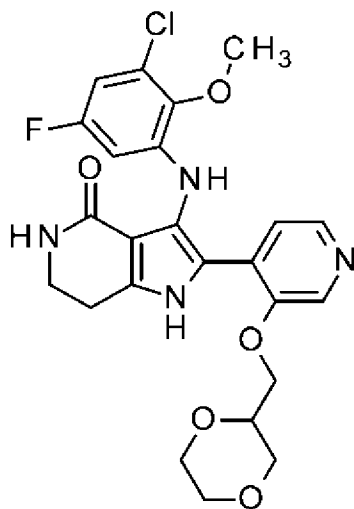
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.88 (t, 1H), 1.93 - 2.05 (dt, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (d, 1H), 2.70 - 2.77 (d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.56 - 3.68 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (br d, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s,

1H), 7.33 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.00$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 516$ [M+H]⁺

實例19

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



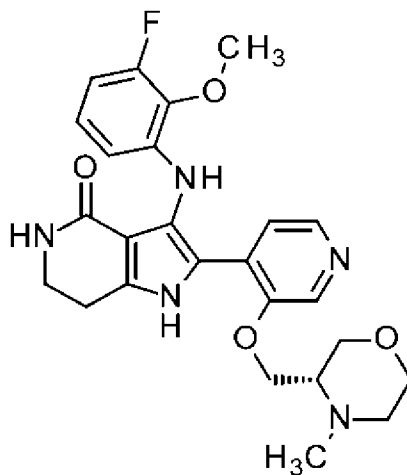
【0330】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-19, 160 mg, 298 μmol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 15% B, 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化之後製得3.90 mg (90%純度, 2%產率)標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 3H), 3.47 - 3.61 (m, 1H), 3.62 - 3.77 (m, 3H), 3.77 - 3.87 (m, 6H), 3.94 - 4.01 (m, 1H), 4.07 - 4.20 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.60 - 7.66 (d, 1H), 8.11 (br d, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.01$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 503$ [M+H]⁺

實例20

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0331】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氟-2-甲氧基)-4-{[(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-20, 102 mg, 197 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 10% B, 0.50 - 6.00 min 10 - 50% B)純化之後製得27.9 mg (90%純度, 26%產率)標題化合物。

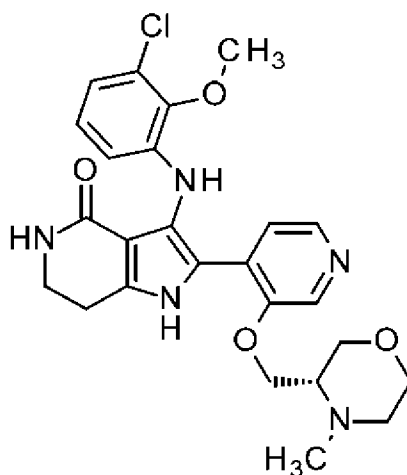
LC-MS (方法6): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 482$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.274 (13.29), 2.304 (1.76), 2.318 (0.55), 2.404 (0.46), 2.426 (0.88), 2.434 (0.91), 2.449 (0.43), 2.454 (0.88), 2.458 (1.03), 2.463 (1.43), 2.468 (1.37), 2.473 (1.55), 2.518 (5.99), 2.523 (4.32), 2.775 (0.40), 2.798 (0.70), 2.815 (1.49), 2.822 (0.88), 2.832 (0.91), 2.841 (1.16), 2.858 (0.79), 2.908 (1.13), 2.938 (1.00), 3.294 (0.43), 3.406 (0.64), 3.423 (1.46), 3.429 (1.19), 3.438 (1.37), 3.453 (0.58), 3.459 (0.55), 3.546 (1.13), 3.573

(1.76), 3.589 (1.13), 3.594 (1.22), 3.600 (1.28), 3.618 (0.61), 3.816 (0.94), 3.840 (1.83), 3.847 (1.95), 3.868 (1.06), 3.875 (0.97), 3.938 (16.00), 3.951 (2.07), 4.374 (1.67), 4.386 (2.71), 4.414 (0.46), 6.011 (1.89), 6.031 (1.89), 6.514 (1.03), 6.518 (0.97), 6.535 (1.28), 6.539 (1.34), 6.541 (1.19), 6.545 (0.94), 6.562 (1.19), 6.565 (1.06), 6.655 (0.97), 6.670 (1.03), 6.675 (1.70), 6.691 (1.55), 6.696 (0.82), 6.711 (0.67), 7.176 (2.07), 7.310 (3.71), 7.323 (3.68), 7.514 (0.43), 7.527 (0.52), 7.533 (0.58), 7.601 (4.56), 7.977 (5.29), 7.990 (4.50), 8.067 (0.61), 8.080 (0.55), 8.358 (6.27), 8.439 (0.73), 12.011 (2.13).

實例21

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0332】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧基)-4-{[(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-21, 99.5 mg, 187 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 10% B, 0.50 - 6.00 min 10 - 50% B)純化之後製得4.70 mg (98%純度, 5%產率)

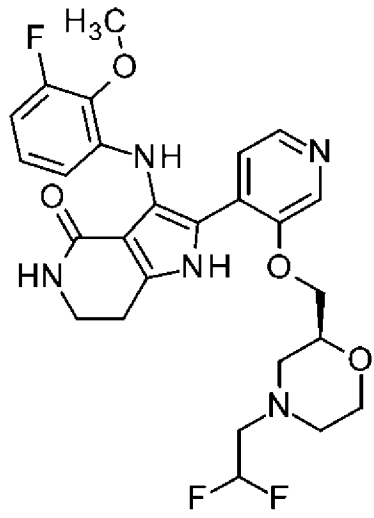
標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.232 (0.45), 2.276 (9.36), 2.426 (0.63), 2.434 (0.67), 2.456 (0.51), 2.464 (0.76), 2.472 (0.79), 2.518 (1.95), 2.523 (1.26), 2.539 (9.95), 2.806 (0.54), 2.823 (1.37), 2.841 (1.19), 2.860 (0.60), 2.910 (0.85), 2.940 (0.76), 3.408 (0.49), 3.425 (1.12), 3.431 (0.95), 3.441 (1.04), 3.454 (0.49), 3.460 (0.44), 3.544 (0.71), 3.572 (1.31), 3.588 (0.84), 3.594 (0.92), 3.599 (0.96), 3.617 (0.47), 3.817 (0.72), 3.841 (1.23), 3.847 (1.34), 3.868 (0.69), 3.875 (0.63), 3.912 (16.00), 3.924 (0.49), 4.376 (1.24), 4.387 (2.11), 6.151 (1.35), 6.162 (2.22), 6.175 (1.39), 6.718 (3.50), 6.720 (3.93), 6.731 (4.23), 7.179 (1.54), 7.299 (2.18), 7.312 (2.21), 7.614 (3.34), 7.983 (1.76), 7.995 (1.68), 8.362 (2.68), 12.027 (1.61).

LC-MS (方法6) : Rt = 0.54 min ; MS (ESIpos) : m/z = 498 [M+H]⁺

實例22

2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0333】 將3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基

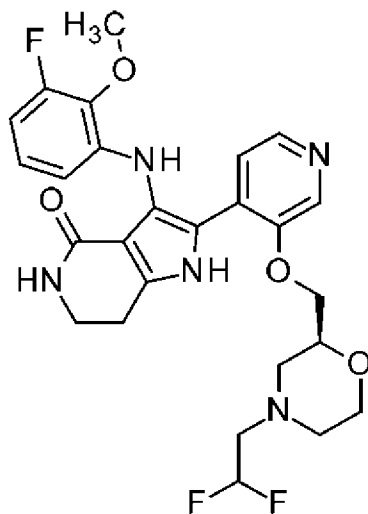
基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(中間物22, 50.0 mg, 107 μ mol)溶解DMF (1.6 ml)中, 添加三乙胺(89 μ l, 640 μ mol)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(64 μ l, 480 μ mol)且在RT下攪拌混合物1 h。將混合物藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 15% B, 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化得到11.3 mg (90%純度, 18%產率)目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 2.24 (t, 1H), 2.34 - 2.40 (dd, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.78 - 2.81 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.85 - 2.90 (t, 2H), 2.90 - 2.97 (d, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H), 3.89 - 3.92 (s, 3H), 3.92 - 4.03 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.97 - 6.02 (d, 1H), 6.02 - 6.34 (tt, 1H), 6.47 - 6.54 (m, 1H), 6.64 (td, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例23

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0334】 使用如針對實例22所述之類似方法用3-(3-氟-2-甲氧基苯

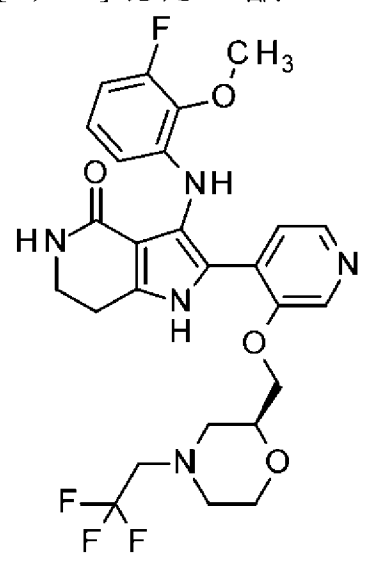
胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物22, 35.0 mg, 74.9 μ mol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(CAS 6226 -25-1, 16 μ l, 110 μ mol)作為起始材料；在製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 6.00 min 30 - 70% B)之後製得11.9 mg (95%純度, 27%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.231 (0.47), 1.264 (0.47), 2.326 (2.22), 2.331 (1.58), 2.359 (0.93), 2.387 (1.69), 2.414 (1.15), 2.518 (7.61), 2.522 (5.31), 2.668 (2.30), 2.673 (1.58), 2.805 (1.18), 2.836 (2.55), 2.853 (3.44), 2.870 (1.79), 2.936 (1.26), 2.964 (1.11), 3.196 (0.54), 3.205 (0.61), 3.221 (1.54), 3.230 (1.58), 3.247 (1.51), 3.255 (1.47), 3.271 (0.61), 3.281 (0.54), 3.400 (1.26), 3.406 (1.33), 3.417 (2.37), 3.423 (2.26), 3.434 (1.15), 3.440 (1.08), 3.654 (0.54), 3.660 (0.65), 3.674 (0.72), 3.683 (1.18), 3.688 (1.15), 3.711 (0.68), 3.912 (16.00), 3.934 (1.11), 3.966 (1.11), 3.983 (0.72), 3.999 (0.75), 4.008 (0.65), 4.157 (1.04), 4.174 (1.00), 4.183 (1.51), 4.199 (1.22), 4.277 (1.40), 4.286 (1.36), 4.303 (1.04), 4.312 (0.86), 5.989 (1.94), 6.010 (1.97), 6.472 (0.86), 6.475 (0.86), 6.493 (1.26), 6.497 (1.26), 6.502 (0.93), 6.520 (1.18), 6.523 (1.04), 6.611 (0.90), 6.626 (1.04), 6.632 (1.54), 6.647 (1.51), 6.652 (0.75), 6.668 (0.65), 7.161 (2.22), 7.278 (3.52), 7.291 (3.55), 7.535 (4.77), 8.018 (4.38), 8.030 (4.02), 8.391 (6.17), 11.018 (2.48).

LC-MS (方法2): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 550$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

實例24

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[2-(4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0335】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧基)-4-[(3-[2-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基)甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-24，105 mg，197 μmol)作為起始材料；在製備型HPLC (方法7)之後製得43.5 mg (95%純度，42%產率)標題化合物。

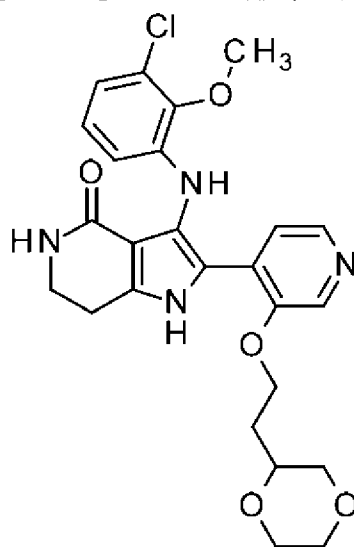
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.817 (0.39), 1.834 (1.18), 1.849 (1.57), 1.861 (1.08), 1.876 (0.49), 2.518 (3.04), 2.522 (2.06), 2.673 (0.59), 2.833 (0.88), 2.846 (1.87), 2.863 (0.98), 3.204 (0.88), 3.231 (1.47), 3.260 (1.08), 3.312 (1.28), 3.396 (1.67), 3.408 (2.16), 3.413 (2.16), 3.426 (1.28), 3.456 (1.18), 3.462 (1.08), 3.484 (0.98), 3.490 (0.98), 3.521 (0.79), 3.525 (0.88), 3.549 (1.08), 3.554 (1.18), 3.582 (0.69), 3.625 (1.28), 3.648 (1.37), 3.668 (2.45), 3.678 (0.98), 3.693 (1.37), 3.716 (1.28), 3.745 (0.98), 3.858 (16.00), 4.226 (1.37), 4.241 (2.94), 4.257 (1.37), 6.103 (1.47), 6.115 (2.06), 6.127

(1.47), 6.640 (5.60), 6.650 (3.63), 7.108 (1.77), 7.287 (2.65), 7.299 (2.75), 7.458 (3.93), 8.020 (3.04), 8.033 (2.85), 8.350 (4.32), 11.191 (1.96).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.68$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 499$ $[M+H]^+$

實例25

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[2-(4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0336】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例24之標題化合物(40 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 18.0 mg, $R_t = 18.8$ 至 21.3 min, 96%純度)及對映異構體2 (17 mg, $R_t = 21.7$ 至 24.5 min, 參見實例26)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 5 μ ，250×30；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈+ 0.1 體積%二乙胺；梯度：0-20 min 2-60% B；流速：40 ml/min；溫度：25°C；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3 μ ，100 $\times$ 4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；梯度：0-7 min 2-60% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：280 nm

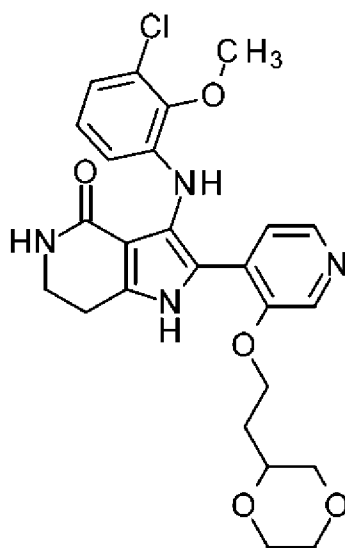
分析型對掌性HPLC： $R_t = 4.94$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -1.6^{\circ} \pm 1.63^{\circ}$ ($c = 2.8$ mg/ml於甲醇中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.835 (1.01), 1.851 (1.31), 1.862 (0.93), 1.877 (0.41), 2.518 (1.52), 2.522 (0.99), 2.834 (0.77), 2.846 (1.61), 2.852 (1.47), 2.864 (0.82), 2.869 (0.80), 3.205 (0.76), 3.231 (1.30), 3.235 (1.27), 3.261 (0.85), 3.391 (0.83), 3.397 (0.91), 3.408 (1.57), 3.415 (1.62), 3.430 (0.98), 3.457 (0.99), 3.463 (1.01), 3.485 (0.84), 3.491 (0.79), 3.522 (0.72), 3.527 (0.76), 3.551 (0.96), 3.556 (1.07), 3.584 (0.57), 3.624 (1.00), 3.649 (1.11), 3.654 (1.11), 3.671 (1.96), 3.680 (0.81), 3.687 (0.53), 3.695 (1.23), 3.718 (1.09), 3.723 (1.01), 3.747 (0.79), 3.859 (16.00), 4.227 (1.22), 4.242 (2.58), 4.258 (1.21), 6.105 (1.40), 6.118 (1.81), 6.129 (1.46), 6.641 (5.45), 6.651 (3.33), 6.654 (3.12), 7.110 (1.60), 7.288 (2.35), 7.300 (2.36), 7.306 (0.49), 7.462 (3.57), 8.023 (2.38), 8.035 (2.27), 8.353 (3.43), 11.186 (1.77).

實例26

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[2-(4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



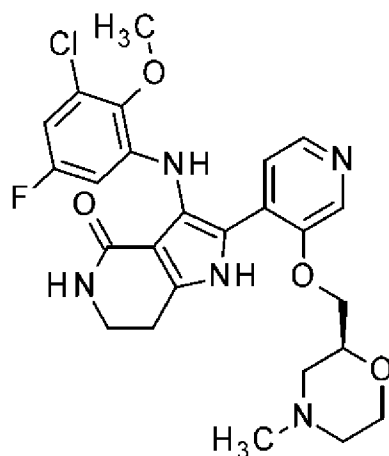
【0337】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例24。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例25)分離對映異構體得到25 mg標題化合物(R_t = 21.7至24.5 min，19%產率)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例25)： R_t = 5.49 min

旋光度： $[\alpha]_D = 2.5^\circ \pm 1.93^\circ$ ($c = 2.7$ mg/ml於甲醇中)

實例27

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0338】 將3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(中間物27，

24.0 mg, 47.8 μ mol)溶解於甲醇(650 μ l)中，添加甲醛(7.2 μ l, 37%純度, 96 μ mol)及乙酸(2.7 μ l, 48 μ mol)並在RT下攪拌混合物15 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(15.2 mg, 71.7 μ mol)並在RT下攪拌混合物1 h。將混合物用甲醇稀釋，經由SCX管柱過濾且用甲醇及氨(7 M於甲醇中)洗滌。將濾液蒸發並藉由製備型HPLC (方法9, 梯度: 0.00 - 0.50 min 15% B, 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化以得到17.3 mg (95%純度, 61%產率)呈其甲酸鹽形式之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

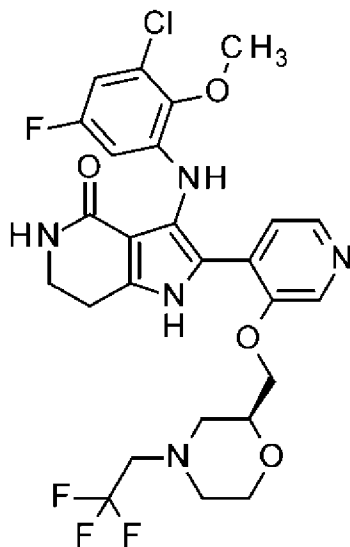
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.189 (13.49), 2.330 (5.06), 2.729 (5.60), 2.861 (7.86), 3.348 (16.00), 3.419 (15.57), 3.624 (4.81), 3.830 (14.46), 3.908 (6.49), 7.633 (4.30), 8.098 (4.59), 8.146 (8.39).

【0339】 將3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基-苯胺基)-2-[3-[[*(2S)*-4-甲基嗎啉-4-鎗-2-基]甲氧基]-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮; 甲酸鹽溶解於DCM中且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌以得到9.00 mg (90%純度, 33%產率)呈其游離鹼形式之目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.79 - 1.96 (t, 1H), 1.97 - 2.05 (td, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.63 (br d, 1H), 2.71 - 2.82 (br d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.43 (td, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.87 - 4.01 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07 - 8.12 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

實例28

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0340】 使用如針對實例22所述之類似方法用3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物27, 25.0 mg, 49.8 μmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(CAS 6226-25-1, 11 μl , 75 μmol)作為起始材料；在製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 6.00 min 30 - 70% B)之後製得15.1 mg (95%純度, 49%產率)標題化合物。

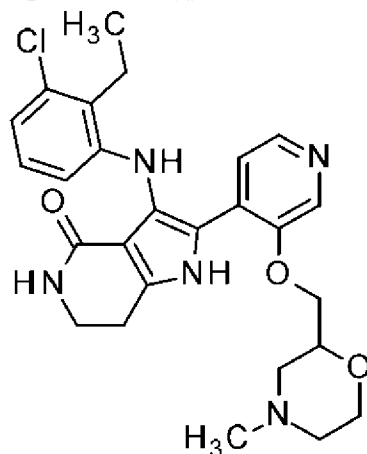
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 2.35 (t, 1H), 2.77 - 2.95 (m, 4H), 3.21 (dd, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 - 4.01 (m, 2H), 4.14 - 4.28 (m, 2H), 5.84 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例29

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-

1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



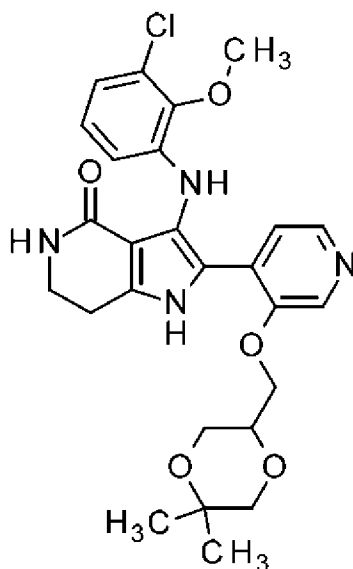
【0341】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-乙基苯基)-4-[(3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-29, 300 mg, 566 μ mol)作為起始材料；在製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 6.00 min 30 - 70% B)之後製得3.00 mg (85%純度, 1%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 0.851 (0.47), 1.210 (0.41), 1.230 (2.24), 1.352 (0.41), 2.206 (1.49), 2.331 (2.92), 2.336 (1.36), 2.518 (16.00), 2.522 (10.31), 2.539 (1.02), 2.673 (3.05), 2.678 (1.42), 2.864 (0.41), 6.728 (0.41), 6.735 (0.47), 7.188 (0.47), 7.201 (0.47), 7.962 (0.54), 7.975 (0.47), 8.365 (0.68).

LC-MS (方法2): $R_t = 1.07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例30

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0342】 使用如針對實例1所述之類似方法用*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-[(3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-30, 55.0 mg, 101 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 6.00 min 30 - 70% B)純化之後製得28.00 mg (98%純度, 53%產率)標題化合物。

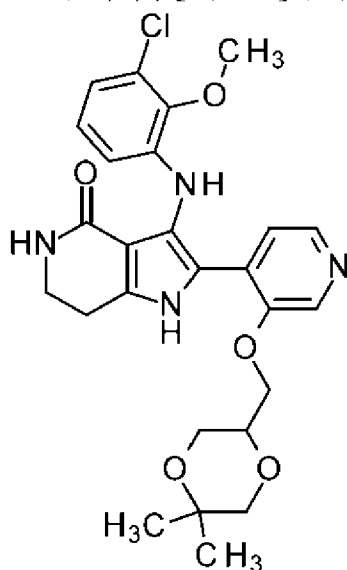
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.066 (9.57), 1.234 (8.81), 2.074 (0.42), 2.326 (1.06), 2.331 (0.74), 2.518 (3.90), 2.522 (2.65), 2.668 (1.04), 2.673 (0.76), 2.819 (1.08), 2.837 (2.21), 2.853 (1.18), 3.398 (1.96), 3.409 (1.62), 3.416 (1.61), 3.427 (2.05), 3.580 (0.57), 3.588 (0.65), 3.609 (1.17), 3.618 (1.13), 3.629 (1.85), 3.654 (1.43), 3.657 (1.70), 3.679 (1.32), 3.709 (0.74), 3.868 (16.00), 3.894 (0.49), 3.902 (0.53), 3.910 (0.64), 3.918 (0.58), 3.927 (0.42), 4.155 (0.76), 4.171 (0.72), 4.181 (1.01), 4.198 (0.88), 4.295 (0.97), 4.304 (0.99), 4.322 (0.76), 4.330 (0.67), 6.143 (1.40), 6.155 (1.71), 6.167 (1.40), 6.653 (0.46), 6.663 (5.26), 6.673 (3.14), 6.676 (2.88), 7.138

(1.48), 7.270 (2.51), 7.283 (2.51), 7.475 (3.39), 8.033 (3.36), 8.045 (2.98), 8.404 (4.26), 11.073 (1.66).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.80$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 513$ $[M+H]^+$

實例31

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0343】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例30之標題化合物(26.3 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，11.00 mg， $R_t = 10.7$ 至13.4 min)及對映異構體2 (10 mg， $R_t = 14.0$ 至19.9 min，參見實例32)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralcel OD-H 5μ ，250×20；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；等度：70% A+30% B；流速：20 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

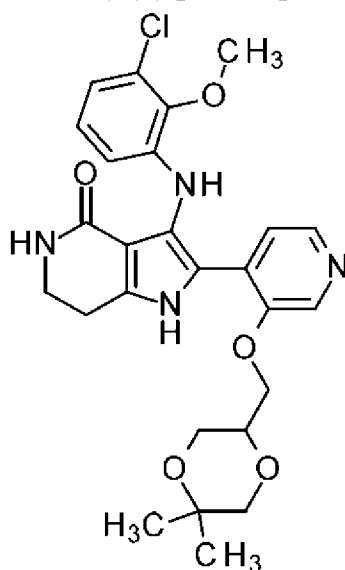
分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，
100 $\times$ 4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：
70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 6.72$ min

實例32

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)

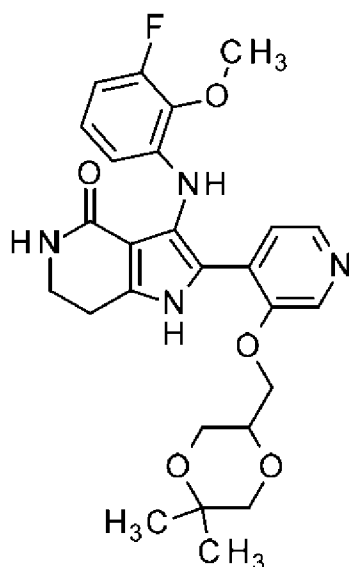


【0344】關於外消旋標題化合物之製備，參見實例30。藉由製備型對掌性HPLC（方法參見實例31）分離對映異構體得到10 mg標題化合物($R_t = 14.0$ 至19.9 min)。

分析型對掌性HPLC（方法參見實例31）： $R_t = 10.04$ min

實例33

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



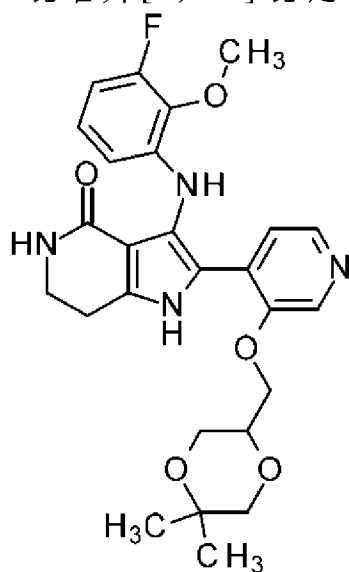
【0345】 使用如針對實例1所述之類似方法；4-{[(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-N-(3-氟-2-甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-33，125 mg，236 μmol)作為起始材料，在製備型HPLC (方法7)之後製得15.00 mg (80%純度，10%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.068 (15.53), 1.236 (15.37), 2.517 (2.98), 2.522 (2.00), 2.817 (1.52), 2.834 (3.10), 2.851 (1.65), 2.903 (0.47), 2.921 (0.89), 2.936 (0.48), 3.402 (2.87), 3.408 (2.55), 3.415 (2.29), 3.431 (3.39), 3.580 (0.97), 3.588 (1.12), 3.609 (2.52), 3.618 (2.17), 3.633 (3.03), 3.651 (2.10), 3.661 (2.34), 3.677 (2.32), 3.706 (1.26), 3.900 (16.00), 3.917 (5.39), 3.933 (0.80), 3.942 (0.71), 4.147 (1.18), 4.163 (1.12), 4.173 (1.56), 4.189 (1.34), 4.294 (1.63), 4.302 (1.37), 4.320 (1.26), 4.329 (0.93), 4.769 (0.55), 4.780 (0.55), 4.787 (0.58), 4.797 (0.52), 5.696 (0.85), 5.759 (1.92), 5.985 (0.55), 6.000 (1.88), 6.020 (1.84), 6.455 (0.97), 6.476 (1.43), 6.479 (1.49), 6.503 (1.30), 6.597 (0.86), 6.612 (1.11), 6.618 (1.49), 6.625

(0.60), 6.633 (1.47), 6.638 (0.71), 6.653 (0.62), 7.141 (2.11), 7.277 (3.15), 7.289 (3.21), 7.297 (1.00), 7.479 (4.43), 7.531 (1.26), 8.030 (3.74), 8.042 (3.54), 8.399 (6.35), 11.053 (2.30), 11.085 (0.73).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.71$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 497$ $[M+H]^+$

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0346】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例33標題化合物(15.0 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，5.00 mg在 $R_t = 10.9 - 13.1$ min，32%產率)及對映異構體2 (4 mg在 $R_t = 13.5 - 18.3$ min，參見實例34)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，250 $\times$ 20；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；流速：20 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，

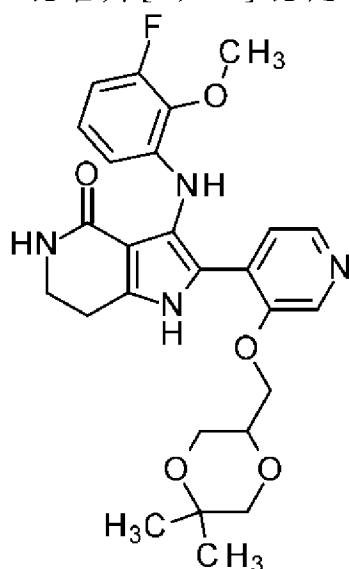
100×4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：
70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25°C；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 6.58 \text{ min}$

旋光度： $[\alpha]_D = 2.6^\circ \pm 1.66^\circ$ ($c = 2.3 \text{ mg/ml}$ 於甲醇中)

實例34

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0347】關於外消旋標題化合物之製備，參見實例33。藉由製備型對掌性HPLC分離對映異構體(方法參見實例33)得到4 mg標題化合物($R_t = 13.5 - 18.3 \text{ min}$ ，24%產率)。

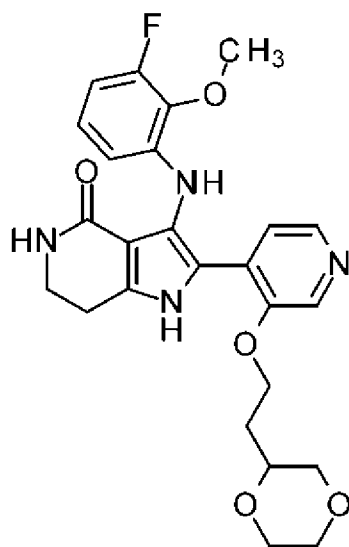
分析型對掌性HPLC (方法參見實例33)： $R_t = 9.21 \text{ min}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.046 (0.67), 1.068 (13.52), 1.108 (0.86), 1.185 (0.55), 1.236 (13.07), 1.259 (0.64), 2.084 (0.44), 2.331 (0.49), 2.518 (2.88), 2.523 (1.93), 2.673 (0.47), 2.817 (1.52), 2.834 (3.11), 2.851 (1.67), 3.403 (2.57), 3.409 (2.57), 3.416 (2.39), 3.431 (2.89), 3.581 (0.83), 3.589 (0.95), 3.611 (1.68), 3.618

(1.66), 3.633 (2.61), 3.652 (1.72), 3.661 (2.23), 3.678 (1.86), 3.707 (1.00), 3.901 (16.00), 3.917 (1.07), 3.926 (0.91), 3.934 (0.65), 3.943 (0.58), 4.148 (1.01), 4.165 (0.96), 4.174 (1.36), 4.190 (1.18), 4.294 (1.36), 4.303 (1.36), 4.320 (1.03), 4.329 (0.91), 6.000 (1.83), 6.021 (1.91), 6.455 (0.83), 6.459 (0.87), 6.476 (1.19), 6.480 (1.27), 6.486 (0.94), 6.503 (1.10), 6.506 (1.01), 6.597 (0.86), 6.612 (1.01), 6.618 (1.47), 6.633 (1.44), 6.638 (0.75), 6.654 (0.61), 7.141 (2.15), 7.277 (2.70), 7.290 (2.68), 7.479 (4.53), 8.030 (2.67), 8.043 (2.48), 8.400 (4.07), 11.054 (2.33).

實例35

2-(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0348】 使用如針對實例1所述之類似方法用4-{[(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-N-(3-氟-2-甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-35, 130 mg, 252 μ mol)作為起始材料, 在製備型HPLC (方法7)之後製得30.0 mg (90%純度, 22%產率)

外消旋標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm]= 1.229 (0.48), 1.827 (0.71), 1.843 (1.74), 1.859 (2.06), 1.869 (1.50), 1.885 (0.63), 2.331 (0.40), 2.517 (2.30), 2.522 (1.50), 2.539 (4.51), 2.669 (0.55), 2.673 (0.48), 2.831 (1.19), 2.842 (2.22), 2.848 (2.06), 2.858 (1.19), 2.865 (1.11), 3.162 (1.27), 3.174 (0.71), 3.207 (1.35), 3.233 (2.14), 3.236 (2.14), 3.262 (1.58), 3.406 (4.44), 3.412 (3.88), 3.428 (2.22), 3.456 (1.90), 3.462 (1.82), 3.484 (1.50), 3.490 (1.50), 3.522 (1.27), 3.527 (1.35), 3.550 (1.66), 3.556 (1.90), 3.578 (0.95), 3.583 (1.27), 3.624 (2.22), 3.651 (2.14), 3.671 (3.25), 3.681 (1.50), 3.695 (2.22), 3.700 (1.98), 3.716 (2.06), 3.721 (1.98), 3.728 (1.35), 3.745 (1.50), 3.780 (0.71), 3.862 (0.95), 3.889 (16.00), 3.906 (1.19), 4.074 (0.71), 4.222 (2.14), 4.238 (3.96), 4.253 (1.82), 4.754 (0.55), 5.960 (1.98), 5.981 (1.98), 6.430 (0.95), 6.433 (0.95), 6.451 (1.43), 6.455 (1.43), 6.461 (0.95), 6.478 (1.19), 6.482 (1.11), 6.572 (0.95), 6.587 (1.11), 6.593 (1.58), 6.608 (1.58), 6.613 (0.79), 6.628 (0.63), 7.108 (2.30), 7.292 (2.77), 7.305 (2.77), 7.455 (4.67), 8.017 (2.61), 8.030 (2.46), 8.344 (4.04), 11.175 (2.46).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.63$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0349】藉由製備型對掌性HPLC將外消旋2-(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(25.0 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 12.00 mg, $R_t = 15.1 - 17.0$ min)及對映異構體2 (4 mg, $R_t = 19.8 -$

26.8 min，參見實例36)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralpak IF 5 μ ，250×30；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；等度：70% A+30% B；流速：50 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：

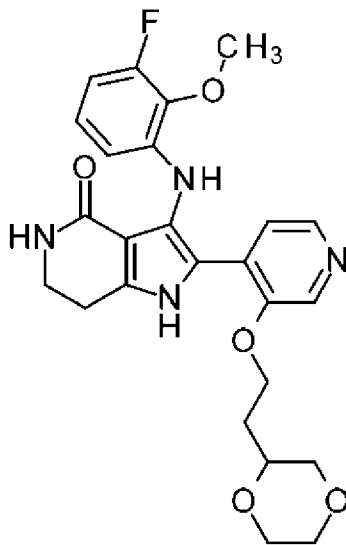
儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralpak IF 3 μ ，100×4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 4.68$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -12.9^\circ \pm 1.72^\circ$ (c = 1.4 mg/ml於甲醇中)

實例36

2-(3-{2-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0350】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例35。藉由製備型

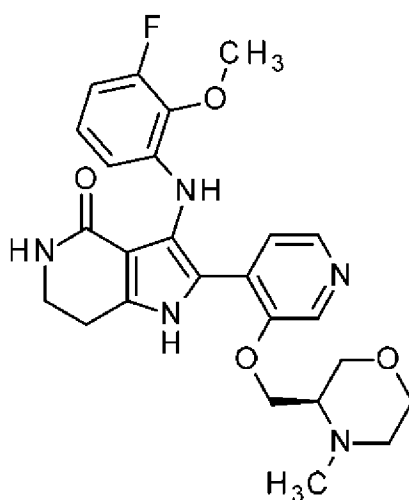
對掌性HPLC (方法參見實例35)分離對映異構體得到4 mg標題化合物($R_t = 19.8 - 26.8 \text{ min}$)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例35)： $R_t = 6.58 \text{ min}$

旋光度： $[\alpha]_D = -21.4^\circ \pm 1.94^\circ$ ($c = 1.3 \text{ mg/ml}$ 於甲醇中)

實例37

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0351】 使用如針對實例1所述之類似方法；N-(3-氟-2-甲氧基)-4-{[(3-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-37，130 mg，252 μmol)作為起始材料，在製備型HPLC (方法7)之後製得35.00 mg (92%純度，27%產率)標題化合物。

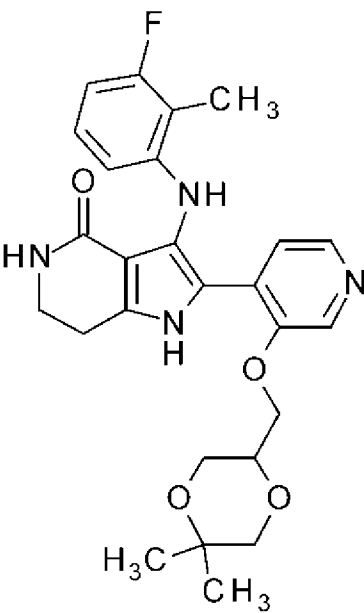
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.277 (13.00), 2.292 (1.54), 2.307 (0.96), 2.324 (0.70), 2.329 (0.89), 2.334 (0.66), 2.407 (0.69), 2.428 (1.27), 2.435 (1.36), 2.520 (2.98), 2.525 (1.88), 2.667 (0.63), 2.671 (0.83), 2.676 (0.62), 2.777 (0.67), 2.801 (0.82), 2.818 (1.61), 2.825 (0.99), 2.835 (1.02), 2.844 (1.23), 2.860 (0.82), 2.911

(1.23), 2.940 (1.09), 3.388 (0.53), 3.408 (0.96), 3.425 (1.66), 3.431 (1.41), 3.441 (1.54), 3.455 (0.69), 3.548 (1.12), 3.576 (1.89), 3.592 (1.35), 3.597 (1.35), 3.602 (1.33), 3.621 (0.70), 3.626 (0.70), 3.783 (1.37), 3.785 (1.33), 3.818 (1.11), 3.843 (1.97), 3.849 (2.06), 3.870 (1.11), 3.878 (0.99), 3.941 (16.00), 3.954 (1.12), 4.078 (0.56), 4.349 (0.43), 4.358 (0.42), 4.376 (1.85), 4.388 (2.91), 4.416 (0.47), 6.013 (1.90), 6.034 (1.91), 6.516 (0.95), 6.520 (0.92), 6.537 (1.27), 6.541 (1.33), 6.547 (0.95), 6.564 (1.12), 6.568 (1.03), 6.657 (0.94), 6.672 (1.04), 6.678 (1.61), 6.693 (1.51), 6.698 (0.80), 6.714 (0.65), 7.180 (2.21), 7.313 (3.72), 7.325 (3.57), 7.605 (4.51), 7.980 (4.40), 7.993 (4.17), 8.360 (6.21), 8.414 (0.59), 12.014 (2.24).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.51 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 482 [M+H]^+$

實例38

2-[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]-3-(3-氟-2-甲基-苯胺基)-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



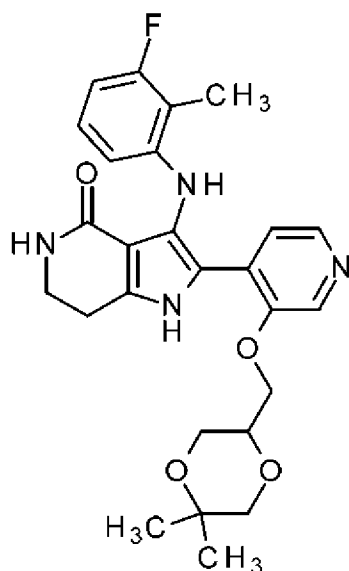
【0352】 使用如針對實例1所述之類似方法；4-[[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]甲胺基]-*N*-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺(中間物6-38，190 mg，369 μ mol)作為起始材料，在製備型HPLC (方法10，梯度：0.00 - 0.50 min 15% B，0.50 - 5.59 min 15 - 51.7% B，5.59 - 5.88 min 51.7% B，5.88 - 5.93 min 51.7 - 52.1% B，5.93 - 5.95 min 52.1% B，5.95 - 6.32 min 52.1-55% B)之後製得30.2 mg (98%純度，17%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.073 (16.00), 1.243 (14.37), 2.177 (9.43), 2.180 (9.37), 2.520 (3.20), 2.525 (2.30), 2.542 (0.63), 2.826 (1.74), 2.843 (3.73), 2.861 (2.01), 3.406 (3.15), 3.417 (2.63), 3.424 (2.71), 3.434 (3.36), 3.569 (0.91), 3.577 (1.10), 3.598 (1.87), 3.607 (1.84), 3.643 (4.40), 3.671 (4.37), 3.699 (1.24), 3.881 (0.69), 3.890 (0.81), 3.898 (1.03), 3.907 (0.94), 3.915 (0.67), 3.923 (0.65), 4.121 (1.26), 4.137 (1.17), 4.147 (1.71), 4.163 (1.45), 4.265 (1.62), 4.274 (1.65), 4.291 (1.24), 4.300 (1.11), 6.059 (2.34), 6.080 (2.42), 6.427 (1.06), 6.449 (1.94), 6.470 (1.21), 6.721 (0.73), 6.742 (1.51), 6.759 (1.47), 6.779 (0.63), 7.168 (2.42), 7.232 (4.19), 7.244 (4.24), 7.308 (4.82), 7.997 (5.22), 8.009 (4.80), 8.373 (6.80), 11.029 (2.61).

LC-MS (方法6) : R_t = 0.74 min ; MS (ESIpos) : m/z = 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例39

2-[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]-3-(3-氟-2-甲基-苯胺基)-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0353】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例38 (30.2 mg)之標題化合物分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，10.00 mg， $R_t = 30.4 - 36.0$ min，5%產率)及對映異構體2 (9 mg， $R_t = 45.9 - 51.7$ min)。

製備型對掌性HPLC方法：NPB

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralpak IF 5μ ，250×30；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；等度：90% A+10% B；流速：50 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：NPB

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralpak IF 3μ ，100×4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：90% A+10% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 11.60$ min

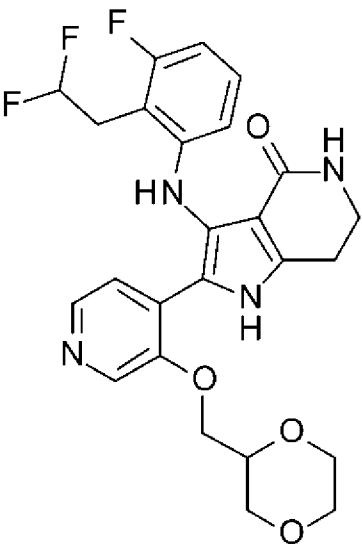
旋光度： $[\alpha]_D = -6.4^\circ \pm 0.47^\circ$ (c = 6.2 mg/ml於DMSO中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.700 (5.10), 0.744 (1.84), 0.764 (1.85), 0.836 (0.93), 0.854 (1.20), 1.073 (15.11), 1.152

(5.69), 1.235 (8.54), 1.243 (16.00), 1.296 (2.78), 1.350 (0.95), 1.378 (0.62), 1.672 (0.88), 2.179 (9.59), 2.525 (2.28), 2.827 (1.75), 2.844 (3.61), 2.861 (1.95), 3.407 (3.22), 3.418 (2.68), 3.424 (2.72), 3.434 (3.38), 3.570 (0.86), 3.578 (1.00), 3.599 (1.76), 3.607 (1.71), 3.644 (4.10), 3.671 (4.05), 3.700 (1.09), 3.882 (0.67), 3.890 (0.80), 3.899 (1.00), 3.907 (0.92), 3.915 (0.66), 3.924 (0.61), 4.121 (1.09), 4.138 (1.06), 4.147 (1.50), 4.164 (1.30), 4.267 (1.44), 4.275 (1.48), 4.292 (1.11), 4.301 (1.01), 6.060 (2.24), 6.080 (2.31), 6.428 (1.04), 6.450 (1.90), 6.472 (1.17), 6.722 (0.70), 6.742 (1.49), 6.759 (1.45), 6.780 (0.58), 6.959 (0.44), 7.170 (2.40), 7.201 (0.51), 7.222 (0.55), 7.234 (1.95), 7.246 (1.95), 7.309 (4.47), 7.999 (1.12), 8.010 (1.08), 8.375 (1.57), 11.031 (2.61).

實例40

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟-苯胺基]-2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0354】 使用如針對實例1所述之類似方法用N-[2-(2,2-二氟乙基)-

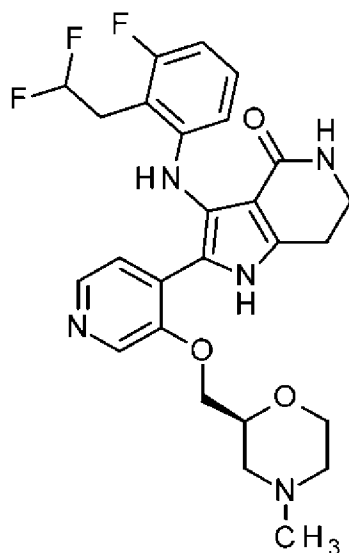
3-氟苯基]-4-{[(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-40, 19.5 mg, 36.3 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 6.00 min 30 - 70% B)純化之後製得3.80 mg (92%純度, 19%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.86 (t, 2H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.39 - 3.48 (m, 3H), 3.50 - 3.58 (td, 1H), 3.67 - 3.93 (m, 5H), 3.97 - 4.06 (m, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.25 - 4.31 (dd, 1H), 6.07 - 6.17 (d, 1H), 6.29 - 6.63 (q, 2H), 6.83 - 6.94 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例41

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-(3-{[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0355】 使3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-(3-{[(2S)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(中間物

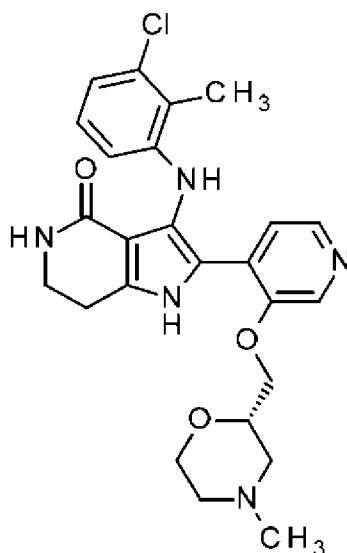
41, 22.0 mg, 43.9 μmol)懸浮於MeOH中，添加甲醛(6.6 μl , 37%純度於水中, 88 μmol)及乙酸(2.5 μl , 44 μmol)。在室溫下攪拌反應混合物15 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(13.9 mg, 65.8 μmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。將混合物經由SCX管柱過濾且用MeOH及氨(7M於MeOH中)洗滌。使氨濾液蒸發且藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化得到8.8 mg (90%純度, 35%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.07 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.63 - 2.83 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.42 (td, 2H), 3.68 (td, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.29 - 6.64 (m, 1H), 6.89 (q, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (t, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例42

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0356】 使用如針對實例41所述之類似方法用3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物42, 18.0 mg, 38.5 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 15% B, 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化之後製得10.9 mg (94%純度, 55%產率)標題化合物。

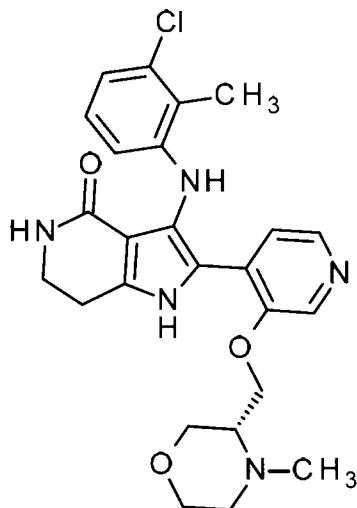
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.234 (0.45), 1.874 (1.12), 1.901 (1.88), 1.928 (1.19), 2.006 (0.51), 2.015 (0.63), 2.035 (1.18), 2.043 (1.18), 2.064 (0.68), 2.072 (0.56), 2.207 (15.79), 2.324 (0.67), 2.329 (0.91), 2.334 (0.71), 2.338 (0.45), 2.357 (16.00), 2.374 (1.16), 2.520 (2.98), 2.525 (1.85), 2.647 (1.22), 2.671 (1.61), 2.676 (1.69), 2.736 (1.32), 2.764 (1.23), 2.847 (1.67), 2.865 (3.57), 2.882 (1.86), 3.411 (1.24), 3.417 (1.33), 3.428 (2.40), 3.434 (2.36), 3.445 (1.17), 3.451 (1.06), 3.639 (0.62), 3.645 (0.95), 3.667 (1.35), 3.672 (1.38), 3.695 (0.78), 3.701 (0.66), 3.937 (1.97), 3.960 (1.51), 4.111 (1.22), 4.128 (1.10), 4.137 (1.63), 4.153 (1.36), 4.253 (1.46), 4.262 (1.52), 4.279 (1.14), 4.287 (1.03), 6.190 (1.81), 6.194 (1.78), 6.209

(1.99), 6.213 (1.81), 6.722 (0.90), 6.726 (1.25), 6.742 (3.67), 6.746 (2.96), 6.753 (2.81), 6.773 (2.59), 6.792 (0.84), 7.190 (2.30), 7.232 (3.39), 7.244 (3.38), 7.377 (4.48), 7.990 (3.43), 8.003 (3.19), 8.370 (5.23), 11.051 (2.53).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.52$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 482$ $[M+H]^+$

實例43

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0357】 使用如針對實例41所述之類似方法用3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(30.0 mg , 64.1 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10 , 梯度 : 0.00 - 0.50 min 15% B , 0.50 - 6.00 min 15 - 55% B)純化之後製得7.0 mg (94%純度 , 21%產率)標題化合物。

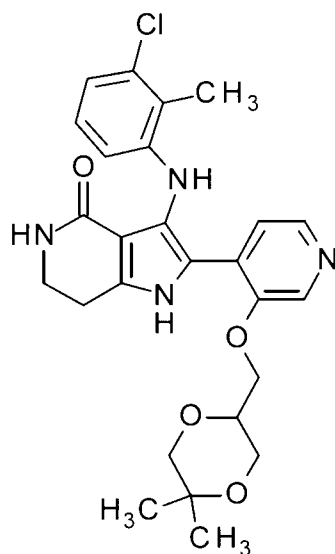
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= -0.002 (3.00), 0.879 (0.57), 2.085 (5.27), 2.272 (14.21), 2.318 (0.47), 2.382 (16.00), 2.397 (1.43), 2.423 (1.05), 2.431 (1.10), 2.460 (1.63), 2.518 (5.17), 2.523 (3.38), 2.660 (0.46), 2.810 (0.81), 2.828 (2.27), 2.845 (1.96), 2.864

(0.87), 2.909 (1.32), 2.938 (1.16), 3.411 (0.70), 3.428 (1.64), 3.435 (1.37), 3.444 (1.50), 3.464 (0.63), 3.540 (1.08), 3.568 (2.41), 3.595 (2.18), 3.620 (0.70), 3.818 (1.11), 3.844 (2.09), 3.864 (1.06), 3.872 (0.93), 4.357 (1.94), 4.368 (3.51), 4.395 (0.46), 6.209 (1.79), 6.212 (1.85), 6.228 (1.98), 6.232 (1.91), 6.756 (1.10), 6.760 (1.40), 6.776 (3.46), 6.779 (2.93), 6.793 (2.52), 6.813 (2.75), 6.833 (0.95), 7.200 (2.25), 7.250 (3.55), 7.263 (3.70), 7.431 (4.31), 7.946 (3.93), 7.958 (3.66), 8.338 (5.51), 12.003 (2.32).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.57$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 512$ $[M+H]^+$

實例44

3-(3-氯-2-甲基-苯胺基)-2-[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0358】 以類似於實例1之方式使用 *N*-(3-氯-2-甲基-苯基)-4-[[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺(中間物6-44, 320 mg, 603 μ mol)在室溫下攪拌2 h及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-

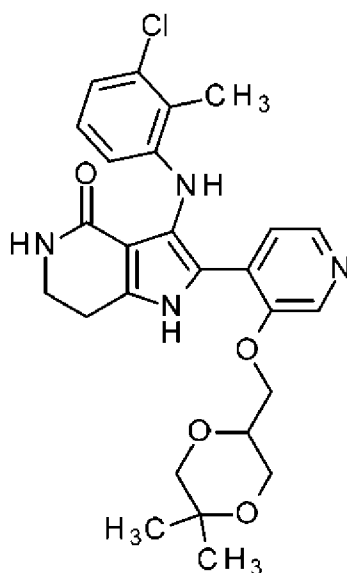
5.92 min 15-54.2% B，5.92 - 7.34 min 54.2% B，7.34 - 7.42 min 54.2 - 55% B)純化之後製得32 mg標題化合物(98%純度，10%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.072 (14.59), 1.241 (13.05), 2.325 (0.47), 2.329 (0.73), 2.344 (16.00), 2.520 (1.82), 2.525 (1.27), 2.671 (0.54), 2.828 (1.59), 2.845 (3.40), 2.862 (1.80), 3.402 (2.68), 3.417 (2.39), 3.423 (2.57), 3.431 (2.75), 3.565 (0.87), 3.574 (1.01), 3.595 (1.70), 3.603 (1.65), 3.640 (3.45), 3.668 (4.15), 3.697 (1.17), 3.872 (0.64), 3.880 (0.75), 3.888 (0.95), 3.897 (0.88), 3.905 (0.63), 3.914 (0.58), 4.122 (1.12), 4.139 (1.05), 4.149 (1.54), 4.165 (1.34), 4.254 (1.47), 4.263 (1.52), 4.281 (1.10), 4.289 (0.98), 6.196 (1.81), 6.199 (1.76), 6.215 (1.97), 6.218 (1.81), 6.705 (0.97), 6.709 (1.30), 6.725 (3.57), 6.729 (2.82), 6.738 (2.56), 6.757 (2.50), 6.778 (0.82), 7.165 (2.26), 7.230 (3.85), 7.243 (3.87), 7.323 (4.45), 8.004 (5.13), 8.016 (4.69), 8.374 (6.56), 11.049 (2.45).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.79$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 497$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例45

3-(3-氯-2-甲基-苯胺基)-2-[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0359】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例44之標題化合物(32.0 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1，15.50 mg， $R_t = 12.1 - 14.2$ min)及對映異構體2 (12.6 mg， $R_t = 14.5 - 19.0$ min，參見實例46)。

製備型對掌性HPLC方法：POB

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：Chiralcel OD-H 5μ ，250×20；溶離劑A：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：甲醇；等度：70% A+30% B；流速：10 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC方法：POB

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralcel OD-H 5μ ，100×4.6；溶離劑A：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：甲醇；等度：70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 3.52$ min

旋光度： $[\alpha]_D = 30.31^\circ \pm 1.05^\circ$ ($c = 2.7$ mg/ml於氯仿中)

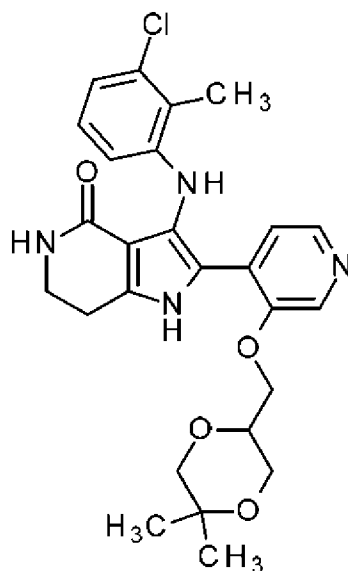
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.050 (0.51), 1.070 (14.54), 1.119 (0.40), 1.137 (0.77), 1.155 (0.80), 1.190 (0.47), 1.239

(13.63), 2.085 (0.73), 2.318 (0.77), 2.323 (1.71), 2.327 (2.48), 2.332 (2.11), 2.342 (16.00), 2.518 (7.25), 2.523 (5.03), 2.660 (0.73), 2.665 (1.64), 2.669 (2.30), 2.673 (1.60), 2.679 (0.73), 2.825 (1.60), 2.842 (3.43), 2.859 (1.86), 3.306 (0.95), 3.399 (2.77), 3.415 (2.44), 3.421 (2.59), 3.429 (2.84), 3.563 (0.87), 3.572 (1.02), 3.592 (1.71), 3.601 (1.68), 3.638 (3.46), 3.665 (4.15), 3.695 (1.17), 3.869 (0.77), 3.878 (0.77), 3.886 (0.95), 3.894 (0.87), 3.903 (0.62), 3.911 (0.58), 4.120 (1.13), 4.137 (1.06), 4.147 (1.53), 4.163 (1.31), 4.252 (1.46), 4.261 (1.53), 4.278 (1.09), 4.287 (0.98), 6.193 (1.82), 6.197 (1.75), 6.212 (1.93), 6.216 (1.82), 6.703 (0.98), 6.707 (1.28), 6.723 (3.50), 6.727 (2.81), 6.736 (2.59), 6.756 (2.51), 6.775 (0.84), 7.162 (2.22), 7.228 (3.64), 7.241 (3.64), 7.321 (4.48), 8.002 (4.30), 8.014 (4.01), 8.372 (5.94), 11.046 (2.48).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.80$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 497$ $[M+H]^+$

實例46

3-(3-氯-2-甲基-苯胺基)-2-[3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0360】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例44。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例45)分離對映異構體得到12.6 mg標題化合物 ($R_t = 14.5 - 19.0$ min)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例45)： $R_t = 4.43$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -26.44^\circ \pm 1.41^\circ$ ($c = 2.9$ mg/ml於氯仿中)

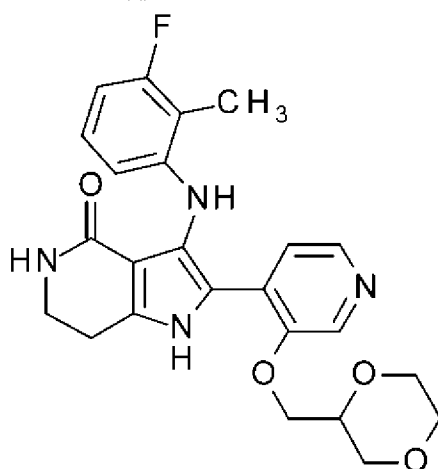
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.748 (0.44), 0.764 (0.44), 1.053 (0.52), 1.070 (14.81), 1.154 (1.45), 1.239 (13.86), 2.085 (1.85), 2.318 (0.46), 2.323 (0.99), 2.327 (1.45), 2.332 (1.39), 2.342 (16.00), 2.518 (4.03), 2.523 (2.82), 2.540 (0.54), 2.665 (0.89), 2.669 (1.25), 2.673 (0.85), 2.825 (1.61), 2.843 (3.39), 2.859 (1.81), 3.399 (2.78), 3.415 (2.48), 3.421 (2.64), 3.429 (2.88), 3.563 (0.83), 3.572 (0.99), 3.593 (1.69), 3.601 (1.67), 3.638 (3.49), 3.665 (4.15), 3.695 (1.15), 3.869 (0.83), 3.878 (0.77), 3.886 (0.95), 3.895 (0.89), 3.903 (0.64), 3.912 (0.58), 4.120 (1.09), 4.137 (1.03), 4.147 (1.53), 4.163 (1.33), 4.252 (1.45), 4.261 (1.51), 4.278 (1.09), 4.287 (0.97), 6.193 (1.77), 6.197 (1.75), 6.212 (1.97), 6.216 (1.85), 6.703 (0.95), 6.707

(1.27), 6.723 (3.51), 6.727 (2.82), 6.736 (2.58), 6.756 (2.54), 6.775 (0.85), 7.162 (2.26), 7.228 (3.10), 7.241 (3.12), 7.321 (4.45), 8.002 (2.54), 8.015 (2.36), 8.372 (3.89), 11.046 (2.46).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.80$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 497$ $[M+H]^+$

實例47

2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-3-(3-氟-2-甲基-苯胺基)-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0361】 以類似於實例1之方式使用4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-*N*-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺(中間物6-47, 399 mg, 820 μ mol)在60°C下攪拌整夜且藉由製備型HPLC (方法9, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)純化之後製得135 mg標題化合物(97%純度, 35%產率)。

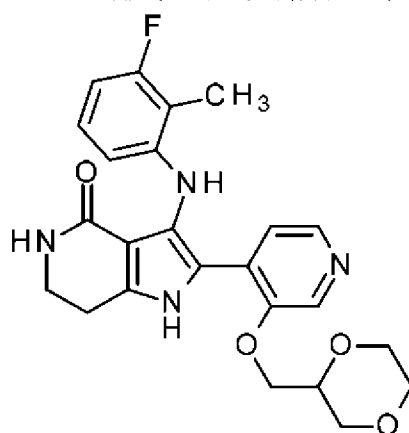
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.20), 1.172 (8.22), 1.189 (3.94), 1.987 (16.00), 2.185 (2.36), 2.189 (2.36), 2.518 (0.75), 2.522 (0.47), 2.843 (0.44), 2.860 (0.94), 2.877 (0.50), 3.398 (0.42), 3.425 (1.01), 3.451 (0.56), 3.709 (0.44), 3.740 (0.57), 3.999 (1.26), 4.017 (3.61), 4.035 (3.57), 4.053 (1.15), 4.125 (0.48), 4.230

(0.43), 4.239 (0.42), 5.758 (0.88), 6.052 (0.58), 6.072 (0.60), 6.459 (0.48), 7.186 (0.59), 7.234 (1.00), 7.247 (1.01), 7.345 (1.17), 7.990 (1.32), 8.002 (1.20), 8.361 (1.76), 11.030 (0.60).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.65$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 453$ $[M+H]^+$

實例48

2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-3-(3-氟-2-甲基-苯胺基)-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0362】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例47之標題化合物(15.0 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 3.0 mg, $R_t = 5.5 - 6.2$ min)及對映異構體2 (2.0 mg, $R_t = 9.0 - 9.9$ min, 參見實例49)。

製備型對掌性HPLC方法：MTBE

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 5 μ ，250 $\times$ 30；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：55% B+45% A；流速：80 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：280 nm；

分析型對掌性HPLC方法：MTBE

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3 μ ，100 $\times$ 4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+0.2體積%二乙胺；溶離劑B：乙

腈；等度：50% A+50% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：280 nm；

分析型對掌性HPLC： $R_t = 2.90$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -19.1^\circ \pm 1.65^\circ$ ($c = 2.19$ mg/ml於氯仿中)

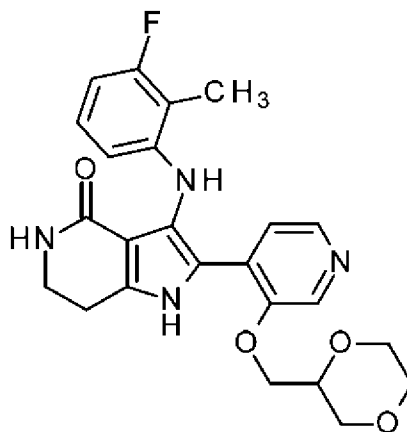
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= -0.008 (0.55), 0.000 (16.00), 0.008 (0.53), 0.700 (0.57), 0.752 (0.76), 0.770 (0.76), 1.140 (1.18), 1.160 (2.36), 1.234 (1.64), 1.296 (0.42), 2.189 (11.55), 2.191 (11.53), 2.521 (2.85), 2.525 (1.90), 2.846 (2.15), 2.863 (4.59), 2.880 (2.42), 3.401 (1.96), 3.410 (1.71), 3.417 (1.88), 3.428 (4.95), 3.444 (1.64), 3.454 (2.68), 3.505 (0.67), 3.510 (0.82), 3.532 (1.56), 3.539 (1.58), 3.560 (1.14), 3.569 (1.03), 3.712 (2.13), 3.721 (1.35), 3.743 (2.76), 3.750 (1.24), 3.771 (1.14), 3.778 (0.84), 3.800 (1.69), 3.806 (1.85), 3.829 (1.52), 3.835 (1.54), 3.885 (1.66), 3.912 (1.22), 3.992 (0.42), 4.001 (0.68), 4.008 (1.01), 4.017 (1.14), 4.025 (1.10), 4.033 (0.93), 4.042 (0.78), 4.049 (0.53), 4.103 (1.71), 4.119 (1.24), 4.129 (2.26), 4.145 (1.73), 4.233 (2.09), 4.243 (2.05), 4.259 (1.54), 4.269 (1.33), 6.056 (2.82), 6.076 (2.91), 6.440 (1.29), 6.463 (2.36), 6.484 (1.46), 6.734 (0.89), 6.754 (1.85), 6.771 (1.77), 6.792 (0.72), 7.187 (2.91), 7.237 (3.80), 7.250 (3.82), 7.348 (5.65), 7.994 (2.64), 8.006 (2.47), 8.365 (4.17), 11.029 (3.12).

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.66$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例49

2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-3-(3-氟-2-甲基-苯胺基)-

1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0363】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例47。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例48)分離對映異構體得到2.0 mg標題化合物($R_t = 9.0 - 9.9 \text{ min}$)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例48)： $R_t = 4.67 \text{ min}$

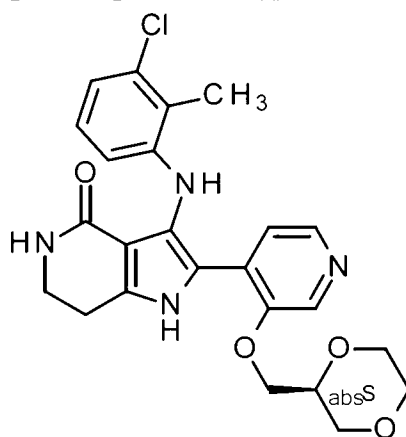
旋光度： $[\alpha]_D = 24.3^\circ \pm 7.66^\circ$ ($c = 1.29 \text{ mg/ml}$ 於氯仿中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.54), 0.000 (16.00), 0.008 (0.54), 0.700 (0.74), 0.752 (0.54), 0.771 (0.57), 0.854 (0.52), 1.139 (0.91), 1.160 (1.70), 1.234 (2.19), 1.296 (0.52), 2.087 (0.66), 2.189 (11.26), 2.191 (11.28), 2.521 (4.55), 2.525 (3.00), 2.846 (2.09), 2.863 (4.47), 2.880 (2.36), 3.401 (1.99), 3.410 (1.67), 3.417 (1.87), 3.428 (4.87), 3.444 (1.65), 3.454 (2.65), 3.505 (0.69), 3.510 (0.84), 3.532 (1.52), 3.539 (1.55), 3.560 (1.13), 3.569 (1.03), 3.712 (2.09), 3.721 (1.35), 3.744 (2.70), 3.750 (1.23), 3.771 (1.16), 3.778 (0.81), 3.800 (1.67), 3.806 (1.77), 3.829 (1.50), 3.835 (1.52), 3.885 (1.62), 3.912 (1.20), 3.992 (0.42), 4.001 (0.66), 4.009 (0.98), 4.017 (1.11), 4.025 (1.08), 4.033 (0.91), 4.042 (0.76), 4.049 (0.54), 4.103 (1.70), 4.119 (1.20), 4.129 (2.19), 4.145 (1.72), 4.233 (2.04), 4.243

(2.04), 4.259 (1.52), 4.269 (1.33), 6.055 (2.75), 6.076 (2.85), 6.440 (1.25), 6.463 (2.31), 6.484 (1.45), 6.734 (0.86), 6.754 (1.79), 6.772 (1.72), 6.792 (0.74), 7.187 (2.83), 7.237 (3.37), 7.250 (3.42), 7.349 (5.43), 7.994 (2.24), 8.007 (2.14), 8.365 (3.56), 11.030 (3.02).

實例50

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0364】 使用如針對實例1所述之類似方法用 *N*-(3-氯-2-甲基-苯基))-4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-硫代碳醯胺(中間物6-50, 150 mg, 298 μmol)作為起始材料, 在製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 15% B, 0.50-6.00 min 15-55% B)之後製得35.0 mg (25%產率)外消旋標題化合物。

LC-MS (方法6): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

【0365】 藉由製備型對掌性HPLC將外消旋3-(3-氯-2-甲基-苯胺基)-2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(35.0 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 12.5 mg, $R_t = 14.3 - 16.6$ min)及對映異構體2 (13.4 mg, $R_t = 21.1 - 25.3$ min, 參見實例51)。

製備型對掌性HPLC方法：MTBE

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 5 μ ，
250×30；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；
梯度：；流速：40 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：MTBE

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3 μ ，
100×4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；
梯度：；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 3.23$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -20.5^\circ \pm 1.23^\circ$ (c = 2.7 mg/ml於氯仿中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.234 (0.41), 2.338 (0.44), 2.355 (16.00), 2.520 (2.76), 2.524 (1.87), 2.847 (1.60), 2.864 (3.40), 2.882 (1.80), 3.398 (1.50), 3.410 (1.20), 3.416 (1.35), 3.427 (3.93), 3.432 (2.41), 3.444 (1.16), 3.451 (2.30), 3.502 (0.46), 3.508 (0.60), 3.530 (1.13), 3.537 (1.16), 3.558 (0.85), 3.566 (0.78), 3.711 (1.87), 3.718 (1.04), 3.740 (2.36), 3.768 (0.89), 3.775 (0.60), 3.796 (1.27), 3.802 (1.36), 3.825 (1.15), 3.831 (1.16), 3.883 (1.23), 3.909 (0.88), 3.994 (0.48), 4.001 (0.77), 4.009 (0.80), 4.018 (0.79), 4.025 (0.69), 4.033 (0.55), 4.104 (1.32), 4.120 (0.96), 4.130 (1.76), 4.146 (1.34), 4.223 (1.59), 4.232 (1.56), 4.249 (1.15), 4.258 (1.00), 6.190 (1.73), 6.194 (1.69), 6.210 (2.01), 6.213 (1.79), 6.718 (0.97), 6.722 (1.27), 6.738 (3.59), 6.742 (2.81), 6.751 (2.54), 6.771 (2.47), 6.790 (0.80), 7.184 (2.17), 7.234 (3.49), 7.247 (3.51), 7.364 (4.36), 7.999

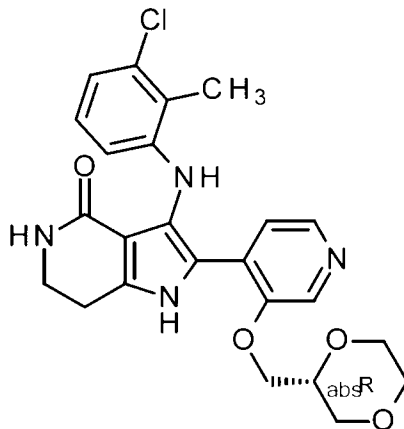
(3.35), 8.012 (3.08), 8.365 (4.78), 11.044 (2.32).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 469$ $[M+H]^+$

【0366】 以1-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲胺(中間物2-8)起始之對映選擇性合成確認標題化合物呈3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮形式。

實例51

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0367】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例50。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例50)分離對映異構體得到13.4 mg標題化合物 ($R_t = 21.1 - 25.3$ min)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例50) : $R_t = 5.22$ min

旋光度 : $[\alpha]_D = 20.4^\circ \pm 1.23^\circ$ ($c = 2.69$ mg/ml於氯仿中)

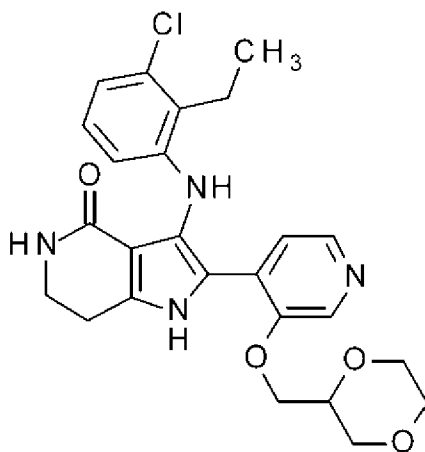
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.173 (0.44), 1.234 (0.51), 2.355 (16.00), 2.521 (2.29), 2.525 (1.50), 2.848 (1.58), 2.865 (3.44), 2.882 (1.83), 3.346 (0.44), 3.399 (1.49), 3.410 (1.19), 3.416 (1.34), 3.428 (3.98), 3.432 (2.45), 3.444 (1.19), 3.452 (2.35), 3.503

(0.46), 3.508 (0.62), 3.531 (1.13), 3.538 (1.20), 3.558 (0.84), 3.567 (0.81), 3.711 (1.90), 3.718 (1.09), 3.740 (2.39), 3.768 (0.88), 3.775 (0.62), 3.797 (1.26), 3.803 (1.39), 3.825 (1.14), 3.832 (1.17), 3.883 (1.25), 3.910 (0.90), 3.995 (0.49), 4.001 (0.76), 4.010 (0.82), 4.018 (0.79), 4.026 (0.71), 4.035 (0.56), 4.042 (0.40), 4.104 (1.30), 4.121 (0.95), 4.130 (1.77), 4.147 (1.36), 4.224 (1.60), 4.233 (1.58), 4.250 (1.15), 4.259 (0.99), 6.191 (1.74), 6.195 (1.73), 6.210 (1.96), 6.214 (1.81), 6.719 (0.94), 6.723 (1.27), 6.738 (3.57), 6.743 (2.82), 6.752 (2.56), 6.771 (2.49), 6.791 (0.81), 7.185 (2.19), 7.235 (3.09), 7.248 (3.12), 7.365 (4.33), 8.000 (2.48), 8.013 (2.34), 8.366 (3.75), 11.045 (2.33).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 469$ $[M+H]^+$

實例52

3-(3-氯-2-乙基-苯胺基)-2-[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]-1,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0368】 以類似於實例1之方式使用 *N*-(3-氯-2-乙基-苯基)-4-[[3-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-4-吡啶基]甲胺基]-6-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-

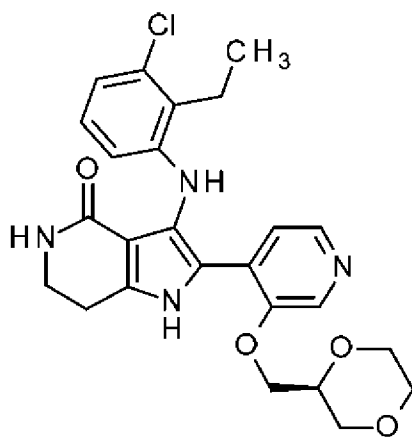
5-硫代碳醯胺(中間物6-52, 150 mg, 290 μ mol)在60°C下攪拌4 h及藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00-0.50 min 10% B, 0.50-8.06 min 10-20% B, 8.06-9.02 min 20% B, 9.02-24.12 min 20-50% B, 24.12-27.44 min 50% B)純化之後製得23.2 mg標題化合物(95%純度, 16%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 1.23 (t, 3 H), 2.86 (s, 4 H), 3.38 - 3.46 (m, 4 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.09 - 4.17 (m, 1 H), 4.21 - 4.28 (m, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 6.67 - 6.78 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例53

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0369】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例52之標題化合物(23.2 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(對映異構體1, 6.0 mg, R_t = 6.6 - 7.3 min)及對映異構體2 (5.0 mg, R_t = 10.7-11.6 min, 參見實例54)。

製備型對掌性HPLC方法: MTBE

儀器: PrepCon Labomatic HPLC; 管柱: YMC Cellulose SB 5 μ ,

250×30；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：50% A+50% B；流速：60 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：MTBE

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3μ，100×4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：50% A+50% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm；

分析型對掌性HPLC：R_t = 2.40 min

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.23 (t, 3H), 2.81 - 2.91 (m, 4H), 3.40 - 3.45 (m, 3H), 3.53 (dt, 1H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.98 (d, 1H) 8.36 (s, 1 H), 11.03 (br s, 1H).

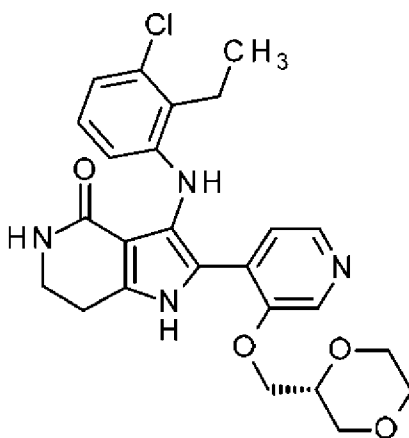
【0370】對映選擇性合成確認標題化合物呈3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮形式。以類似於實例1之方式藉由使用*N*-(3-氯-2-乙基苯基)-4-{[(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-53，320 mg，0.62 mmol)作為起始物質，隨後用製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 5% B，0.50-7.99 min 5-60% B，7.99-11.20 min 60% B)純化製備標題化合物(25 mg，7.6%產率)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 11.03 (s, 1H), 8.36 (s,

1H), 7.98 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 6.68 - 6.80 (m, 2H), 6.14 - 6.28 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 4H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 3H), 2.81 - 2.90 (m, 4H), 1.23 (t, 3H).

實例54

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0371】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例52。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例53)分離對映異構體得到5.0 mg標題化合物(R_t = 10.7 - 11.6 min)。

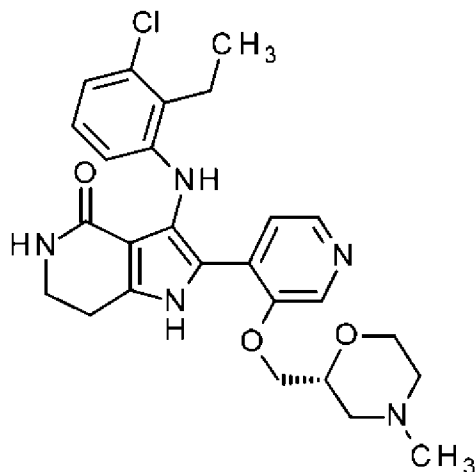
分析型對掌性HPLC (方法參見實例53)： R_t = 3.22 min

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.14 - 1.34 (m, 6H), 2.81 - 2.91 (m, 4H), 3.38 - 3.48 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.69 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.93 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.69 - 6.79 (m, 2H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 1H), 10.97 - 11.12 (m, 1H).

實例55

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-

4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



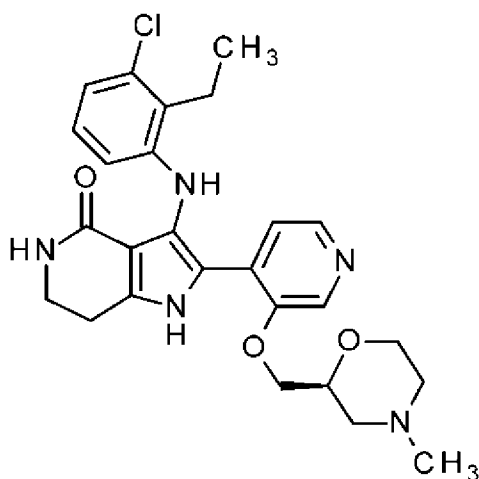
【0372】 使用如針對實例41所述之類似方法用3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物55, 58.0 mg, 120 μmol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 7.00 min 30 - 70% B)純化之後製得27.5 mg (95%純度, 44%產率)標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.23 (t, 3H), 1.90 (t, 1H), 1.99 - 2.09 (td, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.63 - 2.71 (d, 1H), 2.73 - 2.78 (d, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 4H), 3.40 - 3.47 (td, 2H), 3.67 (td, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

LC-MS (方法2): *R*_t = 1.10 min; MS (ESIpos): *m/z* = 496 [M+H]⁺

實例56

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



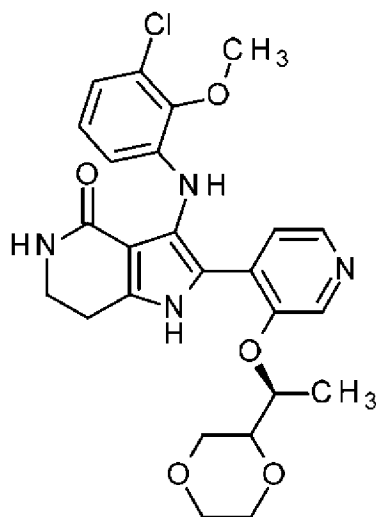
【0373】 使用如針對實例41所述之類似方法用3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(中間物56, 68.0 mg, 141 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度: 0.00 - 0.50 min 30% B, 0.50 - 7.00 min 30 - 70% B)純化之後製得37.8 mg (95%純度, 51%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.23 (t, 3H), 1.90 (t, 1H), 2.00 - 2.08 (td, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.63 - 2.72 (d, 1H), 2.72 - 2.81 (d, 1H), 2.81 - 2.90 (m, 4H), 3.44 (td, 2H), 3.67 (td, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例57

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0374】 在微波管中，將*N*-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-([3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基]甲基)胺基]-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-57，380 mg，713 μ mol)於甲醇(1.5 ml)中之溶液用TFA (55 μ l，710 μ mol)處理，隨後用過氧化氫(9.2 μ l，0.106 mmol)處理，加熱至60°C且攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥，溶解於DMSO中且藉由製備型HPLC (方法10，梯度：0.00-0.50 min 15% B，0.50-5.00 min 15-50% B，5.00-8.00 min 50% B)純化以在冷凍乾燥之後得到呈兩種立體異構體之混合物形式的所需產物(174 mg，44%產率)。

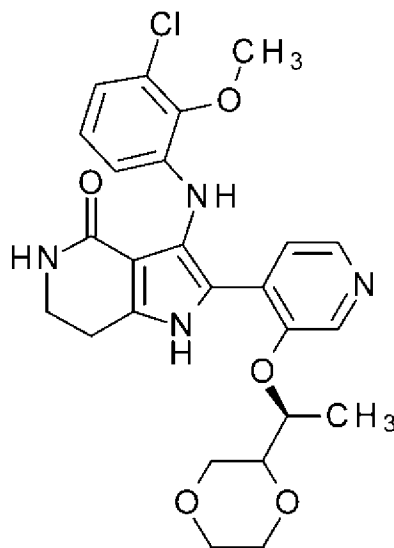
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.176 (0.47), 1.192 (0.46), 1.245 (3.61), 1.261 (3.63), 1.326 (5.41), 1.342 (5.34), 2.074 (0.90), 2.518 (2.00), 2.523 (1.30), 2.832 (0.58), 2.853 (1.78), 2.871 (2.29), 2.889 (1.20), 3.374 (0.58), 3.402 (1.93), 3.412 (1.77), 3.419 (2.47), 3.427 (2.74), 3.435 (1.67), 3.442 (1.31), 3.455 (1.30), 3.464 (0.88), 3.485 (1.04), 3.493 (0.81), 3.500 (0.81), 3.522 (0.58), 3.614 (0.42), 3.643 (1.28), 3.650 (1.69), 3.669 (0.97), 3.699 (1.00), 3.725 (1.81), 3.734 (0.89), 3.748 (1.07), 3.754 (0.91), 3.768 (0.44), 3.777 (0.54), 3.783 (0.42), 3.806 (1.65), 3.813 (2.16), 3.823 (1.17), 3.836

(1.62), 3.843 (1.75), 3.850 (1.00), 3.863 (9.50), 3.890 (16.00), 3.919 (0.92), 3.948 (0.61), 4.068 (2.33), 4.626 (0.70), 4.630 (0.86), 4.643 (1.15), 4.653 (0.66), 4.658 (0.86), 6.133 (0.95), 6.143 (2.18), 6.148 (0.96), 6.151 (1.32), 6.158 (1.98), 6.167 (1.48), 6.638 (1.70), 6.643 (2.02), 6.653 (3.46), 6.678 (0.58), 6.690 (6.05), 6.699 (2.71), 6.706 (2.31), 7.122 (0.98), 7.161 (1.50), 7.264 (0.72), 7.285 (0.52), 7.294 (1.80), 7.299 (2.64), 7.307 (1.85), 7.312 (2.64), 7.440 (2.17), 7.519 (3.36), 7.631 (0.44), 7.998 (3.33), 8.011 (3.08), 8.031 (2.20), 8.044 (1.98), 8.396 (4.10), 8.411 (2.66), 11.072 (1.20), 11.085 (1.69).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.72$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 499$ $[M+H]^+$

實例58

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0375】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例57之標題化合物(170 mg)分離成立體異構體得到標題化合物(立體異構體1, 58 mg, $R_t = 16.2$ -18.8 min)及立體異構體2 (35 mg, $R_t = 19.3$ -21.6 min, 參見實例60)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SC 5 μ ，
250×30；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%
二乙胺；梯度：0-15 min 20-30% B；流速：40 ml/min；溫度：25℃；
UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SC 3 μ ，
100×4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：
70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC：R_t = 5.19 min

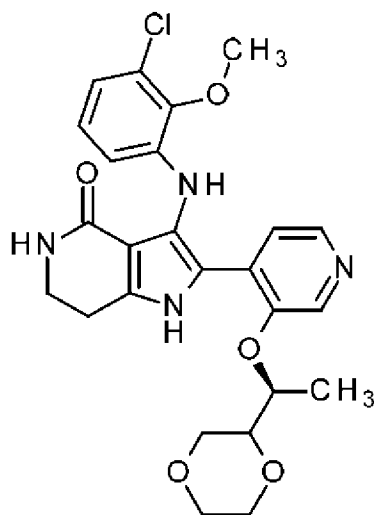
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.157 (0.42), 1.326
(5.83), 1.342 (5.94), 2.518 (2.45), 2.523 (1.64), 2.854 (1.00), 2.872
(2.23), 2.889 (1.30), 3.159 (0.76), 3.172 (0.81), 3.403 (0.88), 3.409
(0.98), 3.420 (1.66), 3.427 (1.98), 3.435 (0.89), 3.456 (1.40), 3.469
(0.49), 3.485 (1.09), 3.493 (0.89), 3.500 (0.89), 3.522 (0.63), 3.530
(0.42), 3.699 (1.04), 3.725 (1.77), 3.748 (1.00), 3.755 (0.79), 3.777
(0.55), 3.783 (0.42), 3.806 (1.16), 3.812 (1.76), 3.824 (0.88), 3.836
(1.39), 3.843 (1.20), 3.850 (0.51), 3.890 (16.00), 3.919 (1.02), 3.948
(0.70), 4.631 (0.81), 4.646 (0.95), 4.659 (0.80), 6.143 (1.46), 6.151
(1.29), 6.159 (1.42), 6.167 (1.47), 6.679 (0.61), 6.691 (6.25), 6.699
(2.81), 6.706 (2.43), 6.727 (0.42), 7.159 (1.65), 7.298 (2.69), 7.311
(2.69), 7.518 (3.71), 7.998 (3.52), 8.010 (3.22), 8.395 (4.49), 11.084
(1.82).

旋光度： $[\alpha]_D = 30.21^\circ \pm 0.60^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml 氯仿)

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.72$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 499$ $[M+H]^+$

實例59

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1*S*)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0376】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例57之標題化合物(170 mg)分離成立體異構體得到標題化合物立體異構體2 (35 mg, $R_t = 19.3$ -21.6 min, 參見關於分離方法之實例58)。

分析型對掌性HPLC： $R_t = 5.91$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.798 (0.48), 0.815 (0.56), 0.822 (0.55), 0.905 (0.48), 1.084 (0.46), 1.137 (0.84), 1.156 (0.69), 1.233 (1.00), 1.246 (6.21), 1.261 (6.32), 2.084 (0.60), 2.332 (0.57), 2.518 (3.49), 2.522 (2.23), 2.673 (0.60), 2.833 (1.01), 2.850 (2.05), 2.867 (1.22), 3.308 (0.48), 3.373 (0.98), 3.402 (2.29), 3.412 (2.05), 3.418 (2.16), 3.427 (2.02), 3.435 (1.84), 3.442 (1.19), 3.465 (0.79), 3.607 (0.46), 3.614 (0.62), 3.643 (2.17), 3.670 (1.14), 3.726 (0.62), 3.732 (0.73), 3.738 (0.65), 3.744 (0.72), 3.751 (0.57), 3.757

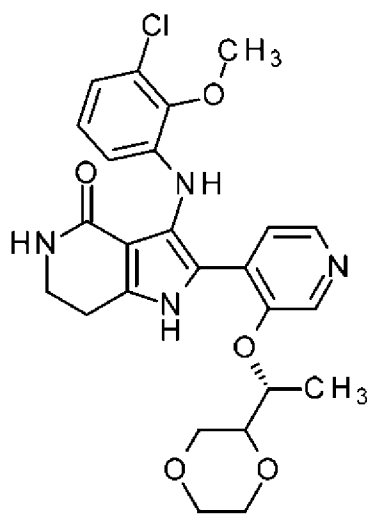
(0.63), 3.762 (0.57), 3.768 (0.57), 3.805 (1.25), 3.815 (1.51), 3.821 (1.12), 3.834 (1.01), 3.844 (1.36), 3.850 (1.08), 3.863 (16.00), 3.889 (0.74), 4.625 (0.83), 4.637 (0.87), 4.641 (0.90), 4.653 (0.81), 6.133 (1.40), 6.143 (1.44), 6.147 (1.32), 6.157 (1.50), 6.639 (2.71), 6.643 (3.20), 6.653 (5.57), 6.663 (0.45), 7.120 (1.71), 7.294 (2.55), 7.307 (2.61), 7.438 (3.73), 8.031 (2.89), 8.043 (2.69), 8.411 (4.05), 11.071 (1.88).

旋光度： $[\alpha]_D = 19.87^\circ \pm 0.91^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml 氯仿)

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.72$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 499$ $[M+H]^+$

實例60

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1R)-1-(1,4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0377】 使用如針對實例57所述之類似方法用N-(3-氯-2-甲氧基)-4-[[3-[(1R)-1-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基]吡啶-4-基]甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-60, 340 mg, 638 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (方法10, 梯度：0.00-0.50 min 15% B, 0.50-5.00 min 15-50% B, 5.00-8.00 min 50% B)接著製備型對掌性

HPLC純化之後製得76.0 mg (99%純度，24%產率)標題化合物(立體異構體1， $R_t = 18.7\text{-}22.0$ min)。另外分離出7 mg立體異構體2 (實例61) ($R_t = 16.5\text{-}17.9$ min)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 5μ ， 250×30 ；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇+ 0.1體積%二乙胺；等度：80% A+20% B；流速：60 ml/min；溫度：25°C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3μ ， 100×4.6 ；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙醇；等度：80% A+20% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25°C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 6.96$ min.

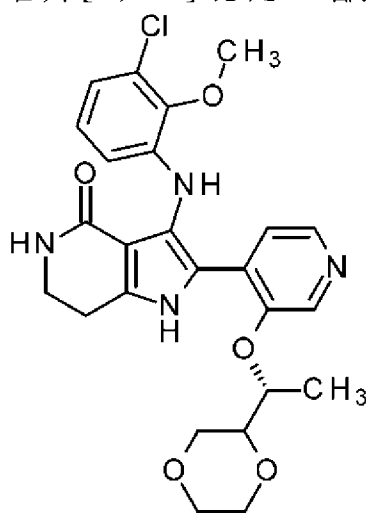
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.245 (5.93), 1.261 (5.97), 2.518 (0.96), 2.522 (0.61), 2.833 (0.89), 2.850 (1.81), 2.868 (1.07), 3.374 (0.88), 3.398 (1.92), 3.402 (2.05), 3.412 (1.84), 3.418 (1.88), 3.427 (1.81), 3.435 (1.62), 3.442 (1.07), 3.465 (0.71), 3.608 (0.45), 3.614 (0.62), 3.643 (2.07), 3.669 (1.04), 3.726 (0.57), 3.733 (0.70), 3.736 (0.65), 3.744 (0.69), 3.751 (0.53), 3.757 (0.58), 3.762 (0.53), 3.768 (0.55), 3.805 (1.12), 3.815 (1.32), 3.821 (0.99), 3.834 (0.89), 3.844 (1.24), 3.850 (0.97), 3.864 (16.00), 3.890 (0.81), 4.068 (0.46), 4.626 (0.76), 4.637 (0.80), 4.641 (0.83), 4.653 (0.76), 6.133 (1.41), 6.143 (1.51), 6.148 (1.26), 6.158 (1.48), 6.638 (2.78), 6.643

(3.34), 6.653 (5.70), 6.663 (0.46), 7.122 (1.57), 7.294 (2.67), 7.307 (2.70), 7.440 (3.53), 8.031 (3.75), 8.044 (3.34), 8.411 (4.42), 11.072 (1.72).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.72$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 499$ $[M+H]^+$

實例61

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1*R*)-1-[(1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



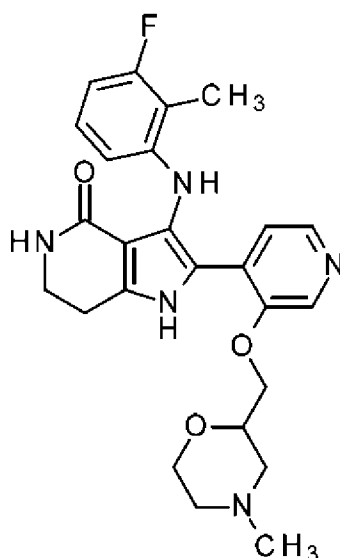
【0378】 關於製備呈兩種非對映異構體之混合物形式的標題化合物參見實例60。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例60)分離對映異構體得到7.0 mg標題化合物($R_t = 9.4 - 10.8$ min)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例60) : $R_t = 6.10$ min

旋光度 : $[\alpha]_D = -3.38^\circ \pm 0.78^\circ$ ($c = 3.7$ mg/ml , 氯仿)。

實例62

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮



【0379】 向*N*-(3-氟-2-甲基苯基)-4-{[(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-62, 110 mg, 220 μmol)於乙酸(1.1 ml)中之溶液添加過氧化氫水溶液(45 μl , 30%純度, 440 μM)且來混合物在80°C下加熱2 h。將反應混合物用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅且藉由添加4 M氫氧化鈉水溶液調節pH 7。在添加DCM之後在RT下攪拌混合物15 min。分離各相且用DCM萃取水相。將經合併之有機層藉由疏水性濾紙乾燥且在減壓下濃縮。將混合物藉由製備型HPLC (方法10)純化以得到28 mg (97%純度, 26%產率)標題化合物。

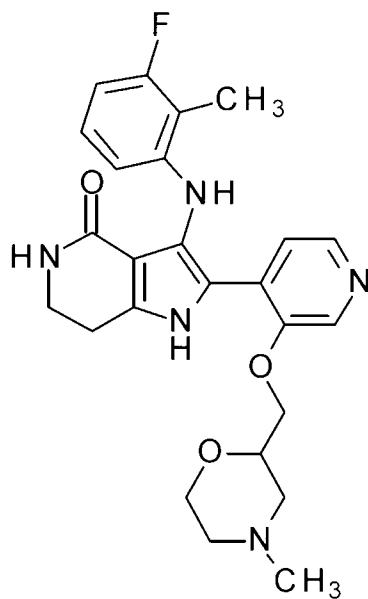
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.877 (1.11), 1.904 (1.76), 1.931 (1.15), 2.007 (0.48), 2.016 (0.62), 2.036 (1.18), 2.044 (1.14), 2.064 (0.65), 2.074 (0.91), 2.188 (9.04), 2.191 (9.20), 2.204 (16.00), 2.326 (0.50), 2.518 (1.93), 2.522 (1.23), 2.647 (1.09), 2.669 (1.06), 2.673 (1.34), 2.743 (1.21), 2.770 (1.13), 2.844 (1.64), 2.861 (3.54), 2.878 (1.85), 3.410 (1.18), 3.415 (1.29), 3.426 (2.35), 3.432 (2.33), 3.443 (1.13), 3.449 (1.04), 3.642 (0.55), 3.648 (0.70), 3.670

(1.28), 3.675 (1.30), 3.698 (0.76), 3.703 (0.63), 3.935 (1.65), 3.942 (1.53), 3.951 (0.92), 3.962 (1.44), 3.967 (1.29), 4.109 (1.20), 4.126 (1.08), 4.135 (1.56), 4.151 (1.27), 4.276 (1.43), 4.285 (1.48), 4.301 (1.18), 4.310 (1.07), 6.056 (2.20), 6.076 (2.25), 6.442 (1.00), 6.464 (1.83), 6.486 (1.13), 6.735 (0.68), 6.755 (1.42), 6.772 (1.36), 6.793 (0.57), 7.188 (2.26), 7.230 (3.88), 7.242 (3.85), 7.346 (4.43), 7.979 (5.07), 7.991 (4.58), 8.368 (6.78), 11.029 (2.41).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.46$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 466$ $[M+H]^+$

實例63

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0380】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例62之標題化合物(21 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(立體異構體1, 7.0 mg, $R_t = 7.1$ -8.1 min)及立體異構體2 (9.0 mg, $R_t = 9.4$ - 10.8 min, 參見實例64)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 5 μ ，

250×30；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：50% A+50% B；流速：60 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3μ，100×4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：50% A+50% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25℃；UV：254 nm；

分析型對掌性HPLC： $R_t = 2.60 \text{ min}$

旋光度： $[\alpha]_D = 21.60^\circ \pm 1.04^\circ$ (c = 1.0 g/100 ml氯仿)

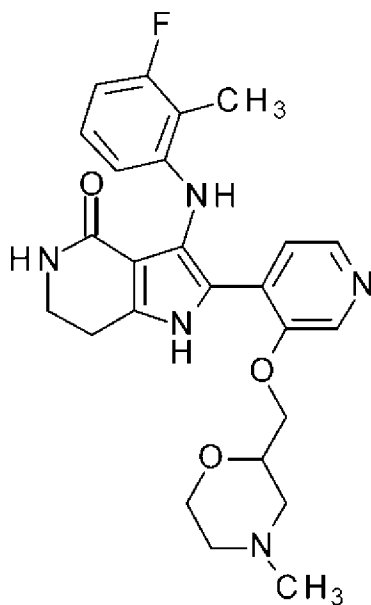
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.232 (0.89), 1.877 (1.15), 1.904 (1.74), 1.931 (1.14), 2.008 (0.48), 2.016 (0.62), 2.036 (1.17), 2.044 (1.15), 2.064 (0.65), 2.073 (0.56), 2.188 (9.17), 2.191 (9.34), 2.204 (16.00), 2.322 (0.45), 2.327 (0.62), 2.332 (0.45), 2.518 (2.49), 2.523 (1.54), 2.646 (1.12), 2.669 (1.21), 2.673 (1.46), 2.743 (1.23), 2.770 (1.15), 2.844 (1.60), 2.861 (3.42), 2.878 (1.82), 3.410 (1.23), 3.415 (1.32), 3.426 (2.40), 3.432 (2.38), 3.444 (1.15), 3.449 (1.07), 3.641 (0.56), 3.648 (0.70), 3.670 (1.28), 3.675 (1.31), 3.698 (0.76), 3.703 (0.61), 3.935 (1.67), 3.942 (1.57), 3.951 (0.95), 3.962 (1.45), 4.109 (1.14), 4.126 (1.03), 4.135 (1.51), 4.152 (1.21), 4.276 (1.39), 4.285 (1.43), 4.301 (1.14), 4.310 (1.03), 6.056 (2.16), 6.076 (2.23), 6.442 (1.01), 6.464 (1.85), 6.486 (1.14), 6.735 (0.67), 6.755 (1.42), 6.772 (1.37), 6.793 (0.56), 7.188 (2.29), 7.230 (3.04), 7.243

(3.00), 7.345 (4.40), 7.979 (3.05), 7.991 (2.83), 8.368 (4.67), 11.030 (2.40).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.46$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 466$ $[M+H]^+$

實例64

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0381】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例63。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例63)分離對映異構體得到9.0 mg標題化合物($R_t = 9.4 - 10.8$ min)。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例63) : $R_t = 3.37$ min

旋光度 : $[\alpha]_D = -20.75^\circ \pm 1.29^\circ$ ($c = 1.0$ g/ 100 ml於氯仿中)

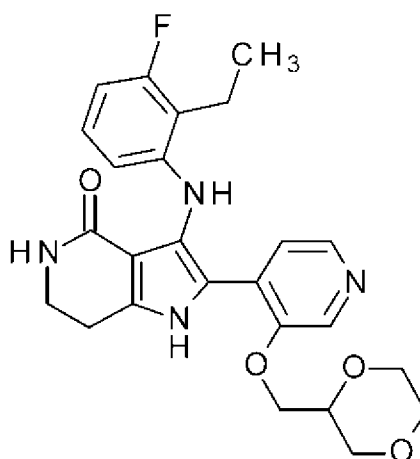
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.232 (0.99), 1.877 (1.12), 1.904 (1.80), 1.931 (1.15), 2.008 (0.49), 2.016 (0.64), 2.036 (1.17), 2.044 (1.15), 2.065 (0.66), 2.073 (0.57), 2.188 (9.36), 2.191 (9.48), 2.204 (16.00), 2.323 (0.47), 2.327 (0.62), 2.332 (0.47), 2.518

(2.39), 2.522 (1.44), 2.647 (1.15), 2.669 (1.24), 2.673 (1.48), 2.743 (1.24), 2.770 (1.16), 2.844 (1.63), 2.861 (3.47), 2.878 (1.82), 3.410 (1.27), 3.415 (1.36), 3.426 (2.43), 3.432 (2.39), 3.443 (1.17), 3.449 (1.07), 3.642 (0.56), 3.648 (0.70), 3.670 (1.30), 3.675 (1.30), 3.698 (0.75), 3.703 (0.63), 3.935 (1.71), 3.942 (1.60), 3.962 (1.47), 4.109 (1.17), 4.126 (1.03), 4.135 (1.51), 4.152 (1.22), 4.276 (1.40), 4.285 (1.45), 4.301 (1.13), 4.310 (1.03), 6.056 (2.19), 6.076 (2.26), 6.442 (1.05), 6.464 (1.87), 6.486 (1.15), 6.735 (0.70), 6.755 (1.43), 6.772 (1.38), 6.793 (0.56), 7.188 (2.30), 7.230 (3.03), 7.243 (3.07), 7.346 (4.46), 7.979 (3.01), 7.992 (2.84), 8.368 (4.73), 11.030 (2.43).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.46$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 466$ $[M+H]^+$

實例65

2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0382】 使用如針對62實例所述之類似方法用4-{[(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-N-(2-乙基-3-氟苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-65, 215 mg, 429 μ mol)作為起

始材料；在藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化之後製得76.0 mg (95%純度，36%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.097 (0.45), 1.206 (6.70), 1.225 (16.00), 1.244 (6.93), 2.322 (0.88), 2.327 (1.21), 2.332 (0.88), 2.518 (4.46), 2.522 (2.73), 2.664 (1.18), 2.669 (1.70), 2.673 (2.02), 2.697 (3.88), 2.715 (3.73), 2.732 (1.31), 2.847 (3.66), 2.864 (7.84), 2.881 (4.11), 3.404 (3.38), 3.415 (2.84), 3.420 (3.17), 3.432 (8.74), 3.437 (5.90), 3.449 (2.86), 3.457 (4.93), 3.506 (1.16), 3.511 (1.46), 3.533 (2.58), 3.540 (2.78), 3.562 (2.02), 3.570 (1.77), 3.711 (3.25), 3.719 (1.53), 3.726 (2.41), 3.738 (2.86), 3.749 (3.64), 3.756 (2.33), 3.777 (2.11), 3.783 (1.59), 3.804 (2.97), 3.810 (3.25), 3.833 (2.65), 3.839 (2.67), 3.887 (2.80), 3.915 (2.07), 4.005 (0.73), 4.013 (1.16), 4.021 (1.72), 4.029 (1.94), 4.036 (1.90), 4.045 (1.57), 4.054 (1.36), 4.061 (0.97), 4.106 (3.19), 4.123 (2.20), 4.132 (4.05), 4.149 (3.10), 4.246 (3.66), 4.255 (3.60), 4.272 (2.73), 4.281 (2.45), 6.084 (4.91), 6.104 (5.10), 6.433 (2.28), 6.454 (4.07), 6.476 (2.61), 6.720 (1.92), 6.741 (3.81), 6.758 (3.70), 6.778 (1.62), 7.180 (5.15), 7.199 (8.92), 7.212 (8.89), 7.427 (9.02), 7.964 (12.58), 7.976 (11.33), 8.358 (15.85), 11.012 (5.43).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

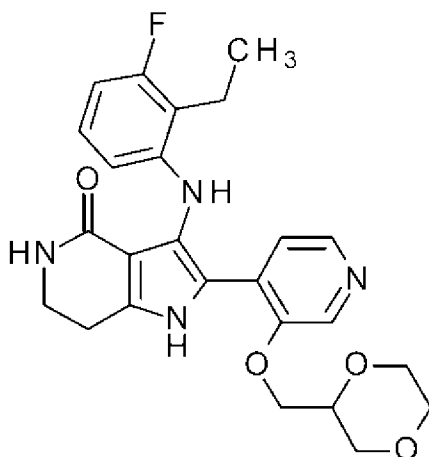
實例66、實例67

2-(3-{[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

實例66

2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0383】藉由製備型對掌性HPLC將來自實例65之標題化合物(74 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(立體異構體1，30 mg， $R_t = 4.5-5.3$ min)及立體異構體2 (31 mg， $R_t = 5.3-6.2$ min，參見實例67)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC；管柱：YMC Cellulose SB 10 μ ，250 $\times$ 50；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：甲醇；等度：90% A+10% B；流速：150 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3 μ ，100 $\times$ 4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+0.1體積%二乙胺；溶離劑B：甲醇；等度：90% A+10% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254

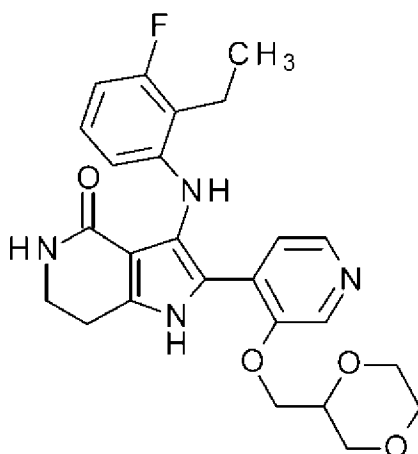
nm

分析型對掌性HPLC : $R_t = 4.41$ min旋光度 : $[\alpha]_D = -21.9^\circ \pm 0.60^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.097 (0.44), 1.104 (0.61), 1.206 (6.68), 1.225 (16.00), 1.243 (7.03), 2.074 (3.21), 2.322 (1.00), 2.326 (1.39), 2.332 (1.01), 2.518 (6.14), 2.522 (3.75), 2.664 (1.33), 2.669 (1.92), 2.673 (2.17), 2.696 (3.92), 2.715 (3.83), 2.732 (1.29), 2.846 (3.62), 2.864 (7.78), 2.881 (4.15), 3.404 (3.29), 3.414 (2.85), 3.420 (3.24), 3.431 (8.73), 3.437 (6.06), 3.448 (2.90), 3.457 (4.88), 3.505 (1.14), 3.511 (1.37), 3.533 (2.57), 3.540 (2.76), 3.562 (1.97), 3.570 (1.73), 3.711 (3.19), 3.719 (1.56), 3.726 (2.37), 3.738 (2.90), 3.749 (3.58), 3.755 (2.31), 3.777 (1.96), 3.783 (1.46), 3.804 (2.93), 3.810 (3.13), 3.833 (2.59), 3.839 (2.71), 3.887 (2.80), 3.914 (2.06), 4.013 (1.15), 4.020 (1.68), 4.029 (1.97), 4.036 (1.90), 4.045 (1.59), 4.053 (1.40), 4.060 (0.95), 4.106 (3.06), 4.122 (2.09), 4.132 (3.85), 4.148 (2.90), 4.245 (3.58), 4.255 (3.47), 4.271 (2.68), 4.280 (2.36), 6.083 (4.88), 6.104 (5.09), 6.433 (2.24), 6.454 (4.08), 6.476 (2.56), 6.720 (1.80), 6.741 (3.65), 6.758 (3.54), 6.778 (1.53), 7.179 (5.11), 7.199 (8.20), 7.211 (8.15), 7.426 (8.99), 7.963 (9.54), 7.976 (8.80), 8.357 (13.39), 11.012 (5.48).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ **實例67****2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-**

1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0384】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例65。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例66)分離對映異構體得到31 mg標題化合物。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例63)： $R_t = 4.49$ min

旋光度： $[\alpha]_D = 22.51^\circ \pm 0.86^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml於氯仿中)

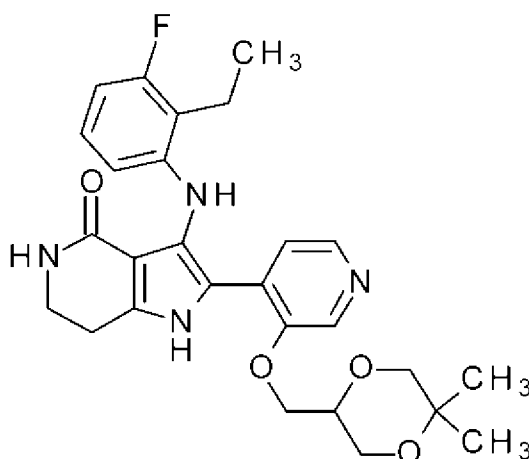
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.104 (0.57), 1.164 (0.90), 1.206 (6.89), 1.225 (16.00), 1.244 (7.18), 2.322 (0.60), 2.326 (0.81), 2.332 (0.59), 2.518 (3.44), 2.522 (2.12), 2.665 (0.84), 2.669 (1.32), 2.677 (1.68), 2.696 (3.95), 2.715 (3.83), 2.732 (1.33), 2.847 (3.68), 2.864 (7.81), 2.881 (4.16), 3.404 (3.21), 3.415 (2.88), 3.421 (3.23), 3.432 (8.92), 3.437 (6.02), 3.449 (2.91), 3.457 (4.87), 3.506 (1.11), 3.511 (1.37), 3.533 (2.61), 3.540 (2.72), 3.562 (2.00), 3.570 (1.74), 3.712 (3.25), 3.719 (1.51), 3.726 (2.32), 3.738 (2.93), 3.749 (3.59), 3.756 (2.31), 3.777 (1.96), 3.784 (1.44), 3.804 (2.94), 3.810 (3.18), 3.833 (2.64), 3.839 (2.70), 3.887 (2.87), 3.915 (2.12), 4.005 (0.70), 4.014 (1.17), 4.020 (1.70), 4.029 (2.01), 4.037 (1.92), 4.045 (1.57), 4.053 (1.42), 4.060 (0.95), 4.106 (3.05), 4.123 (2.12), 4.132

(3.86), 4.148 (2.88), 4.246 (3.51), 4.255 (3.49), 4.271 (2.68), 4.281 (2.35), 6.084 (4.92), 6.105 (5.14), 6.433 (2.23), 6.454 (4.07), 6.476 (2.59), 6.720 (1.81), 6.741 (3.64), 6.758 (3.58), 6.778 (1.55), 7.180 (5.16), 7.199 (7.86), 7.212 (7.80), 7.426 (9.02), 7.963 (7.86), 7.976 (7.32), 8.358 (12.12), 11.012 (5.54).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.70$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 467$ $[M+H]^+$

實例68

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0385】 使用如針對實例62所述之類似方法用4-{[(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)甲基]胺基}-N-(2-乙基-3-氟苯基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-68, 350 mg, 662 μ mol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化之後製得82 mg (85%純度, 21%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.051 (1.89), 1.073 (11.18), 1.171 (0.57), 1.182 (0.76), 1.197 (3.04), 1.216 (5.73), 1.234 (3.31), 1.243 (10.52), 2.326 (0.46), 2.518 (1.69), 2.522 (1.07), 2.539

(16.00), 2.669 (0.94), 2.673 (0.76), 2.688 (1.36), 2.706 (1.38), 2.828 (1.23), 2.845 (2.62), 2.862 (1.40), 3.412 (2.22), 3.422 (1.93), 3.428 (1.91), 3.440 (2.37), 3.574 (0.81), 3.582 (0.90), 3.604 (1.34), 3.612 (1.29), 3.629 (0.40), 3.646 (2.91), 3.674 (3.37), 3.703 (0.90), 3.896 (0.52), 3.903 (0.59), 3.912 (0.74), 3.920 (0.70), 3.929 (0.49), 3.938 (0.47), 4.129 (0.89), 4.146 (0.81), 4.155 (1.16), 4.172 (1.00), 4.284 (1.20), 4.292 (1.15), 4.310 (0.88), 4.319 (0.81), 5.758 (2.21), 6.089 (1.68), 6.110 (1.75), 6.420 (0.77), 6.443 (1.38), 6.464 (0.88), 6.709 (0.64), 6.729 (1.28), 6.746 (1.24), 6.767 (0.55), 7.165 (1.72), 7.200 (2.88), 7.213 (2.92), 7.249 (0.48), 7.369 (0.47), 7.382 (0.67), 7.392 (2.91), 7.972 (3.81), 7.985 (3.48), 8.067 (0.61), 8.080 (0.54), 8.372 (5.10), 8.439 (0.78), 11.018 (1.92).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.79$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 495$ $[M+H]^+$

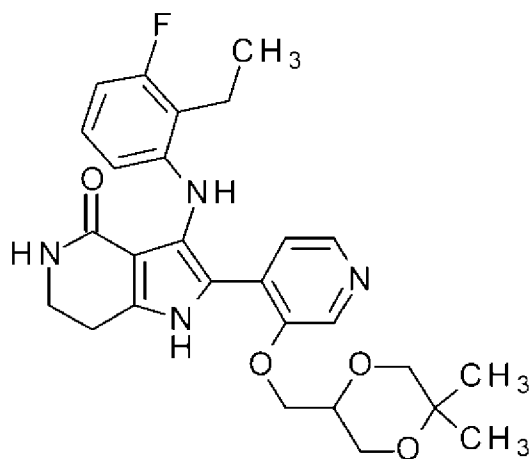
實例69、實例70

2-(3-{[(2R)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

2-(3-{[(2S)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

實例69

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0386】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例68之標題化合物(32 mg)分離成對映異構體得到標題化合物(立體異構體1，13 mg， $R_t = 36.8$ -46.0 min)及立體異構體2 (10 mg， $R_t = 21.9$ -26.4 min，參見實例70)

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC-4；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，250 $\times$ 20；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：2-丙醇；等度：70% A+30% B；流速：10 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Thermo Fisher UltiMate 3000；管柱：Chiralcel OD-H 5 μ ，100 $\times$ 4.6；溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：2-丙醇；等度：70% A+30% B；流速：1.4 ml/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 7.38$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -24.42^{\circ} \pm 0.72^{\circ}$ ($c = 1.0$ g/100 ml氯仿)

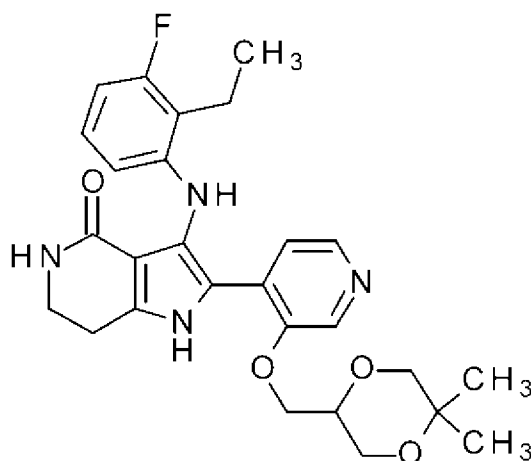
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.698 (1.11), 0.742 (0.61), 0.834 (0.47), 0.851 (0.63), 1.072 (16.00), 1.147 (1.48), 1.195 (4.00), 1.214 (8.27), 1.233 (6.80), 1.242 (15.37), 1.294 (0.70), 2.322 (0.63), 2.326 (0.85), 2.331 (0.63), 2.517 (3.89), 2.522 (2.40), 2.664 (1.17),

2.668 (1.54), 2.673 (1.19), 2.687 (1.95), 2.705 (1.86), 2.722 (0.66),
 2.826 (1.78), 2.843 (3.74), 2.860 (2.02), 3.411 (3.06), 3.420 (2.79),
 3.427 (2.73), 3.440 (3.33), 3.573 (0.89), 3.581 (1.05), 3.603 (1.84),
 3.611 (1.82), 3.646 (3.73), 3.674 (4.44), 3.703 (1.16), 3.893 (0.70),
 3.901 (0.84), 3.910 (1.06), 3.918 (0.98), 3.926 (0.71), 3.935 (0.66),
 4.126 (1.20), 4.143 (1.14), 4.152 (1.62), 4.169 (1.39), 4.281 (1.52),
 4.290 (1.61), 4.307 (1.22), 4.316 (1.10), 6.088 (2.37), 6.108 (2.47),
 6.417 (1.08), 6.440 (1.96), 6.461 (1.24), 6.707 (0.87), 6.728 (1.74),
 6.745 (1.70), 6.765 (0.75), 7.159 (2.50), 7.197 (3.08), 7.209 (3.08),
 7.378 (4.32), 7.967 (2.35), 7.980 (2.25), 8.368 (3.77), 11.014 (2.75).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.78$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 495$ $[M+H]^+$

實例70

**2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-
 氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)**



【0387】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例68。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例69)分離對映異構體得到10 mg標題化合物。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例69) : $R_t = 5.50$ min

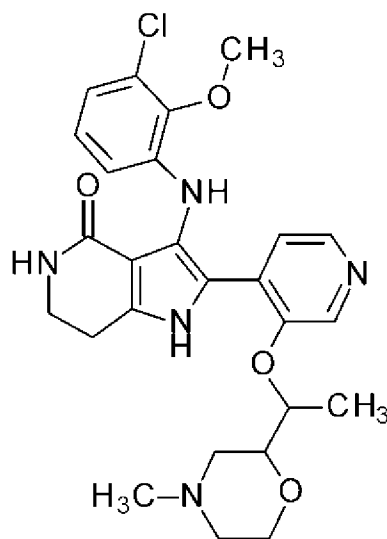
旋光度： $[\alpha]_D = 33.52^\circ \pm 1.07^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml於氯仿中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.852 (0.50), 1.072 (16.00), 1.147 (0.81), 1.195 (3.63), 1.214 (8.06), 1.233 (5.99), 1.242 (15.29), 2.322 (0.67), 2.326 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (4.20), 2.522 (2.70), 2.664 (1.19), 2.668 (1.61), 2.673 (1.22), 2.687 (1.88), 2.705 (1.81), 2.722 (0.65), 2.826 (1.76), 2.843 (3.72), 2.860 (1.98), 3.411 (2.99), 3.420 (2.72), 3.427 (2.69), 3.440 (3.28), 3.573 (0.90), 3.582 (1.04), 3.603 (1.85), 3.611 (1.82), 3.646 (3.73), 3.674 (4.50), 3.703 (1.19), 3.893 (0.69), 3.901 (0.82), 3.910 (1.04), 3.918 (0.98), 3.927 (0.70), 3.935 (0.65), 4.126 (1.23), 4.143 (1.15), 4.152 (1.63), 4.169 (1.40), 4.281 (1.53), 4.290 (1.62), 4.307 (1.24), 4.316 (1.12), 6.088 (2.36), 6.108 (2.47), 6.419 (1.10), 6.440 (1.96), 6.461 (1.24), 6.707 (0.90), 6.728 (1.77), 6.744 (1.72), 6.765 (0.75), 7.159 (2.47), 7.196 (3.38), 7.209 (3.41), 7.378 (4.36), 7.967 (2.84), 7.980 (2.69), 8.368 (4.39), 11.014 (2.71).

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.78$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例71

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮



【0388】 使用如針對實例62所述之類似方法用N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-({[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺基)-2-側氧基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-硫代碳醯胺(中間物6-71, 420 mg, 769 μmol)作為起始材料；在藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化之後製得139 mg (95%純度, 33%產率)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.277 (4.27), 1.293 (4.32), 1.333 (0.47), 1.350 (0.67), 1.358 (4.99), 1.374 (4.94), 1.824 (0.55), 1.851 (0.91), 1.878 (0.61), 1.893 (0.74), 1.906 (0.40), 1.920 (1.17), 1.934 (0.70), 1.947 (0.76), 1.956 (0.54), 1.965 (0.55), 1.987 (0.64), 1.995 (0.65), 2.128 (0.82), 2.159 (7.74), 2.180 (8.74), 2.322 (0.51), 2.326 (0.68), 2.332 (0.49), 2.518 (2.39), 2.522 (1.49), 2.577 (0.56), 2.606 (0.54), 2.642 (0.72), 2.665 (0.85), 2.669 (1.29), 2.673 (1.01), 2.748 (1.31), 2.775 (1.22), 2.835 (0.82), 2.852 (2.10), 2.867 (2.15), 2.882 (1.06), 3.403 (1.26), 3.414 (1.72), 3.420 (2.29), 3.437 (1.06), 3.546 (0.63), 3.551 (0.64), 3.640 (0.42), 3.663 (1.06), 3.668 (1.07), 3.680 (0.51), 3.691 (0.88), 3.696 (0.73), 3.712 (0.46), 3.717

(0.51), 3.724 (0.46), 3.729 (0.51), 3.738 (0.48), 3.743 (0.44), 3.750 (0.47), 3.754 (0.43), 3.867 (12.16), 3.891 (16.00), 3.969 (0.62), 3.993 (0.54), 4.637 (0.80), 4.650 (1.17), 4.659 (0.74), 4.665 (1.09), 4.675 (0.61), 6.146 (2.23), 6.155 (2.15), 6.162 (1.69), 6.170 (2.32), 6.642 (2.11), 6.647 (2.51), 6.657 (4.69), 6.667 (0.52), 6.672 (0.41), 6.680 (0.65), 6.692 (5.88), 6.701 (2.71), 6.709 (2.25), 7.122 (1.19), 7.160 (1.40), 7.290 (2.01), 7.300 (2.69), 7.303 (2.35), 7.313 (2.45), 7.426 (0.41), 7.435 (2.71), 7.520 (3.23), 7.989 (3.33), 8.002 (3.13), 8.019 (2.70), 8.031 (2.40), 8.402 (3.96), 8.421 (3.26), 11.070 (1.28), 11.110 (1.54).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.54 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 512 [M+H]^+$

實例72、實例73、實例74、實例75

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1R)-1-[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

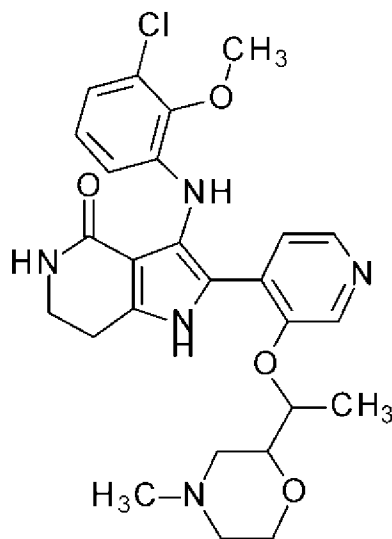
3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1S)-1-[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1R)-1-[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1S)-1-[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮

實例72

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體1)



【0389】 藉由製備型對掌性HPLC將來自實例71之標題化合物(135 mg)分離成四種立體異構體。除立體異構體2 (27 mg, $R_t = 9.6-10.9$ min, 參見實例73)、立體異構體3 (37 mg, 參見實例74)及立體異構體4 (37 mg, 參見實例75)以外亦獲得標題化合物立體異構體1, (20 mg, $R_t = 6.8-7.6$ min)。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：PrepCon Labomatic HPLC 4；管柱：YMC Cellulose SB 10 μ , 250 $\times$ 50；溶離劑A：甲基第三丁基醚+ 0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：80% A+20% B；流速：140 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：YMC Cellulose SB 3 μ , 100 $\times$ 4.6；溶離劑A：甲基第三丁基醚+0.1體積%二乙胺；溶離劑B：乙腈；等度：80% A+20% B；流速：1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 3.85$ min

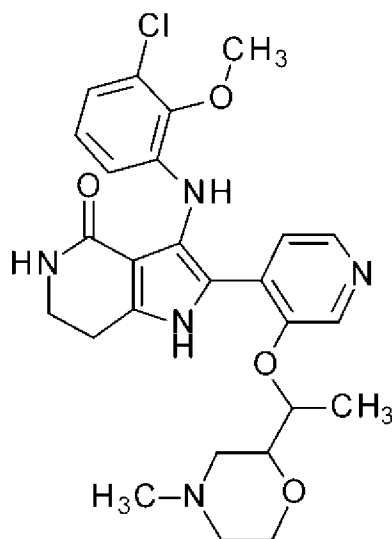
旋光度： $[\alpha]_D = 16.84^\circ \pm 0.40^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.95), 1.159 (0.63), 1.232 (0.54), 1.277 (5.83), 1.293 (5.97), 1.826 (0.63), 1.853 (1.16), 1.880 (0.71), 1.907 (0.46), 1.928 (0.77), 1.935 (0.78), 1.956 (0.45), 2.160 (9.53), 2.326 (0.58), 2.522 (2.28), 2.579 (0.94), 2.608 (0.86), 2.665 (0.41), 2.669 (0.54), 2.673 (0.40), 2.748 (0.95), 2.776 (0.90), 2.835 (1.17), 2.852 (2.46), 2.869 (1.37), 3.402 (1.17), 3.413 (1.92), 3.419 (1.92), 3.431 (0.97), 3.523 (0.52), 3.545 (0.95), 3.551 (0.92), 3.573 (0.56), 3.660 (0.71), 3.670 (0.67), 3.690 (0.73), 3.866 (16.00), 3.891 (0.61), 4.649 (0.83), 4.659 (0.85), 4.664 (0.85), 4.675 (0.80), 5.758 (1.51), 6.145 (1.46), 6.155 (1.45), 6.159 (1.36), 6.169 (1.48), 6.643 (2.83), 6.647 (3.21), 6.657 (5.61), 6.667 (0.55), 7.123 (1.81), 7.291 (2.03), 7.303 (2.10), 7.435 (3.81), 8.018 (1.65), 8.031 (1.59), 8.420 (2.63), 11.071 (2.01).

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.53$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 512$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例73

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體2)



【0390】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例71。藉由製備型對掌性HPLC (方法參見實例72)分離立體異構體得到27 mg標題化合物立體異構體2。

分析型對掌性HPLC (方法參見實例72)： $R_t = 5.24 \text{ min}$

旋光度： $[\alpha]_D = 16.84^\circ \pm 0.40^\circ$ ($c = 1.0 \text{ g/100 ml}$ 於氯仿中)

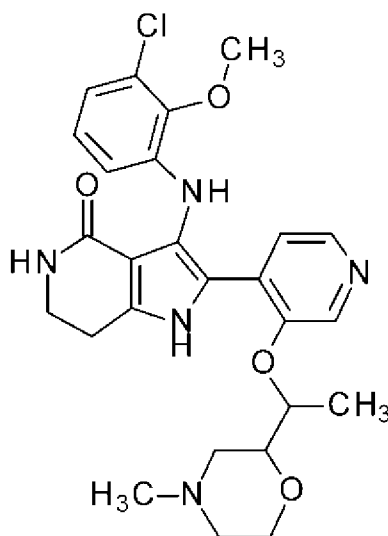
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.95), 1.159 (0.63), 1.232 (0.54), 1.277 (5.83), 1.293 (5.97), 1.826 (0.63), 1.853 (1.16), 1.880 (0.71), 1.907 (0.46), 1.928 (0.77), 1.935 (0.78), 1.956 (0.45), 2.160 (9.53), 2.326 (0.58), 2.522 (2.28), 2.579 (0.94), 2.608 (0.86), 2.665 (0.41), 2.669 (0.54), 2.673 (0.40), 2.748 (0.95), 2.776 (0.90), 2.835 (1.17), 2.852 (2.46), 2.869 (1.37), 3.402 (1.17), 3.413 (1.92), 3.419 (1.92), 3.431 (0.97), 3.523 (0.52), 3.545 (0.95), 3.551 (0.92), 3.573 (0.56), 3.660 (0.71), 3.670 (0.67), 3.690 (0.73), 3.866 (16.00), 3.891 (0.61), 4.649 (0.83), 4.659 (0.85), 4.664 (0.85), 4.675 (0.80), 5.758 (1.51), 6.145 (1.46), 6.155 (1.45), 6.159 (1.36), 6.169 (1.48), 6.643 (2.83), 6.647 (3.21), 6.657 (5.61), 6.667 (0.55), 7.123

(1.81), 7.291 (2.03), 7.303 (2.10), 7.435 (3.81), 8.018 (1.65), 8.031 (1.59), 8.420 (2.63), 11.071 (2.01).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.53$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 512$ $[M+H]^+$

實例74

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體3)



【0391】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例71。為了分離立體異構體3與立體異構體4 (參見實例75)，首先使用實例72中所述之方法進行製備型對掌性HPLC。藉由另一製備型對掌性HPLC使用以下方法進一步分離一個溶離份($R_t = 5.5-6.5$ min)得到37 mg標題化合物立體異構體3。

製備型對掌性HPLC方法：

儀器：Sepiatec：Prep SFC100；管柱：Chiralpak IG 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：CO₂；溶離劑B：2-丙醇+ 0.4體積%二乙胺；等度：40% B；流速：100 ml/min；溫度：40 $^{\circ}$ C；BPR：150 bar；UV：254 nm

分析型對掌性HPLC方法：

儀器：Agilent：1260，Aurora SFC-Modul；管柱：Chiralpak IG
5 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：CO₂；溶離劑B：2-丙醇+ 0.4體積%二乙胺；
等度：40% B；流速：4 ml/min；溫度：37.5 $^{\circ}$ C；BPR：100 bar；UV：
254 nm

分析型對掌性HPLC： $R_t = 3.98$ min。

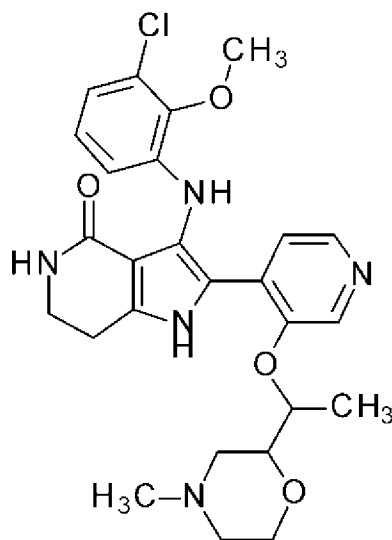
旋光度： $[\alpha]_D = 30.08^{\circ} \pm 0.91^{\circ}$ ($c = 1.0$ g/100 ml於氯仿中)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.697 (0.90), 1.026
(1.27), 1.042 (1.28), 1.088 (0.45), 1.137 (0.56), 1.232 (1.77), 1.293
(0.50), 1.358 (5.47), 1.374 (5.50), 1.893 (0.68), 1.920 (1.22), 1.947
(0.76), 1.959 (1.07), 1.966 (0.44), 1.987 (0.74), 1.995 (0.74), 2.016
(0.44), 2.180 (9.88), 2.327 (0.45), 2.523 (1.85), 2.643 (0.83), 2.669
(1.19), 2.749 (0.84), 2.776 (0.82), 2.847 (0.81), 2.865 (1.90), 2.882
(1.25), 3.409 (0.92), 3.419 (1.42), 3.425 (1.62), 3.439 (0.79), 3.640
(0.45), 3.663 (0.82), 3.668 (0.85), 3.691 (0.49), 3.712 (0.49), 3.718
(0.58), 3.724 (0.55), 3.730 (0.61), 3.738 (0.58), 3.744 (0.54), 3.750
(0.58), 3.755 (0.50), 3.891 (16.00), 3.970 (0.75), 3.993 (0.66), 4.638
(0.75), 4.653 (0.92), 4.666 (0.75), 6.146 (1.43), 6.154 (1.30), 6.162
(1.45), 6.170 (1.48), 6.681 (0.60), 6.693 (6.14), 6.701 (2.75), 6.709
(2.40), 6.729 (0.44), 7.162 (1.65), 7.301 (1.65), 7.313 (1.71), 7.521
(3.68), 7.990 (1.16), 8.002 (1.10), 8.403 (1.76), 11.111 (1.82).

LC-MS (方法6)： $R_t = 0.53$ min；MS (ESIpos)： $m/z = 512$ [M+H]⁺

實例75

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(立體異構體4)



【0392】 關於外消旋標題化合物之製備，參見實例71。為了分離立體異構體3 (參見實例74)與立體異構體4 (實例75)，首先使用實例72中所述之方法進行製備型對掌性HPLC。藉由另一製備型對掌性HPLC (方法參見實例74)進一步分離一個溶離份($R_t = 5.5-6.5$ min)得到37 mg標題化合物立體異構體4。

分析型對掌性HPLC： $R_t = 7.23$ min

旋光度： $[\alpha]_D = -24.97^\circ \pm 0.50^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml於氯仿中)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.697 (2.05), 0.742 (1.32), 0.760 (1.30), 0.832 (0.55), 0.851 (0.74), 0.973 (0.66), 0.984 (0.67), 0.991 (0.96), 0.999 (0.64), 1.009 (0.72), 1.026 (0.75), 1.042 (0.77), 1.070 (0.82), 1.088 (1.27), 1.106 (1.27), 1.151 (4.27), 1.232 (4.01), 1.293 (1.22), 1.358 (5.91), 1.373 (6.07), 1.894 (0.71), 1.921 (1.28), 1.948 (0.80), 1.959 (1.52), 1.988 (0.82), 1.995 (0.85), 2.017 (0.51), 2.181 (10.00), 2.322 (0.74), 2.326 (0.99), 2.331 (0.74), 2.522

(4.96), 2.643 (0.98), 2.669 (1.77), 2.749 (0.99), 2.777 (0.93), 2.849 (0.99), 2.865 (2.18), 2.882 (1.43), 3.408 (1.14), 3.424 (1.91), 3.640 (0.51), 3.663 (0.93), 3.668 (0.95), 3.692 (0.56), 3.718 (0.67), 3.730 (0.69), 3.743 (0.64), 3.750 (0.64), 3.891 (16.00), 3.969 (0.87), 3.993 (0.79), 4.638 (0.82), 4.653 (1.03), 4.667 (0.80), 6.145 (1.44), 6.154 (1.38), 6.161 (1.41), 6.169 (1.51), 6.681 (0.63), 6.693 (5.87), 6.701 (2.92), 6.709 (2.49), 6.729 (0.47), 7.162 (1.85), 7.300 (1.91), 7.313 (1.96), 7.520 (3.80), 7.990 (1.46), 8.002 (1.40), 8.402 (2.29), 11.110 (1.99).

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.53$ min ; MS (ESIpos) : $m/z = 512$ [M+H]⁺

實驗章節-生物檢定

【0393】 根據本發明之化合物之藥理學活性可如熟習此項技術者已知使用活體外及/或活體內檢定來評估。以下實例描述根據本發明之化合物之生物活性，但本發明不限於該等實例。

在所選生物檢定中測試根據本發明之實例化合物一或多次。當測試超過一次時，資料係以平均值形式抑或以中位值形式報告，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得值之總和除以所測試次數，且
- 中位值表示當以升序或降序排列時該組值的中間數。若資料集中之值數目為奇數，則中位值為中間值。若資料集中之值數目為偶數，則中位值為兩個中間值之算術平均值。

【0394】 實例經合成一或多次。當合成超過一次時，來自生物檢定之資料表示利用獲自一或多個合成批次之測試的資料集所計算之平均值或

中位值。

【0395】 本發明化合物之活體外活性可在以下檢定中證明：

用於生物化學激酶檢定之EGFR蛋白的表現及純化

【0396】 用於生物化學激酶活性抑制檢定之不同EGFR蛋白藉由使用桿狀病毒系統在昆蟲細胞中表現且隨後如以下段落所述純化來內部生成。

【0397】 表現構築體：

將編碼來自人類EGFR人類(P00533)之各種蛋白序列的cDNA最佳化用於在真核細胞中表現且藉由Life Technologies之GeneArt Technology合成。

【0398】 此等DNA序列編碼以下序列：

構築體EGFR 1號胺基酸R669至A1210

構築體EGFR 2號胺基酸R669至A1210及V769與D770之間的胺基酸序列ASV之插入

構築體EGFR 3號胺基酸R669至A1210及D770與N771之間的胺基酸序列SVD之插入

另外所有構築體EGFR 1號至3號均編碼：在N末端處TEV (菸草蝕刻病毒)蛋白酶裂解位點(DYDIPTTENLYFQG)，在C末端處兩個終止密碼子及另外的用於閘道選殖之5'及3'att-DNA序列。

【0399】 四個EGFR構築體中之每一者均使用閘道技術次選殖成目的載體pD-Ins1。載體pD-Ins1為桿狀病毒轉移載體(基於載體pVL1393、Pharming)，其使得GST標籤N末端融合至整合基因構築體。各別轉移載體稱為PD-Ins1_EGFR 1號、PD-Ins1_EGFR 2號、PD-Ins1_EGFR 3

號。

【0400】 EGFR胺基酸序列：

GST-EGFR 1號(野生型)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYID
GDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSRAYS KDFETLKVD
FLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFK
KRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQG WQATFGGGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTEN
LYFQGRRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFG
TVYKGLWIPEGEKV KIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTV
QLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWC VQIAKGMNYLED RRLVHRDLAARNVLV
KTPQHVKITDFGLAKLLGAE EKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVW
ELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPP ICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEF
SKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSP TDSNFYRALMDEEDMDDVVD ADEYLIPQQGFFSS
PSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALT EDSIDDTFL
PVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPT
CVNSTFDSPA HWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQS
SEFIGA

GST-EGFR 2號(V769與D770之間的ASV)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYID
GDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSRAYS KDFETLKVD
FLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFK
KRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQG WQATFGGGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTEN
LYFQGRRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFG
TVYKGLWIPEGEKV KIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVASVDNPHVCRLLGICLT
STVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWC VQIAKGMNYLED RRLVHRDLAARN
VLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAE EKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGV
TVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPP ICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRE
LIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSP TDSNFYRALMDEEDMDDVVD ADEYLIPQQGF
FSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALT EDSIDD
TFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQ
PTCVNSTFDSPA HWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAP
QSSEFIGA

GST-EGFR 3號(D770與N771之間的SVD)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYID
GDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSRISYKDFETLKVD
FLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFK
KRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTEN
LYFQGRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFG
TVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDSVDNPHVCRLLGICLT
STVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARN
VLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPKWMMALESILHRIYTHQSDVWSYGV
TVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRE
LIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVDADEYLIPQQGF
FSSPSTSRTPLLSSLATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDD
TFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQ
PTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAP
QSSEFIGA

【0401】 重組桿狀病毒之產生：

在單獨途徑中三種轉移載體中之每一者用桿狀病毒DNA (Flashbac Gold DNA，Oxford Expression Technologies)使用Fugene HD (Roche)在Sf9細胞中共轉染。在5天之後將含有編碼各種EGFR蛋白之重組桿狀病毒的經轉染細胞之上清液用於Sf9細胞之進一步感染以便病毒擴增，從而使用qPCR監測病毒效價。

【0402】 使用生物反應器使EGFR在Sf9細胞中表現：

將在波生物反應器中用拋棄式培養袋培養之Sf9細胞(Insect-xpress medium，Lonza，27℃)以10⁶個細胞/ml之細胞密度與重組桿狀病毒儲備液中之一者一起以感染倍率1感染，並培育48 h。隨後藉由離心採集細胞，且在-80℃下冷凍細胞小球。

【0403】 GST-EGFR融合蛋白之純化：

藉由親和性層析使用麩胱甘肽瓊脂糖4B基質(GE Healthcare Life Sciences)達成GST-EGFR融合蛋白之純化。

【0404】 使粒狀細胞(來自4 1細胞培養物)再懸浮於裂解緩衝液(50

mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 5% 甘油, 1 mM MgCl_2 , 1 mM MnCl_2 , 0.5 mM Na_3VO_4) 中, 並藉由凍融循環裂解, 隨後於冰上培育 60 min。在 4°C 下以 4000 x g 離心上清液 30 min。隨後將上清液用麩胱甘肽瓊脂糖 4B 基質培育(於玻璃瓶中旋轉 16 h, 在 4°C 下)用於結合 GST EGFR 融合蛋白, 用洗滌緩衝液淋洗且最終使用洗脫-緩衝液(裂解緩衝液加 25 mM 谷胱甘肽)洗脫所結合蛋白並用液氮驟凍。

WT-EGFR 激酶檢定

【0405】 採用如以下段落所述之基於 TR-FRET 的 EGFR 檢定來定量本發明化合物對野生型表皮生長因子受體(EGFR)之抑制活性。

【0406】 將在 Sf9 昆蟲細胞中表現且經由親和性層析使用如上文所述之麩胱甘肽瓊脂糖純化的 N 末端麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)與人類 EGFR 之片段(胺基酸 R669 至 A1210)之重組融合蛋白用作激酶。作為激酶反應之受質, 使用生物素標記的肽生物素-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (醯胺形式中之 C 末端), 其可購自例如 Biosynthan GmbH 公司(Berlin-Buch, Germany)。

【0407】 為了檢定將 50 nL 測試化合物於 DMSO 中之 100 倍濃縮溶液吸入黑色低量 384 孔微量滴定板或黑色 1536 孔微量滴定板(均為 Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 添加 2 μL EGFR 於分析緩衝液水溶液[50 mM Hepes pH 7.0, 10 mM MgCl_2 , 1 mM 二硫蘇糖醇, 0.5 mM EGTA, 0.3 mM 經活化鄰釩酸鈉, 0.005% (w/v) 牛血清蛋白, 0.005% (v/v) Tween-20] 中之溶液, 且在 22°C 下培育混合物 15 min 以在激酶反應開始之前使測試化合物與酶預結合。隨後藉由添加 3 μL 三磷酸腺苷(ATP, 3.33 mM => 在 5 μL 檢定體積中最終濃度為 2 mM) 及受質(1.67 μM

=>在5 μ L檢定體積中最終濃度為1 μ M)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且在22°C下培育所得混合物30 min之反應時間。視酶批次活性而定調節EGFR之濃度且經選擇適合於使檢定在線性範圍中，典型濃度為7.6 pg/ μ l。藉由添加3 μ l HTRF偵測試劑(83.3 nM 抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及1.67 nM PT66-Tb-穴狀合物，來自Cisbio Bioassays之經鉍穴狀合物標記的抗磷酸基酪胺酸抗體[代替亦可使用之來自Perkin Elmer之PT66 Tb穴狀合物PT66 Eu螯合物])於EDTA水溶液(133.3 mM EDTA，0.2% (w/v)牛血清蛋白於50 mM HEPES pH 7.5 中)中之溶液使反應停止。

【0408】 在22°C下培育所得混合物1 h，以使得生物素標記的磷酸化肽與抗生蛋白鏈菌素-XL665及PT66-Tb穴狀合物結合。隨後藉由量測PT66-Tb穴狀合物至抗生蛋白鏈菌素-XL665之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，使用HTRF讀取器，例如Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)量測337 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶的所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μ M至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μ M、5.7 μ M、1.6 μ M、0.47 μ M、0.13 μ M、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在檢定前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃縮溶液的水準單獨製備之稀釋系列，精確濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC₅₀值。

外顯子20-突變型-EGFR (D770_N771insSVD)激酶檢定

【0409】 本發明化合物對具有D770與N771之間的胺基酸序列SVD之插入的表皮生長因子受體(EGFR)之抑制活性採用如以下段落所述之基於TR-FRET的激酶活性檢定定量。

【0410】 將在Sf9昆蟲細胞中表現且經由親和性層析使用如上文所述之麩胱甘肽瓊脂糖純化的N末端麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)與人類EGFR變體之片段(具有D770與N771之間的胺基酸序列SVD之插入的胺基酸R669至A1210 (「EGFR ins SVD」))之重組融合蛋白用作激酶。作為激酶反應之受質，使用生物素標記的肽生物素-Ahx-AEEEEYFELVAKKK(醯胺形式中之C末端)，其可購自例如Biosynthan GmbH公司(Berlin-Buch, Germany)。

【0411】 為了檢定將50 nL測試化合物於DMSO中之100倍濃縮溶液吸入黑色低量384孔微量滴定板或黑色1536孔微量滴定板(均為Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)，添加2 μ L EGFR於分析緩衝液水溶液[50 mM Hepes pH 7.0, 10 mM MgCl₂, 1 mM二硫蘇糖醇, 0.5 mM EGTA, 0.3 mM經活化鄰釩酸鈉, 0.005% (w/v)牛血清蛋白, 0.005% (v/v) Tween-20]中之溶液，且在22°C下培育混合物15 min以在激酶反應開始之前使測試化合物與酶預結合。隨後藉由添加3 μ L三磷酸腺苷(ATP, 3.33 mM =>在5 μ L檢定體積中最終濃度為2 mM)及受質(1.67 μ M =>在5 μ L檢定體積中最終濃度為1 μ M)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且在22°C下培育所得混合物30 min之反應時間。視酶批次活性而定調節EGFR之濃度且經選擇適合於使檢定在線性範圍中，典型濃度為15 pg/ μ L。藉由添加3 μ L HTRF偵測試劑(83.3 nM抗生蛋白鏈菌素-XL665

[Cisbio Bioassays, Codolet, France]及1.67 nM PT66-Tb-穴狀合物，來自Cisbio Bioassays之經鉍穴狀合物標記的抗磷酸基酪胺酸抗體[代替亦可使用之來自Perkin Elmer之PT66 Tb穴狀合物PT66 Eu螯合物])於EDTA水溶液(133.3 mM EDTA, 0.2% (w/v)牛血清蛋白於50 mM HEPES pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

【0412】 在22°C下培育所得混合物1 h，以使得生物素標記的磷酸化肽與抗生蛋白鏈菌素-XL665及PT66-Tb穴狀合物結合。隨後藉由量測PT66-Tb穴狀合物至抗生蛋白鏈菌素-XL665之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，使用HTRF讀取器，例如Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)量測337 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶的所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在檢定前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃縮溶液的水準單獨製備之稀釋系列，精確濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC₅₀值。

外顯子20-突變型-EGFR (V769_D770insASV)激酶檢定

【0413】 本發明化合物對具有V769與D770之間的胺基酸序列ASV之插入之表皮生長因子受體(EGFR)之抑制活性採用如以下段落所述之基於TR-FRET的激酶活性檢定來定量。

【0414】 將在Sf9昆蟲細胞中表現且經由親和性層析使用如上文所述之麩胱甘肽瓊脂糖純化的N末端麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)與人類EGFR變體之片段(具有V769與D770之間的胺基酸序列ASV之插入的胺基酸R669至A1210 (「EGFR ins ASV」))之重組融合蛋白用作激酶。作為激酶反應之受質，使用生物素標記的肽生物素-Ahx-AEEEEYFELVAKKK(醯胺形式中之C末端)，其可購自例如Biosynthan GmbH公司(Berlin-Buch, Germany)。

【0415】 為了檢定將50 nl測試化合物於DMSO中之100倍濃縮溶液吸入黑色低量384孔微量滴定板或黑色1536孔微量滴定板(均為Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)，添加2 µl EGFR於分析緩衝液水溶液[50 mM Hepes pH 7.0, 10 mM MgCl₂, 1 mM二硫蘇糖醇, 0.5 mM EGTA, 0.3 mM經活化鄰釩酸鈉, 0.005% (w/v)牛血清蛋白, 0.005% (v/v) Tween-20]中之溶液，且在22°C下培育混合物15 min以在激酶反應開始之前使測試化合物與酶預結合。隨後藉由添加3 µL三磷酸腺苷(ATP, 3.33 mM =>在5 µL檢定體積中最終濃度為2 mM)及受質(1.67 µM =>在5 µL檢定體積中最終濃度為1 µM)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且在22°C下培育所得混合物30 min之反應時間。視酶批次活性而定調節EGFR之濃度且經選擇適合於使檢定在線性範圍中，典型濃度為2.5 pg/µl。藉由添加3 µl HTRF偵測試劑(83.3 nM抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及1.67 nM PT66-Tb-穴狀合物，來自Cisbio Bioassays之經鈹穴狀合物標記的抗磷酸基酪胺酸抗體[代替亦可使用之來自Perkin Elmer之PT66 Tb穴狀合物PT66 Eu螯合物])於EDTA水溶液(133.3 mM EDTA, 0.2% (w/v)牛血清蛋白於50 mM HEPES pH 7.5

中)中之溶液使反應停止。

【0416】 在22℃下培育所得混合物1 h，以使得生物素標記的磷酸化肽與抗生蛋白鏈菌素-XL665及PT66-Tb穴狀合物結合。隨後藉由量測PT66-Tb穴狀合物至抗生蛋白鏈菌素-XL665之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，使用HTRF讀取器，例如Pherastar (BMGLabtechnologies，Offenburg，Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)量測337 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶的所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在檢定前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃縮溶液的水準單獨製備之稀釋系列，精確濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC₅₀值。表2展示突變型EGFR生物化學檢定中之抑制結果。

表2：

實例編號	mutEGFR (D770_N771insSVD)激酶檢定 IC ₅₀ [mol/l]
1	1.59 E-10
2	< 7.25 E-11 7.79 E-11 7.87 E-11 9.12 E-11 1.65 E-10 2.00 E-10
3	1.37 E-10
4	2.56 E-10
5	< 7.25 E-11 8.51 E-11 1.12 E-10 1.14 E-10

實例編號	mutEGFR (D770_N771insSVD)激酶檢定
	IC ₅₀ [mol/l]
	1.20 E-10
	1.24 E-10
	1.36 E-10
6	1.00 E-10
7	1.37 E-10
8	7.99 E-11
9	8.91 E-11
10	6.69 E-10
11	2.86 E-10
12	7.94 E-11
13	1.39 E-10
14	1.30 E-10
15	1.51 E-10
16	2.28 E-10
17	1.56 E-10
18	1.47 E-10
19	1.13 E-10
20	8.72 E-11
21	1.26 E-10
22	1.53 E-10
23	1.69 E-10
24	2.61 E-10
25	2.82 E-10
26	2.13 E-10
27	1.18 E-10
28	2.49 E-10
29	5.47 E-10
30	3.96 E-10
31	1.33 E-10
32	1.27 E-10
33	2.13 E-10
34	1.93 E-10
35	8.73 E-11
36	1.14 E-10
37	4.00 E-10
38	1.19 E-10
39	3.04 E-10
40	1.15 E-10
41	2.91 E-10
42	1.55 E-10
43	2.25 E-10
44	1.50 E-10
45	4.92 E-10
46	4.33 E-10
47	< 7.25 E-11 1.69 E-10

實例編號	mutEGFR (D770_N771insSVD)激酶檢定
	IC ₅₀ [mol/l]
	2.27 E-10
	2.30 E-10
48	2.49 E-10
49	1.70 E-10
50	1.70 E-10
51	1.36 E-10
52	2.26 E-10
53	4.26 E-10
54	5.71 E-10
55	2.57 E-10
56	2.58 E-10
57	2.69 E-10
58	1.70 E-10
	2.15 E-10
	< 2.54 E-10
	3.64 E-10
59	2.35 E-10
60	3.05 E-10
61	9.35 E-10
62	2.37 E-10
63	2.65 E-10
64	1.87 E-10
65	1.36 E-10
66	1.82 E-10
67	2.17 E-10
68	2.67 E-10
69	2.33 E-10
70	1.68 E-10
71	4.05 E-10
72	1.41 E-9
73	1.12 E-9
74	6.61 E-10
75	4.99 E-9

Bub1高ATP激酶檢定

【0417】 本發明化合物在高ATP濃度下之Bub1抑制活性採用如以下段落所述之Bub1 TR-FRET高ATP激酶檢定來定量。

【0418】 將在昆蟲細胞(Hi5)中表現且藉由Ni-NTA親和性層析及隨後尺寸排阻層析法純化之人類Bub1之N末端His₆標記重組催化域(胺基酸704-1085)用作酶。作為激酶反應之受質，使用生物素標記的肽生物素-

Ahx-VLLPKKSFAEPG-SEQ ID 5 (醯胺形式中之C末端)，其可購自例如 Biosynthan公司(Berlin, Germany)。

【0419】 為了檢定將50 nl測試化合物於DMSO中之100倍濃縮溶液吸入黑色低量384孔微量滴定板或黑色1536孔微量滴定板(均為Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)，添加3 μ l三磷酸腺苷(ATP, 3.33 mM =>於5 μ l檢定體積中最終濃度為2 mM)及受質(1.67 μ M =>於5 μ l檢定體積中最終濃度為1 μ M)於分析緩衝液水溶液[50 mM Tris/HCl pH 7.5, 10 mM氯化鎂(MgCl_2), 200 mM氯化鉀(KCl), 1.0 mM二硫蘇糖醇(DTT), 0.1 mM鄰釩酸鈉, 1% (v/v)甘油, 0.01% (w/v)牛血清蛋白(BSA), 0.005% (v/v) Triton X-100 (Sigma), 1x完全不含EDTA之蛋白酶抑制劑混合物(Roche)]中之溶液。隨後藉由添加2 μ l Bub1於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且在22°C下培育所得混合物60 min之反應時間。視酶批次活性而定調節Bub1之濃度且經選擇適合於使檢定在線性範圍中，典型濃度為約200 ng/ml。藉由添加3 μ l TR-FRET偵測試劑(0.167 μ M 抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及1.67 nM 抗-磷酸基-絲胺酸抗體[Merck Millipore, 目錄號35-002]及0.67 nM LANCE EU-W1024 標記之抗小鼠IgG 抗體 [Perkin-Elmer, 產品號AD0077, 可使用來自Cisbio Bioassays之鉍-穴狀合物-標記之抗小鼠IgG 抗體作為替代])於EDTA水溶液(83.3 mM EDTA, 0.2% (w/v)牛血清蛋白於100 mM HEPES pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

【0420】 在22°C下培育所得混合物1小時，以使磷酸化生物素標記肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後藉由量測Eu螯合物至抗生蛋白鏈菌素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在TR-FRET讀取

器，例如 Pherastar 或 Pherastar FS（均來自 BMG Labtechnologies，Offenburg，Germany）或 Viewlux（Perkin-Elmer）中量測 350 nm 下激發後 620 nm 及 665 nm 下之螢光發射。665 nm 及 622 nm 下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化（無抑制劑之酶反應 = 0% 抑制，不包括酶的所有其他分析組分 = 100% 抑制）。通常，在相同微量滴定盤上以 20 μM 至 0.7 nM 範圍內之 11 個不同濃度（20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM 及 0.07 nM，在檢定前藉由連續稀釋以於 DMSO 中之 100 倍濃縮溶液的水準單獨製備之稀釋系列，精確濃度可視所使用移液器而變化），對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且藉由 4 參數擬合計算 IC₅₀ 值。表 3 展示 Bub1 高 ATP 激酶檢定中抑制之結果。

表 3：

實例編號	Bub1 高 ATP (2 mM) IC ₅₀ [mol/l]
1	3.36 E-6
2	6.04 E-6
3	3.33 E-6
4	1.13 E-5
5	1.29 E-5
6	6.31 E-6
7	1.06 E-5
8	7.88 E-6
9	4.23 E-6
10	1.78 E-6
11	4.33 E-6
12	> 2.00 E-5
13	> 2.00 E-5
14	> 2.00 E-5
15	> 2.00 E-5
16	> 2.00 E-5
17	> 2.00 E-5
18	> 2.00 E-5

19	1.14 E-5
20	9.53 E-6
21	3.79 E-6
22	> 2.00 E-5
23	> 2.00 E-5
24	1.94 E-6
25	> 2.00 E-5
26	1.08 E-6
27	> 2.00 E-5
28	> 2.00 E-5
29	1.72 E-5
30	> 2.00 E-5
33	> 2.00 E-5
34	> 2.00 E-5
35	> 2.00 E-5
36	2.82 E-6
37	1.90 E-5
38	> 5.71 E-6
39	> 2.00 E-5
40	8.62 E-6
41	> 2.00 E-5
42	> 2.00 E-5
43	2.41 E-6
45	> 5.71 E-6
46	1.30 E-5
47	5.01 E-6
48	1.22 E-5
49	3.93 E-6
50	3.54 E-6
51	1.52 E-6
52	7.29 E-7
53	1.36 E-6
54	9.94 E-7
55	7.59 E-6
56	1.65 E-5
57	1.40 E-5
58	1.39 E-5
59	1.22 E-5
60	1.64 E-5
62	> 2.00 E-5
63	> 2.00 E-5
64	> 2.00 E-5
65	3.58 E-6

66	5.04 E-6
67	2.08 E-6
68	> 2.00 E-5
69	> 2.00 E-5
70	> 2.00 E-5
71	> 2.00 E-5
72	> 2.00 E-5
73	> 2.00 E-5
74	> 2.00 E-5
75	> 2.00 E-5

【0421】 本發明化合物可展示另外的有利性質，諸如對具有外顯子20插入之突變型EGFR的抑制比對野生型EGFR之抑制更強，其可能適用於減小由野生型EGFR之過度抑制引起的潛在毒性。

細胞資料描述(WT，insSVD)

【0422】 將來自ATCC之293T細胞用WT EGFR或EGFR-insSVD之pBABEpuro表現構築體及pCL-Eco包裝載體使用來自Promega之Fugene-6轉染劑來轉染。在37℃下培育盤48 h。藉由經由0.45 μm過濾器過濾培養基上清液來採集反轉錄病毒。

【0423】 使購自DSMZ之Ba/F3細胞在RPMI + 10% FBS + 10 ng/mL IL-3中生長且在1:2稀釋度下用經過濾反轉錄病毒上清液感染。將凝聚胺添加至8 μg/ml之濃度，使盤旋轉90 min，且在37℃下培育整夜。在感染之後24 h將2 μg/mL添加至經感染細胞且使細胞在嘌呤黴素及10 ng/mL IL-3存在下不斷生長。在穩定表現Ba/F3細胞系之後生成：Ba/F3-EGFR-WT、Ba/F3-EGFR-insSVD、(Ba/F3-載體-對照)。

【0424】 為了細胞存活檢定，使Ba/F3細胞生長至1-2百萬細胞/mL之密度，短暫離心且再懸浮於不含IL-3培養基中，且以200,000-500,000細胞/mL之濃度重新接種。將異位表現WT EGFR或EGFR-insSVD之細胞與10 ng/mL Millipore培養物等級EGF一起接種。將異位表現pBABEpuro

空載體之細胞與10 ng/mL IL-3一起接種。

【0425】 2天之後，將細胞以50 μL接種於384孔盤中，對於在不存在IL-3下檢定的細胞以4000細胞/孔之濃度及對於在存在IL-3下檢定的細胞以2000個細胞/孔之濃度。使用100 nL針頭將100 nL化合物添加至各孔，且在37℃下培育盤48 h。

【0426】 細胞存活率藉由添加20 μL於PBS中1:3稀釋之細胞效價-Glo發光細胞存活率試劑來量測。用Perkin Elmer Top-Seal使盤密封，倒置若干次以混合，且緊接著以1000 rpm離心2 min。在低光條件中培育盤8-10 min且量測發光。實例之IC₅₀值展示於表4中。

表4：

實例編號	BA/F3 (insSVD) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (野生型) IC ₅₀ [mol/l]
1	9.80 E-9	3.66 E-7
2	7.12 E-9	2.92 E-7
3	2.28 E-8	7.55 E-7
4	1.95 E-8	4.52 E-7
5	9.73 E-9	2.62 E-7
6	5.03 E-8	7.85 E-7
7	1.80 E-8	2.92 E-7
8	8.18 E-9	1.21 E-7
9	3.27 E-8	3.03 E-7
10	1.11 E-8	4.96 E-7
11	1.87 E-8	7.01 E-7
12	2.28 E-8	5.74 E-7
13	1.57 E-7	1.52 E-6
14	1.05 E-8	3.87 E-7
15	1.53 E-8	4.26 E-7
16	1.26 E-7	1.05 E-6
17	9.53 E-9	2.31 E-7
18	2.79 E-8	5.79 E-7
19	2.91 E-8	5.32 E-7
20	8.25 E-9	3.13 E-7
21	8.49 E-9	3.41 E-7
22	4.19 E-8	5.44 E-7

實例編號	BA/F3 (insSVD) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (野生型) IC ₅₀ [mol/l]
23	7.10 E-8	6.48 E-7
24	3.46 E-8	4.44 E-7
25	1.83 E-8	3.49 E-7
26	8.99 E-8	8.39 E-7
27	1.69 E-8	5.02 E-7
28	1.26 E-7	1.24 E-6
29	3.36 E-8	6.21 E-7
30	1.93 E-8	4.07 E-7
33	1.02 E-7	5.57 E-7
34	1.20 E-8	2.04 E-7
35	2.15 E-8	2.61 E-7
36	6.81 E-8	8.45 E-7
37	3.57 E-8	3.48 E-7
38	2.93 E-8	4.19 E-7
39	4.40 E-8	6.30 E-7
40	1.19 E-7	8.67 E-7
41	7.75 E-8	6.95 E-7
42	1.98 E-8	5.96 E-7
43	6.05 E-8	1.25 E-6
44	2.57 E-8	
45	1.11 E-7	1.64 E-6
46	1.01 E-8	3.76 E-7
47	4.16 E-8	7.15 E-7
48	1.88 E-8	3.79 E-7
49	5.36 E-8	7.85 E-7
50	8.82 E-9	3.61 E-7
51	4.67 E-8	7.42 E-7
52	1.34 E-8	5.47 E-7
53	2.13 E-8	4.08 E-7
54	8.09 E-8	9.17 E-7
55	1.24 E-7	1.31 E-6
56	1.19 E-8	4.35 E-7
57	2.80 E-8	5.39 E-7
58	2.98 E-8	5.19 E-7
59	1.86 E-8	3.36 E-7
60	5.27 E-8	9.46 E-7
61	3.00 E-7	3.77 E-6
62	2.67 E-8	6.97 E-7
63	1.47 E-7	1.37 E-6
64	7.58 E-9	2.71 E-7
65	1.34 E-8	2.87 E-7

實例編號	BA/F3 (insSVD) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (野生型) IC ₅₀ [mol/l]
66	7.52 E-9	2.52 E-7
67	2.90 E-8	1.98 E-7
68	3.73 E-8	6.44 E-7
69	7.17 E-9	3.12 E-7
70	6.79 E-8	7.14 E-7
71	1.32 E-7	1.42 E-6
72	6.73E-8	9.57 E-7
73	7.80 E-8	1.28 E-6
74	5.11 E-8	8.28 E-7
75	5.71 E-7	3.90 E-6

【0427】 與所主張之本發明化合物相反最近先前技術 WO 2016/120196中所主張之化合物並不展示上文所述的有利組合特性。此在表5中可見。

表5：

WO 2016/120196 實例編號	mutEGFR (D770_N771insSVD) 激酶檢定 IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (insSVD) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (野生型) IC ₅₀ [mol/l]
38	2.24 E-7	> 2.00 E-6	5.91 E-6
41	3.43 E-8	> 2.00 E-6	5.02 E-6
45	1.28 E-8	> 2.00 E-6	4.04 E-6

細胞資料描述(過度表現不同於insSVD的突變型EGFR之Ba/F3細胞)

【0428】 將來自 ATCC 之 293T 細胞用突變型 EGFR (V769_D770insASV 、 D770_N771insNPG 、 N771_P772insH 、 H773_V774insNPH 、 E746_A750del 、 L858R 、 D770_N771insSVD C797S 、 E746_A750del C797S 、 L858R C797S 、 L861Q) 或突變型 ERBB2 (A775_G776insYVMA)之pBABEpuro表現構築體及pCL-Eco包裝載體使用來自Promega之Fugene-6轉染劑來轉染。在37℃下培育盤48 h。藉由經由0.45 μm過濾器過濾培養基上清液來採集反轉錄病毒。

【0429】使購自DSMZ之Ba/F3細胞在RPMI + 10% FBS + 10 ng/mL IL-3中生長且在1:2稀釋度下用經過濾反轉錄病毒上清液感染。將凝聚胺添加至8 µg/ml之濃度，使盤旋轉90 min，且在37°C下培育整夜。在感染之後24 h將2 µg/mL添加至經感染細胞且使細胞在嘌呤黴素及10 ng/mL IL-3存在下不斷生長。在穩定表現Ba/F3細胞系之後生成：Ba/F3-EGFR-V769_D770insASV、Ba/F3-EGFR-D770_N771insNPG、Ba/F3-EGFR-N771_P772insH、Ba/F3-EGFR-H773_V774insNPH、Ba/F3-EGFR-E746_A750del、Ba/F3-EGFR-L858R、Ba/F3-EGFR-D770_N771insSVD C797S、Ba/F3-EGFR-E746_A750del C797S、Ba/F3-EGFR-L858R C797S、Ba/F3-EGFR L861Q及Ba/F3-ERBB2-A775_G776insYVMA (Ba/F3-載體-對照)。

【0430】為了細胞存活檢定，使Ba/F3細胞生長至1-2百萬細胞/mL之密度，短暫離心且再懸浮於不含IL-3培養基中，且以200,000-500,000細胞/mL之濃度重新接種。將異位表現WT EGFR之細胞與10 ng/mL Millipore培養物等級EGF一起接種且在無EGF之情況下培育含有突變型EGFR或突變型ERBB2的Ba/F3細胞。將異位表現pBABEpuro空載體之細胞與10 ng/mL IL-3一起接種。

【0431】2天之後，將細胞以50 µL接種於384孔盤中，對於在不存在IL-3下檢定的細胞以4000細胞/孔之濃度及對於在存在IL-3下檢定的細胞以2000個細胞/孔之濃度。使用100 nL針頭將100 nL化合物添加至各孔，且在37°C下培育盤48 h。

【0432】細胞存活率藉由添加20 µL於PBS中1:3稀釋之細胞效價-Glo發光細胞存活率試劑來量測。用Perkin Elmer Top-Seal使盤密封，倒

置若干次以混合，且緊接著以1000 rpm離心2 min。在低光條件中培育盤8-10 min且量測發光。實例之IC₅₀值展示於表6、7、8及9中。

細胞資料描述(PC9細胞，EGFRex19del)

【0433】 PC9細胞係購自ATCC。將400個PC9細胞/孔接種於生長培養基(DMEM，10% FCS)384孔盤(CORNING #3571)中。在同一天接種時間零測定之參照盤。在37°C下培育所有盤整夜。在24小時之後，在7步驟稀釋中使用HP化合物印表機添加測試化合物且在37°C下培育72 h。在3天之後，將30 µL/孔CTG溶液(Promega細胞效價Glo溶液；目錄號G755B及G756B)添加至各孔中，培育30分鐘且於PheraStar上讀盤。在減去來自第4天值之時間零發光值之後計算增生且與未經處理孔比較。

【0434】 使用四參數擬合測定IC₅₀值。實例之IC₅₀值展示於表9中。

細胞資料描述(HCC-827細胞，EGFRex19del)

【0435】 HCC-827細胞係購自ATCC。將400個HCC-829細胞/孔接種於生長培養基(RPMI1640，10% FCS)384孔盤(CORNING #3571)中。在同一天接種時間零測定之參照盤。在37°C下培育所有盤整夜。在24小時之後，在7步驟稀釋中使用HP化合物印表機添加測試化合物且在37°C下培育72 h。在3天之後，將30 µL/孔CTG溶液(Promega細胞效價Glo溶液；目錄號G755B及G756B)添加至各孔中，培育30分鐘且於PheraStar上讀盤。在減去來自第4天值之時間零發光值之後計算增生且與未經處理孔比較。

【0436】 使用四參數擬合測定IC₅₀值。實例之IC₅₀值展示於表9中。

表6：(EGFR外顯子20插入突變)

實例編號	BA/F3 (insNPG) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (ASV) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR N771_772 insH) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR H773_774insNPH) IC ₅₀ [mol/l]
2	4.44 E-9	4.66 E-9	7.48 E-9	2.82 E-8
5	2.63 E-8	2.87 E-8	1.15 E-8	7.93 E-8
8	1.16 E-8	9.62 E-9	4.91 E-9	2.31 E-8
14	1.25 E-8	1.64 E-8	7.60 E-9	6.58 E-8
20	1.47 E-8	1.17 E-8	6.59 E-9	5.67 E-8
21	5.65 E-9	7.78 E-9	4.22 E-9	2.76 E-8
32	9.38 E-9	1.32 E-8	1.10 E-8	4.73 E-8
42	1.20 E-8	1.41 E-8	6.01 E-9	4.85 E-8
46	1.43 E-8	1.17 E-8	5.77 E-9	3.89 E-8
48	4.24 E-8	4.18 E-8	1.76 E-8	1.42 E-7
50	1.13 E-8	1.04 E-8	7.42 E-9	4.03 E-8
56	6.96 E-9	1.41 E-8	7.36 E-9	4.89 E-8

表7：(經典活化及罕見EGFR突變)

實例編號	BA/F3 (EGFR E746_A750del) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR L858R) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR L861Q) IC ₅₀ [mol/l]
2	< 1.58 E-10	5.25 E-10	1.48 E-8
5	7.39 E-10	2.03 E-9	3.09 E-8
8	< 1.58 E-10	7.01 E-10	1.37 E-8
14	1.72 E-9	1.22 E-9	2.01 E-8
20	3.32 E-10	9.64 E-10	1.62 E-8
21	2.03 E-10	6.44 E-10	7.34 E-9
32	2.89 E-9	1.06 E-9	1.74 E-8
42	4.86 E-10	1.51 E-9	1.88 E-8
46	1.05 E-9	9.57 E-10	1.58 E-8
48	1.43 E-9	2.36 E-9	3.97 E-8
50	1.10 E-9	1.07 E-9	2.40 E-8
56	8.92 E-10	1.34 E-9	2.95 E-8

表8：(後天抗性空間)

實例編號	BA/F3 (EGFR 0770_N771 insSVD C797S) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR E746_A750del C797S) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR L858R C797S) IC ₅₀ [mol/l]
2	8.22 E-9	2.20 E-10	6.03 E-10
5	3.70 E-8	6.68 E-10	2.67 E-9
8	1.46 E-8	2.47 E-10	1.20 E-9
14	2.49 E-8	3.79 E-10	1.91 E-9
20	1.22 E-8	3.49 E-10	7.91 E-10
21	7.84 E-9	2.59 E-10	4.44 E-10
32	1.58 E-8	5.11 E-10	1.12 E-9

實例編號	BA/F3 (EGFR 0770_N771 insSVD C797S) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR E746_A750del C797S) IC ₅₀ [mol/l]	BA/F3 (EGFR L858R C797S) IC ₅₀ [mol/l]
42	1.93 E-8	4.94 E-10	1.63 E-9
46	1.85 E-8	4.00 E-10	1.13 E-9
48	5.66 E-8	7.76 E-10	2.56 E-9
50	2.07 E-8	3.48 E-10	1.60 E-9
56	1.40 E-8	4.23 E-10	1.31 E-9

表9：(ERBB2突變體，PC9，HCC-827)

實例編號	BA/F3 (ERBB2 A775_G776 insYVMA) IC ₅₀ [mol/l]	PC9 IC ₅₀ [mol/l]	HCC-827 IC ₅₀ [mol/l]
2	8.31 E-9	6.73 E-10	< 3.00 E-9
5	3.18 E-8	1.94 E-9	< 3.00 E-9
8	1.31 E-8	7.38 E-10	< 3.00 E-9
14	1.36 E-8	2.12 E-9	< 3.00 E-9
20	2.35 E-8	2.68 E-9	< 3.00 E-9
21	1.34 E-8	1.16 E-9	< 3.00 E-9
32	1.67 E-8	1.70 E-9	< 3.00 E-9
42	1.32 E-8	4.03 E-9	< 3.00 E-9
46	1.10 E-8	2.89 E-9	< 3.00 E-9
48	3.98 E-8	3.40 E-9	< 3.00 E-9
50	1.03 E-8	6.82 E-9	< 3.00 E-9
56	1.35 E-8	1.74 E-9	< 3.00 E-9

參考文獻：

Arcila et al., 2012: Arcila et al., Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8.

Chen *et al.*, 2016: Chen et al., Onco Targets Ther. 2016 Jul 8;9:4181-6

Chiu et al., 2015 : Chiu et al., J Thorac Oncol. 2015;10: 793-799

Doebele et al., 2018 : Doebele et al.. Poster 338, presented at the 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2018, Chicago, Illinois

Floc’h et al., 2018 : Floc’h et al., Mol Cancer Ther. 2018 May

17(5) : 885-896

Hasako et al., 2018: Hasako et al., Mol Cancer Ther. 2018 Aug ;17(8):1648-1658

Jang et al., 2018: Jang et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2018 Sep 3; 57(36): 11629-11633

Mok *et al.*, 2009 : Mok et al., N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57

Mok *et al.*, 2017: Mok et al., N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640

Oxnard *et al.*, 2013: Oxnard et al., J Thorac Oncol. 2013 Feb; 8(2): 179-184

Oxnard *et al.*, 2018: Oxnard et al., JAMA Oncol. 2018;4(11):1527-1534

Paez *et al.*, 2004 : Paez et al., Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500

Pao *et al.*, 2005: Pao et al., PLoS Med. 2005 Mar;2(3):e73

Pao *et al.*, 2010: Pao and Chmielecki, Nat Rev Cancer. 2010 Nov;10(11):760-74

Ramalingam et al.,2018a: Ramalingam et al., J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):841-849.

Ramalingam et al., 2018b: Ramalingam et al., ESMO 2018; Annals Oncol. 2018 Oct : 29 (Suppl 8)

Robichaux et al., 2018 : Robichaux et al., Nat Med. 2018

May;24(5):638-646

Sequist *et al.*, 2013: Sequist et al., J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34

Soria et al., 2018: Soria et al., N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

Thress et al., 2015: Thress et al., Nat Med. 2015 Jun; 21(6): 560-562.

Yang *et al.*, 2015: Yang et al., Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):830-8

Yasuda, 2013: Yasuda, Sci Transl Med. 2013 Dec 18;5(216):216ra177.

【序列表】

<110> 德商拜耳廠股份有限公司(Bayer Aktiengesellschaft)
美商博德研究所有限公司(The Broad Institute, Inc.)
美商達納-法伯癌症協會(Dana-Farber Cancer Institute, Inc.)

<120> 4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮化合物

<130> BHC 18 3 053

<140> TW 109113538
<141> 2020-04-22

<150> US 62/838,051
<151> 2019-04-24

<150> US 62/940,036
<151> 2019-11-25

<160> 7

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 1210
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<223> 人類EGFR，UniProt寄存編號P00533-1

<400> 1
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
 20 25 30
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
 35 40 45
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
 50 55 60
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
65 70 75 80
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
 85 90 95
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
 100 105 110
Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn
 115 120 125

Lys	Thr	Gly	Leu	Lys	Glu	Leu	Pro	Met	Arg	Asn	Leu	Gln	Glu	Ile	Leu
130					135					140					
His	Gly	Ala	Val	Arg	Phe	Ser	Asn	Asn	Pro	Ala	Leu	Cys	Asn	Val	Glu
145					150					155					160
Ser	Ile	Gln	Trp	Arg	Asp	Ile	Val	Ser	Ser	Asp	Phe	Leu	Ser	Asn	Met
				165					170					175	
Ser	Met	Asp	Phe	Gln	Asn	His	Leu	Gly	Ser	Cys	Gln	Lys	Cys	Asp	Pro
			180					185						190	
Ser	Cys	Pro	Asn	Gly	Ser	Cys	Trp	Gly	Ala	Gly	Glu	Glu	Asn	Cys	Gln
		195					200						205		
Lys	Leu	Thr	Lys	Ile	Ile	Cys	Ala	Gln	Gln	Cys	Ser	Gly	Arg	Cys	Arg
210						215						220			
Gly	Lys	Ser	Pro	Ser	Asp	Cys	Cys	His	Asn	Gln	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys
225					230					235					240
Thr	Gly	Pro	Arg	Glu	Ser	Asp	Cys	Leu	Val	Cys	Arg	Lys	Phe	Arg	Asp
				245					250					255	
Glu	Ala	Thr	Cys	Lys	Asp	Thr	Cys	Pro	Pro	Leu	Met	Leu	Tyr	Asn	Pro
			260					265						270	
Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Asp	Val	Asn	Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Gly
		275					280							285	
Ala	Thr	Cys	Val	Lys	Lys	Cys	Pro	Arg	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	His
290						295								300	
Gly	Ser	Cys	Val	Arg	Ala	Cys	Gly	Ala	Asp	Ser	Tyr	Glu	Met	Glu	Glu
305					310					315					320
Asp	Gly	Val	Arg	Lys	Cys	Lys	Lys	Cys	Glu	Gly	Pro	Cys	Arg	Lys	Val
				325					330					335	
Cys	Asn	Gly	Ile	Gly	Ile	Gly	Glu	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ser	Ile	Asn
			340					345						350	
Ala	Thr	Asn	Ile	Lys	His	Phe	Lys	Asn	Cys	Thr	Ser	Ile	Ser	Gly	Asp
		355						360						365	
Leu	His	Ile	Leu	Pro	Val	Ala	Phe	Arg	Gly	Asp	Ser	Phe	Thr	His	Thr
370						375					380				
Pro	Pro	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Leu	Asp	Ile	Leu	Lys	Thr	Val	Lys	Glu
385					390					395					400
Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Leu	Ile	Gln	Ala	Trp	Pro	Glu	Asn	Arg	Thr	Asp
				405					410					415	
Leu	His	Ala	Phe	Glu	Asn	Leu	Glu	Ile	Ile	Arg	Gly	Arg	Thr	Lys	Gln
			420					425						430	
His	Gly	Gln	Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ser	Leu
		435						440						445	
Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Ile	Ser	Asp	Gly	Asp	Val	Ile	Ile	Ser
450						455								460	
Gly	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys	Tyr	Ala	Asn	Thr	Ile	Asn	Trp	Lys	Lys	Leu
465					470					475					480
Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys	Thr	Lys	Ile	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly	Glu
				485					490					495	
Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Val	Cys	His	Ala	Leu	Cys	Ser	Pro
			500					505						510	
Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Arg	Asn
			515				520							525	

Val	Ser	Arg	Gly	Arg	Glu	Cys	Val	Asp	Lys	Cys	Asn	Leu	Leu	Glu	Gly
530						535					540				
Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Val	Glu	Asn	Ser	Glu	Cys	Ile	Gln	Cys	His	Pro
545					550					555					560
Glu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ala	Met	Asn	Ile	Thr	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro
				565						570				575	
Asp	Asn	Cys	Ile	Gln	Cys	Ala	His	Tyr	Ile	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val
			580					585						590	
Lys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Val	Met	Gly	Glu	Asn	Asn	Thr	Leu	Val	Trp
		595					600						605		
Lys	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Val	Cys	His	Leu	Cys	His	Pro	Asn	Cys
610						615							620		
Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly
625					630					635					640
Pro	Lys	Ile	Pro	Ser	Ile	Ala	Thr	Gly	Met	Val	Gly	Ala	Leu	Leu	Leu
				645						650				655	
Leu	Leu	Val	Val	Ala	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Phe	Met	Arg	Arg	Arg	His
			660					665						670	
Ile	Val	Arg	Lys	Arg	Thr	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Leu
		675						680						685	
Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn	Gln	Ala	Leu	Leu
690						695								700	
Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr	Glu	Phe	Lys	Lys	Ile	Lys	Val	Leu	Gly	Ser
705					710					715					720
Gly	Ala	Phe	Gly	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly	Leu	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu
			725							730				735	
Lys	Val	Lys	Ile	Pro	Val	Ala	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Thr	Ser
			740							745				750	
Pro	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ser
		755						760						765	
Val	Asp	Asn	Pro	His	Val	Cys	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	Thr	Ser
770						775								780	
Thr	Val	Gln	Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Met	Pro	Phe	Gly	Cys	Leu	Leu	Asp
785					790						795				800
Tyr	Val	Arg	Glu	His	Lys	Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Tyr	Leu	Leu	Asn
			805							810				815	
Trp	Cys	Val	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly	Met	Asn	Tyr	Leu	Glu	Asp	Arg	Arg
			820							825				830	
Leu	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Lys	Thr	Pro
		835						840						845	
Gln	His	Val	Lys	Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly	Ala
850						855								860	
Glu	Glu	Lys	Glu	Tyr	His	Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Val	Pro	Ile	Lys	Trp
865					870					875					880
Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Ile	Leu	His	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp
			885							890				895	
Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Thr	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ser
			900							905				910	
Lys	Pro	Tyr	Asp	Gly	Ile	Pro	Ala	Ser	Glu	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu
			915					920						925	

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
930 935 940
Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
945 950 955 960
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln
965 970 975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro
980 985 990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp
995 1000 1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe
1010 1015 1020
Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala
1025 1030 1035 1040
Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln
1045 1050 1055
Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp
1060 1065 1070
Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro
1075 1080 1085
Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser
1090 1095 1100
Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser
1105 1110 1115 1120
Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro
1125 1130 1135
Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp
1140 1145 1150
Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp
1155 1160 1165
Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn
1170 1175 1180
Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val
1185 1190 1195 1200
Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
1205 1210

<210> 2
<211> 3859
<212> RNA
<213> 人類

<220>
<223> 人類EGFR，NCBI參考序列：NM_001346897.1

<400> 2
gtccgggcag cccccggcgc agcgcggccg cagcagcctc cgccccccgc acggtgtgag 60

cgccccgacgc ggccgaggcg gccggagtcc cgagctagcc ccggcggccg ccgccgcccc 120

gaccggacga caggccacct cgtcggcgtc cccccgagtc cccgcctcgc cgccaacgcc	180
acaaccaccg cgcacggccc cctgactccg tccagtattg atcgggagag ccggagcgag	240
ctcttcgggg agcagcgatg cgacctccg ggacggccgg ggacgcgctc ctggcgctgc	300
tggctgcgct ctgcccggcg agtcgggctc tggaggaaaa gaaagtttgc caaggcacga	360
gtaacaagct cacgcagttg ggcacttttg aagatcattt tctcagcctc cagaggatgt	420
tcaataactg tgaggltggc cttgggaatt tggaaattac ctatgtgcag aggaattatg	480
atctttcctt cttaaagacc atccaggagg tggctggtta tgtcctcatt gccctcaaca	540
cagtgagcgc aatttccttg gaaaacctgc agatcatcag aggaaatatg tactacgaaa	600
attcctatgc cttagcagtc ttatctaact atgatgcaa taaaaccgga ctgaaggagc	660
tgcccatgag aaatttacag ggccaaaagt gtgatccaag ctgtcccaat gggagctgct	720
ggggtgcagg agaggagaac tgccagaaac tgacaaaaat catctgtgcc cagcagtgct	780
ccgggcgctg ccgtggcaag tcccccagtg actgtgccca caaccagtgt gctgcaggct	840
gcacaggccc ccgggagagc gactgcctgg tctgccgcaa attccgagac gaagccacgt	900
gcaaggacac ctgcccccca ctcatgctct acaacccac cacgtaccag atggatgtga	960
accccagagg caaatacagc tttggtgcca cctgcgtgaa gaagtgtccc cgtaattatg	1020
tggtgacaga tcacggctcg tgcgtccgag cctgtggggc cgacagctat gagatggagg	1080
aagacggcgt ccgcaagtgt aagaagtgcg aagggccttg ccgcaaagtg tgtaacggaa	1140
taggtattgg tgaatttaaa gactcactct ccataaatgc tacgaatatt aaacacttca	1200
aaaactgcac ctccatcagt ggcgatctcc acatcctgcc ggtggcattt aggggtgact	1260
ccttcacaca tactctcct ctggatccac aggaactgga tattctgaaa accgtaaagg	1320
aaatcacagg gtttttgctg attcaggctt ggcctgaaaa caggacggac ctccatgcct	1380
ttgagaacct agaaatcata cgcggcagga ccaagcaaca tggtcagttt tctcttgag	1440
tctgcagcct gaacataaca tccttgggat tacgctccct caaggagata agtgatggag	1500
atgtgataat ttcaggaaac aaaaatttgt gctatgcaa tacaataaac tggaaaaaac	1560
tgtttgggac ctccggtcag aaaacaaaaa ttataagcaa cagaggtgaa aacagctgca	1620

agggcacagg ccaggctctgc catgccttgt gctcccccga gggctgctgg ggcccggagc	1680
ccagggactg cgtctcttgc cggaatgtca gccgaggcag ggaatgcgtg gacaagtgtca	1740
accttctgga gggtagacca agggagtttg tggagaactc tgagtgcata cagtgccacc	1800
cagagtgcct gcctcaggcc atgaacatca cctgcacagg acggggacca gacaactgtat	1860
tccagtgtgc ccactacatt gacggccccc actgcgtcaa gacctgcccg gcaggagtca	1920
tgggagaaaa caacacctg gctctggaagt acgcagacgc cggccatgtg tgccacctgt	1980
gccatccaaa ctgcacctac ggatgcactg gggcaggctc tgaaggctgt ccaacgaatg	2040
ggcctaagat ccgctccatc gccactggga tggtaggggc cctcctcttg ctgctggtag	2100
tggccctggg gatcgccctc ttcatgcgaa ggcgccacat cgttcggaag cgcacgtgc	2160
ggaggctgct gcaggagagg gagcttgtgg agcctcttac acccagtggg gaagctccca	2220
accaagctct cttgaggatc ttgaaggaaa ctgaattcaa aaagatcaaa gtgctgggct	2280
ccggtgcgtt cggcacggtg tataagggac tctggatccc agaaggtag aaagttaaaa	2340
ttcccgctgc tatcaaggaa ttaagagaag caacatctcc gaaagccaac aaggaaatcc	2400
tcgatgaagc ctacgtgatg gccagcgtgg acaaccccca cgtgtgccgc ctgctgggca	2460
tctgcctcac ctccaccgtg cagctcatca cgcagctcat gcccttcggc tgccctcctgg	2520
actatgtccg ggaacacaaa gacaatattg gctcccagta cctgctcaac tggtagtgtgc	2580
agatcgcaaa gggcatgaac tacttgagg accgtcgctt ggtgcaccgc gacctggcag	2640
ccaggaacgt actggtgaaa acaccgcagc atgtcaagat cacagatctt gggctggcca	2700
aactgctggg tgcggaagag aaagaatacc atgcagaagg aggcaaagt cctatcaagt	2760
ggatggcatt ggaatcaatt ttacacagaa tctataccca ccagagtgat gtctggagct	2820
acggggtgac tgtttgggag ttgatgacct ttggatccaa gccatatgac ggaatccctg	2880
ccagcgagat ctctccatc ctggagaaaag gagaacgcct cctcagcca cccatattga	2940
ccatcgatgt ctacatgac atggtcaagt gctggatgat agacgcagat agtcgcccc	3000
agtccgtga gttgatcatc gaattctcca aaatggcccc agacccccag cgtacacctg	3060
tcattcaggg ggatgaaaga atgcatttgc caagtctac agactccaac ttctaccgtg	3120

ccctgatgga tgaagaagac atggacgacg tgggtggatgc cgacgagtac ctcatccac	3180
agcagggcct cttcagcagc cctccacgt cacggactcc cctcctgagc tctctgagt	3240
caaccagcaa caattccacc gtggcttgca ttgatagaaa tgggctgcaa agctgtccca	3300
tcaaggaaga cagcttcttg cagcgataca gctcagaccc cacaggcgcc ttgactgagg	3360
acagcataga cgacaccttc ctcccagtcg ctgggtgagtg gcttgtctgg aaacagtcct	3420
gctctcaac ctctcgacc cactcagcag cagccagtct ccagtgtcca agccagggtgc	3480
tccctccagc atctccagag ggggaaacag tggcagattt gcagacacag tgaaggcgct	3540
aaggagcaga taaacacatg accgagcctg cacaagctct ttgttggtgc tggttgtttg	3600
ctgtacctct gttgtaagaa tgaatctgca aaatttctag cttatgaagc aaatcacgga	3660
catacacatc tgtgtgtgtg agtggtcatg atgtgtgtac atctgtgtat gtgtgtgtgt	3720
gtatgtgtgt gtttgtagaca gatttgatcc ctgttctctc tgcctggctct atcttgacct	3780
gtgaaacgta tatttaacta attaaatatt agttaatatt aataaatttt aagctttatc	3840
cagaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3859

<210> 3
<211> 788
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<223> GST-EGFR (野生型)

<400> 3															
Met	Ser	Pro	Ile	Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
1			5					10					15		
Thr	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu
			20					25					30		
Tyr	Glu	Arg	Asp	Glu	Gly	Asp	Lys	Trp	Arg	Asn	Lys	Lys	Phe	Glu	Leu
			35					40					45		
Gly	Leu	Glu	Phe	Pro	Asn	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Lys
			50				55				60				
Leu	Thr	Gln	Ser	Met	Ala	Ile	Ile	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asp	Lys	His	Asn
65					70					75				80	
Met	Leu	Gly	Gly	Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu
					85					90				95	

Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser
100				105				110							
Lys	Asp	Phe	Glu	Thr	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu
115				120				125							
Met	Leu	Lys	Met	Phe	Glu	Asp	Arg	Leu	Cys	His	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn
130				135				140							
Gly	Asp	His	Val	Thr	His	Pro	Asp	Phe	Met	Leu	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp
145				150				155				160			
Val	Val	Leu	Tyr	Met	Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu
165				170				175							
Val	Cys	Phe	Lys	Lys	Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr
180				185				190							
Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala
195				200				205							
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Pro	Ile	Thr	Ser
210				215				220							
Leu	Tyr	Lys	Lys	Ala	Gly	Ser	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr	Thr	Thr	Glu
225				230				235				240			
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Arg	Arg	Arg	His	Ile	Val	Arg	Lys	Arg	Thr
245				250				255							
Leu	Arg	Arg	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Leu	Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	
260				265				270							
Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn	Gln	Ala	Leu	Leu	Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr
275				280				285							
Glu	Phe	Lys	Lys	Ile	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Thr	Val
290				295				300							
Tyr	Lys	Gly	Leu	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu	Lys	Val	Lys	Ile	Pro	Val
305				310				315				320			
Ala	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Thr	Ser	Pro	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu
325				330				335							
Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ser	Val	Asp	Asn	Pro	His	Val
340				345				350							
Cys	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Leu	Ile	Thr
355				360				365							
Gln	Leu	Met	Pro	Phe	Gly	Cys	Leu	Leu	Asp	Tyr	Val	Arg	Glu	His	Lys
370				375				380							
Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Tyr	Leu	Leu	Asn	Trp	Cys	Val	Gln	Ile	Ala
385				390				395				400			
Lys	Gly	Met	Asn	Tyr	Leu	Glu	Asp	Arg	Arg	Leu	Val	His	Arg	Asp	Leu
405				410				415							
Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Lys	Thr	Pro	Gln	His	Val	Lys	Ile	Thr
420				425				430							
Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly	Ala	Glu	Glu	Lys	Glu	Tyr	His
435				440				445							
Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Val	Pro	Ile	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Ile
450				455				460							
Leu	His	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val
465				470				475				480			
Thr	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Lys	Pro	Tyr	Asp	Gly	Ile
485				490				495							

Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro
500 505 510
Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys
515 520 525
Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile
530 535 540
Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln
545 550 555 560
Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr
565 570 575
Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp
580 585 590
Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser
595 600 605
Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr
610 615 620
Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu
625 630 635 640
Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr
645 650 655
Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn
660 665 670
Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr
675 680 685
His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln
690 695 700
Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val
705 710 715 720
Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala
725 730 735
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln
740 745 750
Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser
755 760 765
Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu
770 775 780
Phe Ile Gly Ala
785

<210> 4
<211> 791
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<223> GST-EGFR (在V769與D770之間具有ASV)

<400> 4
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1	5	10	15
Thr	Arg	Leu	Leu
Leu	Glu	Tyr	Leu
Glu	Glu	Lys	Tyr
Glu	Glu	His	Leu
20	25	30	
Tyr	Glu	Arg	Asp
Glu	Gly	Asp	Lys
Trp	Arg	Asn	Lys
Lys	Phe	Glu	Leu
35	40	45	
Gly	Leu	Glu	Phe
Pro	Asn	Leu	Pro
Tyr	Tyr	Ile	Asp
Gly	Asp	Val	Lys
50	55	60	
Leu	Thr	Gln	Ser
Met	Ala	Ile	Ile
Arg	Tyr	Ile	Ala
Asp	Lys	His	Asn
65	70	75	80
Met	Leu	Gly	Gly
Cys	Pro	Lys	Glu
Arg	Ala	Glu	Ile
Ser	Met	Leu	Glu
85	90	95	
Gly	Ala	Val	Leu
Asp	Ile	Arg	Tyr
Gly	Val	Ser	Arg
Ile	Ala	Tyr	Ser
100	105	110	
Lys	Asp	Phe	Glu
Thr	Leu	Lys	Val
Asp	Phe	Leu	Ser
Lys	Leu	Pro	Glu
115	120	125	
Met	Leu	Lys	Met
Phe	Glu	Asp	Arg
Leu	Cys	His	Lys
Thr	Tyr	Leu	Asn
130	135	140	
Gly	Asp	His	Val
Thr	His	Pro	Asp
Phe	Met	Leu	Tyr
Asp	Ala	Leu	Asp
145	150	155	160
Val	Val	Leu	Tyr
Met	Asp	Pro	Met
Cys	Leu	Asp	Ala
Phe	Pro	Lys	Leu
165	170	175	
Val	Cys	Phe	Lys
Lys	Arg	Ile	Glu
Ala	Ile	Pro	Gln
Ile	Asp	Lys	Tyr
180	185	190	
Leu	Lys	Ser	Ser
Lys	Tyr	Ile	Ala
Trp	Pro	Leu	Gln
Gly	Trp	Gln	Ala
195	200	205	
Thr	Phe	Gly	Gly
Gly	Asp	His	Pro
Pro	Lys	Ser	Asp
Pro	Ile	Thr	Ser
210	215	220	
Leu	Tyr	Lys	Lys
Ala	Gly	Ser	Asp
Tyr	Asp	Ile	Pro
Thr	Thr	Thr	Glu
225	230	235	240
Asn	Leu	Tyr	Phe
Gln	Gly	Arg	Arg
Arg	His	Ile	Val
Arg	Lys	Arg	Thr
245	250	255	
Leu	Arg	Arg	Leu
Leu	Gln	Glu	Arg
Glu	Leu	Val	Glu
Pro	Leu	Thr	Pro
260	265	270	
Ser	Gly	Glu	Ala
Pro	Asn	Gln	Ala
Leu	Leu	Arg	Ile
Leu	Lys	Glu	Thr
275	280	285	
Glu	Phe	Lys	Lys
Ile	Lys	Val	Leu
Gly	Ser	Gly	Ala
Phe	Gly	Thr	Val
290	295	300	
Tyr	Lys	Gly	Leu
Trp	Ile	Pro	Glu
Gly	Glu	Lys	Val
Lys	Ile	Pro	Val
305	310	315	320
Ala	Ile	Lys	Glu
Leu	Arg	Glu	Ala
Thr	Ser	Pro	Lys
Ala	Asn	Lys	Glu
325	330	335	
Ile	Leu	Asp	Glu
Ala	Tyr	Val	Met
Ala	Ser	Val	Ala
Ser	Val	Asp	Asn
340	345	350	
Pro	His	Val	Cys
Arg	Leu	Leu	Gly
Ile	Cys	Leu	Thr
Ser	Thr	Val	Gln
355	360	365	
Leu	Ile	Thr	Gln
Leu	Met	Pro	Phe
Gly	Cys	Leu	Leu
Asp	Tyr	Val	Arg
370	375	380	
Glu	His	Lys	Asp
Asn	Ile	Gly	Ser
Gln	Tyr	Leu	Leu
Asn	Trp	Cys	Val
385	390	395	400
Gln	Ile	Ala	Lys
Gly	Met	Asn	Tyr
Leu	Glu	Asp	Arg
Arg	Arg	Leu	Val
His			

405					410					415						
Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Lys	Thr	Pro	Gln	His	Val	
420					425					430						
Lys	Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly	Ala	Glu	Glu	Lys	
435					440					445						
Glu	Tyr	His	Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Val	Pro	Ile	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	
450					455					460						
Glu	Ser	Ile	Leu	His	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	
465					470					475					480	
Tyr	Gly	Val	Thr	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Lys	Pro	Tyr	
485					490					495						
Asp	Gly	Ile	Pro	Ala	Ser	Glu	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Lys	Gly	Glu	
500					505					510						
Arg	Leu	Pro	Gln	Pro	Pro	Ile	Cys	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr	Met	Ile	Met	
515					520					525						
Val	Lys	Cys	Trp	Met	Ile	Asp	Ala	Asp	Ser	Arg	Pro	Lys	Phe	Arg	Glu	
530					535					540						
Leu	Ile	Ile	Glu	Phe	Ser	Lys	Met	Ala	Arg	Asp	Pro	Gln	Arg	Tyr	Leu	
545					550					555					560	
Val	Ile	Gln	Gly	Asp	Glu	Arg	Met	His	Leu	Pro	Ser	Pro	Thr	Asp	Ser	
565					570					575						
Asn	Phe	Tyr	Arg	Ala	Leu	Met	Asp	Glu	Glu	Asp	Met	Asp	Asp	Val	Val	
580					585					590						
Asp	Ala	Asp	Glu	Tyr	Leu	Ile	Pro	Gln	Gln	Gly	Phe	Phe	Ser	Ser	Pro	
595					600					605						
Ser	Thr	Ser	Arg	Thr	Pro	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Thr	Ser	Asn	
610					615					620						
Asn	Ser	Thr	Val	Ala	Cys	Ile	Asp	Arg	Asn	Gly	Leu	Gln	Ser	Cys	Pro	
625					630					635					640	
Ile	Lys	Glu	Asp	Ser	Phe	Leu	Gln	Arg	Tyr	Ser	Ser	Asp	Pro	Thr	Gly	
645					650					655						
Ala	Leu	Thr	Glu	Asp	Ser	Ile	Asp	Asp	Thr	Phe	Leu	Pro	Val	Pro	Glu	
660					665					670						
Tyr	Ile	Asn	Gln	Ser	Val	Pro	Lys	Arg	Pro	Ala	Gly	Ser	Val	Gln	Asn	
675					680					685						
Pro	Val	Tyr	His	Asn	Gln	Pro	Leu	Asn	Pro	Ala	Pro	Ser	Arg	Asp	Pro	
690					695					700						
His	Tyr	Gln	Asp	Pro	His	Ser	Thr	Ala	Val	Gly	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu	
705					710					715					720	
Asn	Thr	Val	Gln	Pro	Thr	Cys	Val	Asn	Ser	Thr	Phe	Asp	Ser	Pro	Ala	
725					730					735						
His	Trp	Ala	Gln	Lys	Gly	Ser	His	Gln	Ile	Ser	Leu	Asp	Asn	Pro	Asp	
740					745					750						
Tyr	Gln	Gln	Asp	Phe	Phe	Pro	Lys	Glu	Ala	Lys	Pro	Asn	Gly	Ile	Phe	
755					760					765						
Lys	Gly	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Glu	Tyr	Leu	Arg	Val	Ala	Pro	Gln	
770					775					780						
Ser	Ser	Glu	Phe	Ile	Gly	Ala										
785					790											

<210> 5
<211> 791
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<223> GST-EGFR (D770與N771之間具有SVD)

<400> 5
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Ile Thr Ser
 210 215 220
Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Thr Glu
225 230 235 240
Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr
 245 250 255
Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro
 260 265 270
Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr
 275 280 285
Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val
 290 295 300
Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val
305 310 315 320

Ala	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Thr	Ser	Pro	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu
325					330					335					
Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ser	Val	Asp	Ser	Val	Asp	Asn
340					345					350					
Pro	His	Val	Cys	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln
355					360					365					
Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Met	Pro	Phe	Gly	Cys	Leu	Leu	Asp	Tyr	Val	Arg
370					375					380					
Glu	His	Lys	Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Tyr	Leu	Leu	Asn	Trp	Cys	Val
385					390					395					400
Gln	Ile	Ala	Lys	Gly	Met	Asn	Tyr	Leu	Glu	Asp	Arg	Arg	Leu	Val	His
405					410					415					
Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Lys	Thr	Pro	Gln	His	Val
420					425					430					
Lys	Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly	Ala	Glu	Glu	Lys
435					440					445					
Glu	Tyr	His	Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Val	Pro	Ile	Lys	Trp	Met	Ala	Leu
450					455					460					
Glu	Ser	Ile	Leu	His	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser
465					470					475					480
Tyr	Gly	Val	Thr	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Lys	Pro	Tyr
485					490					495					
Asp	Gly	Ile	Pro	Ala	Ser	Glu	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Lys	Gly	Glu
500					505					510					
Arg	Leu	Pro	Gln	Pro	Pro	Ile	Cys	Thr	Ile	Asp	Val	Tyr	Met	Ile	Met
515					520					525					
Val	Lys	Cys	Trp	Met	Ile	Asp	Ala	Asp	Ser	Arg	Pro	Lys	Phe	Arg	Glu
530					535					540					
Leu	Ile	Ile	Glu	Phe	Ser	Lys	Met	Ala	Arg	Asp	Pro	Gln	Arg	Tyr	Leu
545					550					555					560
Val	Ile	Gln	Gly	Asp	Glu	Arg	Met	His	Leu	Pro	Ser	Pro	Thr	Asp	Ser
565					570					575					
Asn	Phe	Tyr	Arg	Ala	Leu	Met	Asp	Glu	Glu	Asp	Met	Asp	Asp	Val	Val
580					585					590					
Asp	Ala	Asp	Glu	Tyr	Leu	Ile	Pro	Gln	Gln	Gly	Phe	Phe	Ser	Ser	Pro
595					600					605					
Ser	Thr	Ser	Arg	Thr	Pro	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Thr	Ser	Asn
610					615					620					
Asn	Ser	Thr	Val	Ala	Cys	Ile	Asp	Arg	Asn	Gly	Leu	Gln	Ser	Cys	Pro
625					630					635					640
Ile	Lys	Glu	Asp	Ser	Phe	Leu	Gln	Arg	Tyr	Ser	Ser	Asp	Pro	Thr	Gly
645					650					655					
Ala	Leu	Thr	Glu	Asp	Ser	Ile	Asp	Asp	Thr	Phe	Leu	Pro	Val	Pro	Glu
660					665					670					
Tyr	Ile	Asn	Gln	Ser	Val	Pro	Lys	Arg	Pro	Ala	Gly	Ser	Val	Gln	Asn
675					680					685					
Pro	Val	Tyr	His	Asn	Gln	Pro	Leu	Asn	Pro	Ala	Pro	Ser	Arg	Asp	Pro
690					695					700					
His	Tyr	Gln	Asp	Pro	His	Ser	Thr	Ala	Val	Gly	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu
705					710					715					720

Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala
725 730 735
His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp
740 745 750
Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe
755 760 765
Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln
770 775 780
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
785 790

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> 合成生物體

<220>
<223> 生物素標記的肽生物素-Ahx，(醯胺形式中之C末端)

<400> 6
Ala Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Ala Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> 合成生物體

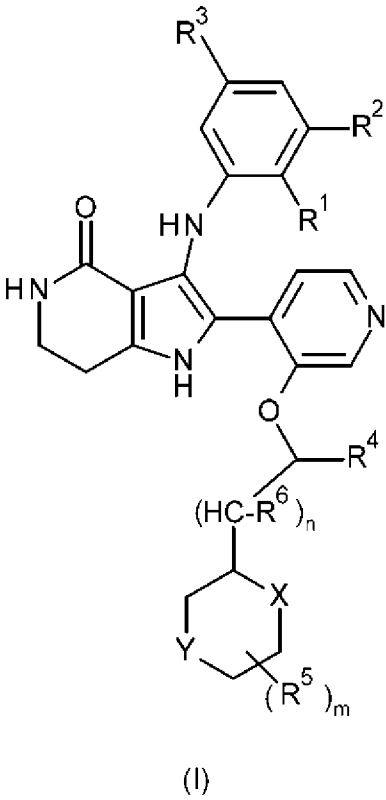
<220>
<223> 生物素標記的肽生物素-Ahx，醯胺形式中之C末端

<400> 7
Val Leu Leu Pro Lys Lys Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽，



其中：

R¹表示甲基、乙基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、氰基、氯、溴、甲氧基或二氟甲氧基；

R²表示氫、甲基、乙基、氟、氯或溴；

R³表示氫或氟；

R⁴表示氫或甲基；

R⁵在每次出現時獨立地表示氫、三氟甲基或C₁-C₃烷基，

R⁵與環之任何碳原子鍵結；

R⁶在每次出現時獨立地表示氫、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵烷基；

R^7 表示 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 鹵烷基；

R^8 表示 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 鹵烷基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1、2或3；

n表示0或1。

【請求項2】

如請求項1之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽，其中：

R^1 表示甲基、乙基、氯、甲氧基或二氟甲氧基；

R^2 表示甲基、乙基、氟或氯；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫或甲基；

R^5 表示氫、甲基或三氟甲基，

R^5 與環之任何碳原子鍵結；

R^6 表示氫、甲基或三氟甲基；

R^7 表示 C_1-C_2 烷基或 C_2-C_3 氟烷基；

R^8 表示 C_1-C_2 烷基或 C_2-C_3 氟烷基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1或2；

n表示0或1。

【請求項3】

如請求項1或2之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互

變異構體之鹽，其中：

R^1 表示甲基、乙基、氯或甲氧基；

R^2 表示氟或氯；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫；

R^5 表示氫或甲基，

R^5 與環之任何碳原子鍵結；

R^6 表示氫；

R^7 表示甲基；

R^8 表示甲基、2,2,2-三氟乙基或2,2-二氟乙基；

X表示 NR^7 或O；

Y表示 NR^8 或O；

m表示0、1或2；

n表示0或1。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽，其選自由以下組成之群：

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(2,3-二氯苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-

基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[2-(4-二噁烷-2-基)乙氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{2-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{2-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-5-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-(2,2,2-三氟乙基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{2-[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{2-[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲

基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-[2-(2,2-二氟乙基)-3-氟苯胺基]-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-{3-[(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-乙基苯胺基)-2-(3-{[(2S)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{1-[1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1S)-1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1S)-1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1R)-1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-(3-{(1R)-1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]乙氧基

基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-{3-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲氧基]吡啶-4-基}-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氟-2-甲基苯胺基)-2-(3-{[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*R*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*R*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

2-(3-{[(2*S*)-5,5-二甲基-1,4-二噁烷-2-基]甲氧基}吡啶-4-基)-3-(2-乙基-3-氟苯胺基)-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({1-[4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-({(1*R*)-1-[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-((1*S*)-1-[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮、

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-((1*R*)-1-[(2*S*)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮及

3-(3-氯-2-甲氧基苯胺基)-2-[3-((1*S*)-1-[(2*R*)-4-甲基嗎啉-2-基]乙基}氧基)吡啶-4-基]-1,5,6,7-四氫-4*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-酮。

【請求項5】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其用於製備治療疾病之藥物，其中該疾病為過度增生性疾病及/或對細胞死亡之誘導具反應性之病症。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該過度增生性疾病及/或對細胞死亡之誘導具反應性之病症為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

【請求項7】

如請求項6之用途，其中該腫瘤攜帶突變型EGFR及/或其轉移。

【請求項8】

如請求項6之用途，其中該腫瘤為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移。

【請求項9】

如請求項6之用途，其中該腫瘤為攜帶在外顯子19中具有框內缺失或在外顯子21中具有點突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該外顯子19中具有框內缺失包含EGFR

E746_A750del。

【請求項11】

如請求項9之用途，其中該外顯子21中具有點突變包含L858R。

【請求項12】

如請求項6之用途，其中該腫瘤為攜帶具有D770_N771insSVD C797S、E746_A750del C797S或L858R C797S後天抗性突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移。

【請求項13】

如請求項6之用途，其中該腫瘤為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型ERBB2的肺癌，及/或其轉移。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該外顯子20插入突變包含ERBB2 A775_G776insYVMA。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之助劑。

【請求項16】

如請求項15之組合物，其用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

【請求項17】

一種組合，其包含一或多種第一活性成分，該一或多種第一活性成分選自如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構

體、或該互變異構體之鹽；及一或多種第二活性成分，該一或多種第二活性成分選自化學治療抗癌劑及目標特異性抗癌劑。

【請求項18】

一種抑制癌細胞中EGF受體激酶活性之方法，該方法包含使該癌細胞與如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽接觸，其中該癌細胞係在活體外的。

【請求項19】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備抑制癌細胞中EGF受體激酶活性之藥物。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該癌細胞係在活體外或活體內的。

【請求項21】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備減低癌細胞存活率或誘導癌細胞死亡之藥物，其中該癌細胞包含在EGF受體中包含突變之癌細胞。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之用途，其中該EGF受體在外顯子20中包含突變。

【請求項23】

如請求項19至22中任一項之用途，其中該癌細胞來源於選自由以下組成之群的癌症：白血病、骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸腫

瘤、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤、皮膚腫瘤及肉瘤。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該癌細胞來源於選自由以下組成之群的癌症：鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤或鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤相關性鼻腔鼻竇鱗狀細胞癌。

【請求項25】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備治療個體中癌症之藥物。

【請求項26】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備治療個體中癌症之藥物，其中該癌症係或對抗EGF受體療法具有後天抗性。

【請求項27】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備增強抗EGF受體療法之功效的藥物，其中該藥物係在個體中與抗EGF受體療法併用。

【請求項28】

如請求項25至27中任一項之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：白血病、骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸腫瘤、胸部腫瘤、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤、皮膚腫瘤及肉瘤。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤或鼻腔鼻竇倒生性乳頭狀瘤相關性鼻腔鼻竇鱗狀細胞癌。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該胸腔腫瘤為非小細胞肺癌。

【請求項31】

如請求項19至30中任一項之用途，其中該EGF受體包含突變。

【請求項32】

如請求項31之用途，其中該EGF受體在外顯子20中包含突變。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該EGF受體在外顯子20中包含插入。

【請求項34】

如請求項33之用途，其中該EGF受體在胺基酸V769至D770之間及/或在D770至N771之間包含插入。

【請求項35】

如請求項34之用途，其中該插入為ASV及/或SVD插入。

【請求項36】

如請求項33之用途，其中該EGF受體包含在胺基酸V769至D770之間的ASV插入及/或在胺基酸D770至N771之間的SVD插入。

【請求項37】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備治療患有癌症之患者的藥物，其中藉由偵測個體生物樣品中EGF受體之外顯子20中突變之存在選

擇患者，從而確定該患者應當用該化合物治療。

【請求項38】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、該化合物之鹽或互變異構體、或該互變異構體之鹽之用途，其係用於製備治療患有癌症之患者的藥物，其中該藥物係在個體中與抗EGF受體療法併用，其中係藉由偵測該個體生物樣品中EGF受體之外顯子20中突變之存在來選擇出該個體進行療法。

【請求項39】

如請求項37或38之用途，其中該EGF受體在外顯子20中包含插入。

【請求項40】

如請求項39之用途，其中該EGF受體在胺基酸V769至D770之間及/或在胺基酸D770至N771之間包含插入。

【請求項41】

如請求項40之用途，其中該插入為ASV及/或SVD插入。

【請求項42】

如請求項39之用途，其中該EGF受體包含在胺基酸V769至D770之間的ASV插入及/或在胺基酸D770至N771之間的SVD插入。

【請求項43】

如請求項19、21、27、37及38中任一項之用途，其中該癌症為攜帶在外顯子19中具有框內缺失或在外顯子21中具有點突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中該外顯子19中具有框內缺失包含EGFR

E746_A750del。

【請求項45】

如請求項43之用途，其中該外顯子21中具有點突變包含L858R。

【請求項46】

如請求項19、21、27、37及38中任一項之用途，其中該癌症為攜帶具有D770_N771insSVD C797S、E746_A750del C797S或L858R C797S後天抗性突變之突變型EGFR的肺癌，及/或其轉移。

【請求項47】

如請求項19、21、27、37及38中任一項之用途，其中該癌症為攜帶具有外顯子20插入突變之突變型ERBB2的肺癌，及/或其轉移。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中該外顯子20插入突變包含ERBB2 A775_G776insYVMA。