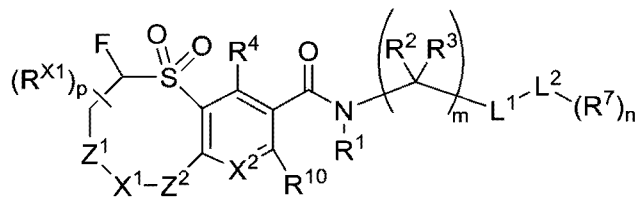




(21)申請案號：113141340 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 11 日
(51)Int. Cl. : C07D519/00 (2006.01) A61K31/554 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2022/05/11 美國 63/340,927
(71)申請人：美商福宏治療公司 (美國) FOGHORN THERAPEUTICS INC. (US)
美國
(72)發明人：席勒 尚恩 E R SCHILLER, SHAWN E. R. (US)；尼葛瑞提 索利馬爾
NEGRETTI, SOLYMAR (US)；黃 大衛 S HUANG, DAVID S. (US)；威爾森
凱文 J WILSON, KEVIN J. (GB)；優西席克 梅勒克 尼翰 UCISIK, MELEK
NIHAN (US)；卡德威爾 理查 CALDWELL, RICHARD (US)
(74)代理人：陳長文；蔣大中；陳初梅
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：101 項 圖式數：8 共 370 頁

(54)名稱
化合物及其用途
(57)摘要

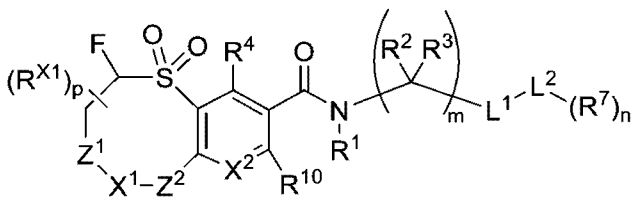
本發明的特徵為式 I 化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽及含有其之調配物。本發明亦揭示治療 BAF 複合物相關疾患(諸如癌症)之方法。

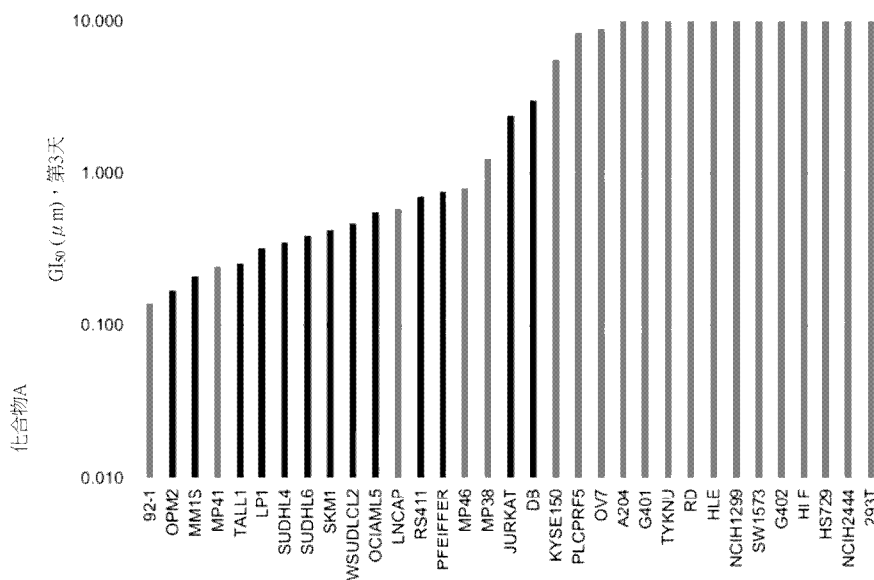
The present disclosure features compounds of Formula I,



Formula I

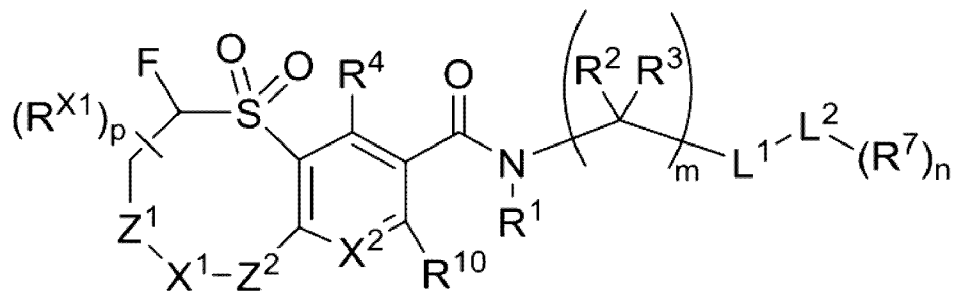
or pharmaceutically acceptable salts thereof, and formulations containing the same. Methods of treating BAF complex-related disorders, such as cancer, are also disclosed.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

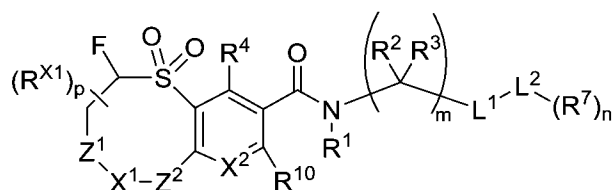
化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明的特徵為式I化合物，

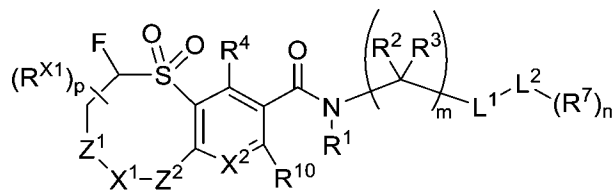


式I

或其醫藥上可接受之鹽及含有其之調配物。本發明亦揭示治療BAF複合物相關疾患(諸如癌症)之方法。

【英文】

The present disclosure features compounds of Formula I,



Formula I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, and formulations containing the same. Methods of treating BAF complex-related disorders, such as cancer, are also disclosed.

【指定代表圖】

圖1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於調節BRG1或BRM相關因子(BAF)複合物之化合物。特定言之，本發明係關於適用於治療與BAF複合物功能相關聯之疾患之化合物。

【先前技術】

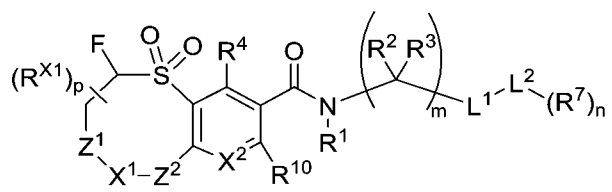
【0002】 染色質調節對基因表現而言係至關重要的，及ATP依賴性染色質重塑係一種使此基因表現發生之機制。人類轉換/蔗糖非發酵性(SWI/SNF)染色質重塑複合物(亦稱為BAF複合物)具有兩種SWI2樣ATP酶，稱為BRG1 (Brahma相關基因-1)及BRM (Brahma)。轉錄活化物BRG1，亦稱為ATP依賴性染色質重塑物SMARCA4，係由染色體19上之SMARCA4基因編碼。BRG1係於一些癌症腫瘤中過表現且為癌細胞增生所需的。BRM，亦稱為可能之全域轉錄活化物SNF2L2及/或ATP依賴性染色質重塑物SMARCA2，係由染色體9上之SMARCA2基因編碼且已顯示對特徵為BRG1功能喪失突變之細胞中之腫瘤細胞生長至關重要。BRG及/或BRM之去活化導致細胞中之下游效應，包括細胞週期停滯及腫瘤抑制。

【發明內容】

【0003】 本發明的特徵為適用於調節BAF複合物之化合物。在一些

實施例中，該等化合物係適用於治療與BAF複合物中之改變相關聯之疾患，例如，與BRG1及BRM蛋白中之一或兩者中之改變相關聯之疾患。本發明之化合物單獨或與其他醫藥活性劑組合可用於治療此等疾患。

【0004】 在一項態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：



式I

其中

m係0、1、2或3；

n係0、1、2、3或4；

p係0、1、2或3；

X¹係O、NR⁵或(C(R⁵)(R⁶))，且Z¹及Z²中之各者獨立地係不存在或(C(R⁹)₂)或O，限制條件為，若X¹係O，則Z¹及Z²中之各者獨立地係不存在或(C(R⁹)₂)；

X²係N或CR⁸；

各R^{X1}獨立地係氬、視需要經取代之C₁-C₆烷基或鹵基，或兩個變型R^{X1}基團連同其等結合之原子一起組合以形成羰基；

L¹係視需要經取代之9或10員雙環雜環基、視需要經取代之9或10員雙環雜芳基、視需要經取代之單環6員雜芳基乙烯基、視需要經取代之單環6員雜芳基-C₃-C₈-環烷基或視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基；

L²係不存在、視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R^1 係氫或視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；

各 R^2 及各 R^3 獨立地係氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或視需要經取代之 C_1 - C_6 雜烷基；

R^4 係氫、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或視需要經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；

R^5 係氫、氖或視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^6 係氫、氖、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或鹵基，及各 R^9 獨立地係氫、氖、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或鹵基；或 R^6 及一個相鄰 R^9 連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之 C_3 - C_8 環烷基，及剩餘之 R^9 基團(若存在)獨立地係氖、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或鹵基；

各 R^7 獨立地係視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、視需要經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、鹵基、視需要經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、視需要經取代之5至10員雜芳基、視需要經取代之4至10員雜環基、 $-N(R^{7A})_2$ 或 $-OR^{7A}$ ，其中各 R^{7A} 獨立地係H、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、視需要經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、視需要經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、視需要經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基，或兩個孿型 R^{7A} 基團連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R^8 係氫、鹵基、氰基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、視需要經取代之 C_2 - C_6 炔基、視需要經取代之 C_1 - C_6 雜烷基或視需要經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基；及

R^{10} 係氫或鹵基；

或其醫藥上可接受之鹽。

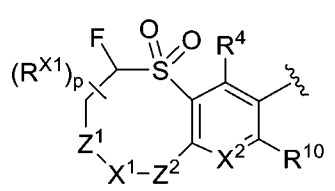
【0005】 在一些實施例中， Z^1 係 $(C(R^9)_2)$ 。在一些實施例中， Z^1 係不存在。在一些實施例中， Z^1 係O。

【0006】 在一些實施例中， Z^2 係 $(C(R^9)_2)$ 。在一些實施例中， Z^2 係不存在。在一些實施例中， Z^2 係O。

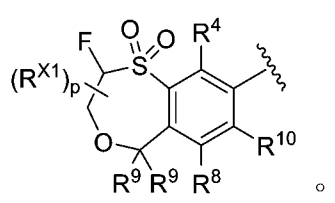
【0007】 在一些實施例中， X^1 係O。在一些實施例中， X^1 係 NR^5 。在一些實施例中， X^1 係 $(C(R^5)(R^6))$ 。

【0008】 在一些實施例中， X^2 係 CR^8 。

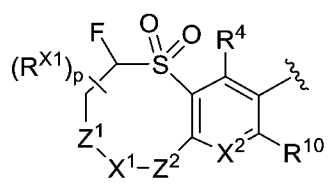
【0009】 在一些實施例中，基團



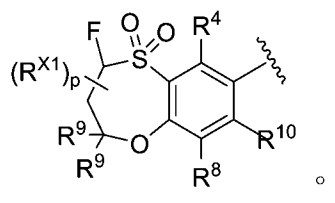
係具有下列結構之基團



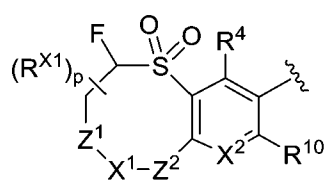
【0010】 在一些實施例中，基團



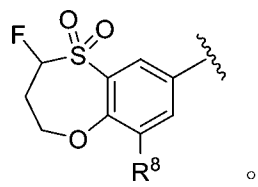
係具有下列結構之基團



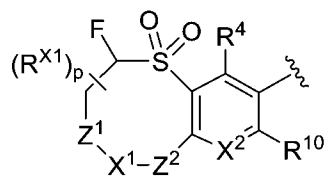
【0011】 在一些實施例中，基團



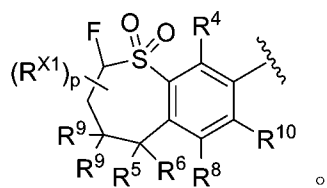
係具有下列結構之基團



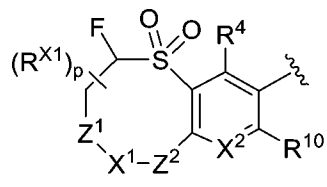
【0012】 在一些實施例中，基團



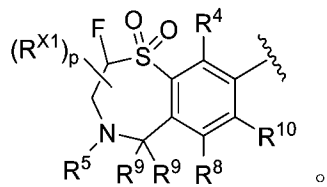
係具有下列結構之基團



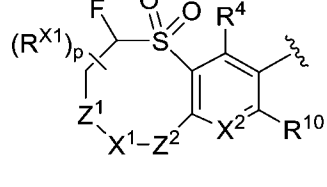
【0013】 在一些實施例中，基團



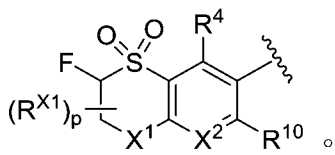
係具有下列結構之基團



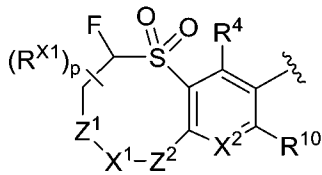
【0014】 在一些實施例中，基團



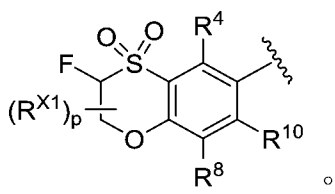
係具有下列結構之基團



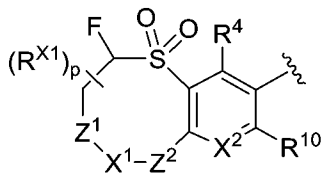
【0015】 在一些實施例中，基團



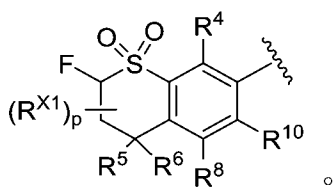
係具有下列結構之基團



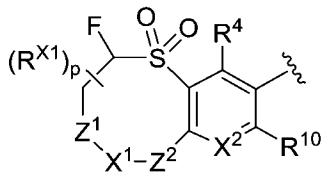
【0016】 在一些實施例中，基團



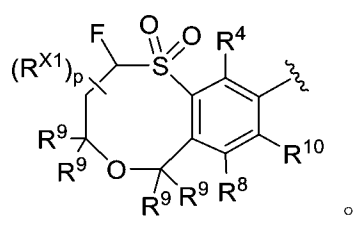
係具有下列結構之基團



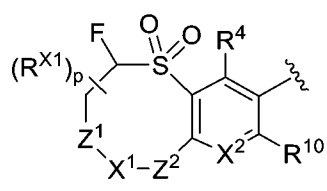
【0017】 在一些實施例中，基團



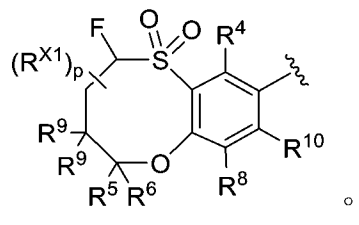
係具有下列結構之基團



【0018】 在一些實施例中，基團



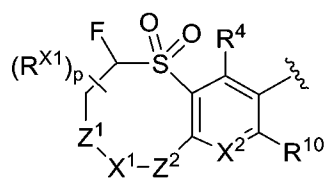
係具有下列結構之基團



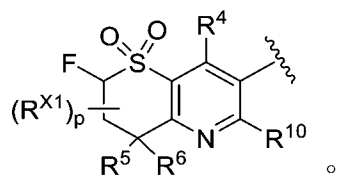
【0019】 在一些實施例中，R⁸係氫。在一些實施例中，R⁸係鹵基 (例如，氟)。在一些實施例中，R⁸係視需要經取代之C₂-C₆炔基。在一些實施例中，R⁸係視需要經取代之C₁-C₆雜烷基。在一些實施例中，R⁸係視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【0020】 在一些實施例中，X²係N。

【0021】 在一些實施例中，基團



係具有下列結構之基團



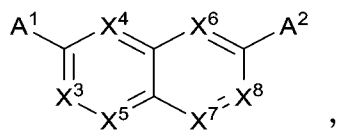
【0022】 在一些實施例中，R⁴係氫。在一些實施例中，R⁴係鹵素。

【0023】 在一些實施例中， R^{10} 係氫。在一些實施例中， R^{10} 係鹵素。

【0024】 在一些實施例中，至少一個 R^{X1} 係視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，至少一個 R^{X1} 係鹵基。在一些實施例中，至少一個 R^{X1} 係氘。

【0025】 在一些實施例中， p 係3。在一些實施例中， p 係2。在一些實施例中， p 係1。在一些實施例中， p 係0。

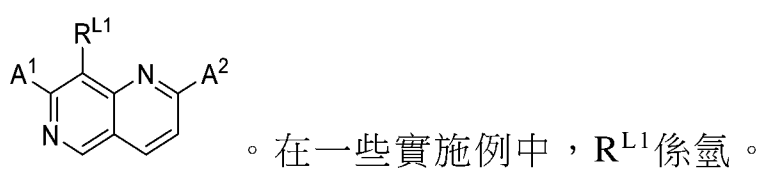
【0026】 在一些實施例中， L^1 係視需要經取代之9或10員雙環雜芳基。在一些實施例中， L^1 係



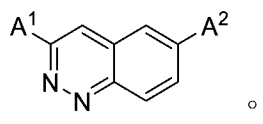
其中

X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 及 X^8 中之各者獨立地係N或 CR^{L1} ；
各 R^{L1} 獨立地係H、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；
 A^1 係至 $-(C(R^2)(R^3))_m$ -的鍵；及
 A^2 係至 L^2 的鍵。

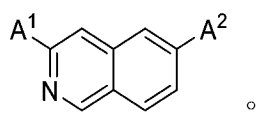
【0027】 在一些實施例中， L^1 係



【0028】 在一些實施例中， L^1 係

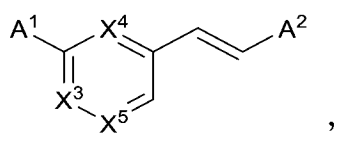


【0029】 在一些實施例中， L^1 係



【0030】 在一些實施例中， L^1 係視需要經取代之單環6員雜芳基乙烯基。

【0031】 在一些實施例中， L^1 係

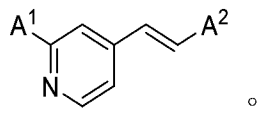


式B

其中

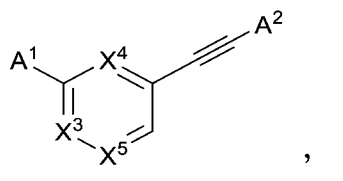
X^3 、 X^4 及 X^5 中之各者獨立地係N或 CR^{L1} ；
各 R^{L1} 獨立地係H、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；
 A^1 係至 $-(C(R^2)(R^3))_m$ -的鍵；及
 A^2 係至 L^2 的鍵。

【0032】 在一些實施例中， L^1 係



【0033】 在一些實施例中， L^1 係視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基。

【0034】 在一些實施例中， L^1 係



式C

其中

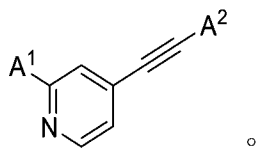
X^3 、 X^4 及 X^5 中之各者獨立地係N或 CR^{L1} ；

各 R^{L1} 獨立地係H、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；

A^1 係至 $-(C(R^2)(R^3))_m$ -的鍵；及

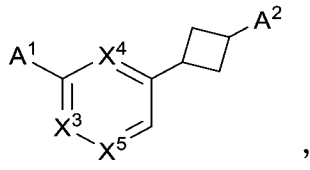
A^2 係至 L^2 的鍵。

【0035】 在一些實施例中， L^1 係



【0036】 在一些實施例中， L^1 係視需要經取代之單環6員雜芳基- C_3 - C_8 -環烷基。

【0037】 在一些實施例中， L^1 係



式D

其中

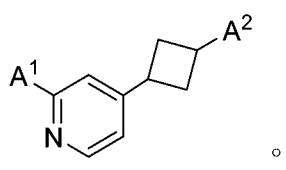
X^3 、 X^4 及 X^5 中之各者獨立地係N或 CR^{L1} ；

各 R^{L1} 獨立地係H、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；

A^1 係至 $-(C(R^2)(R^3))_m$ -的鍵；及

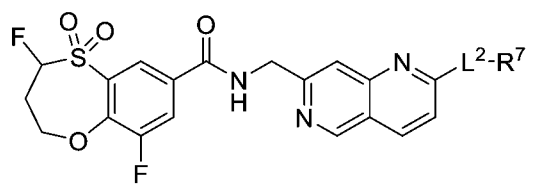
A^2 係至 L^2 的鍵。

【0038】 在一些實施例中， L^1 係



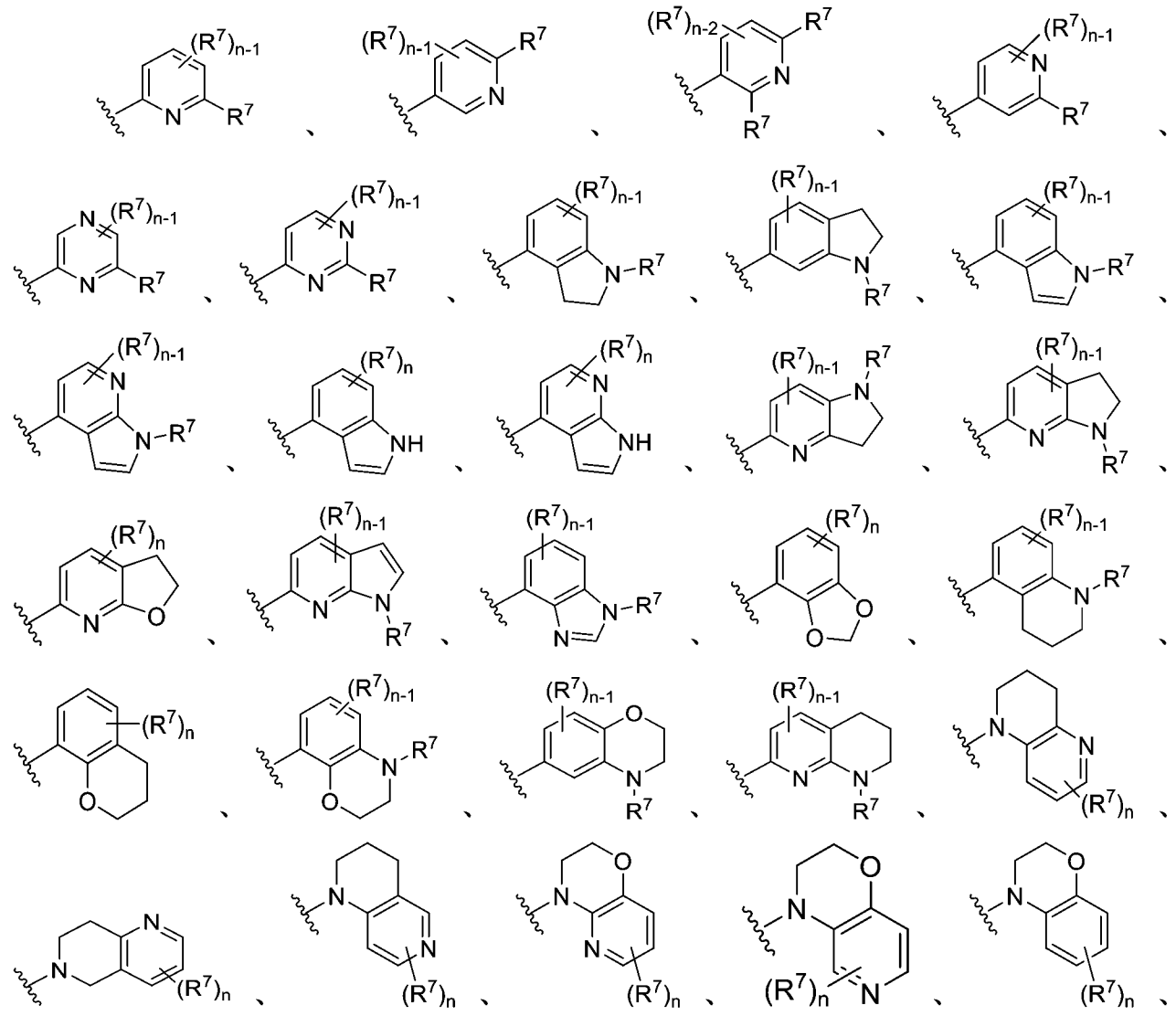
【0039】 在一些實施例中， L^1 係視需要經取代之9或10員雙環雜環基。

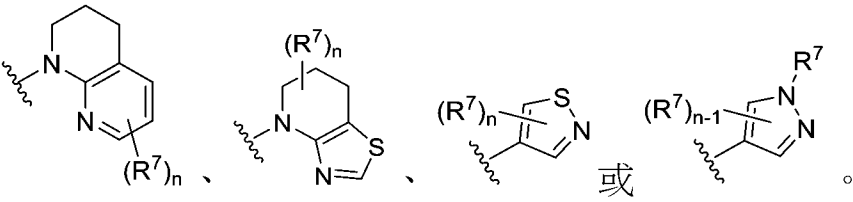
【0040】 在一些實施例中，化合物具有以下結構：



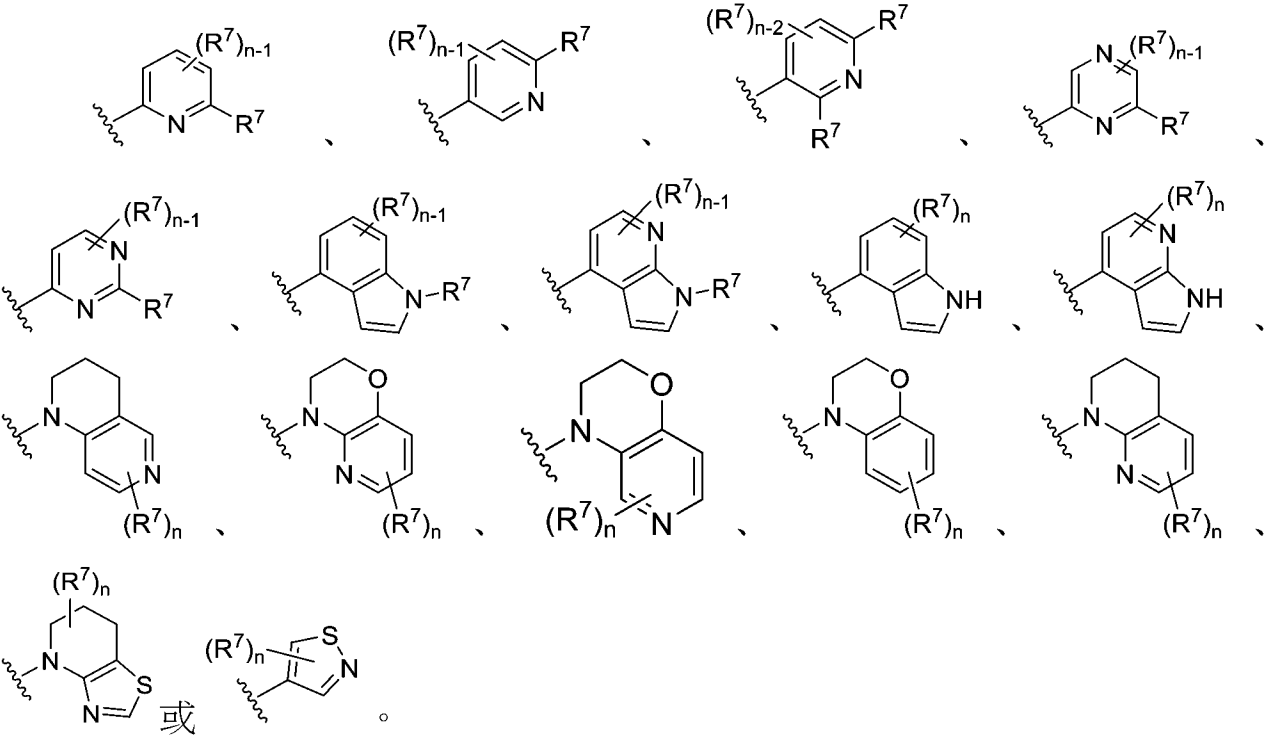
【0041】 在一些實施例中， L^2 係視需要經取代之5至10員雜芳基。

【0042】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：

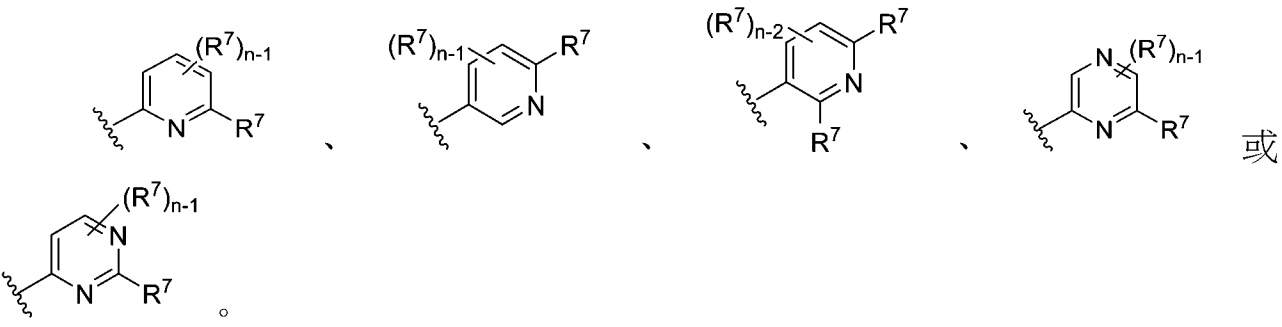




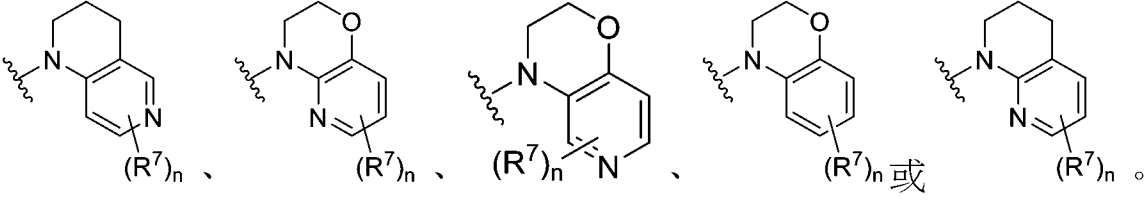
【0043】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：



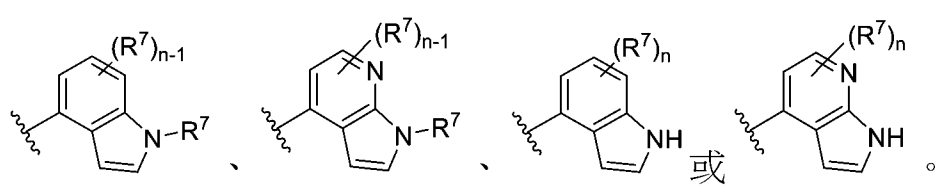
【0044】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：



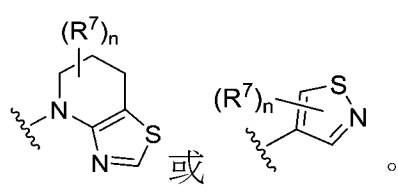
【0045】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：



【0046】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：



【0047】 在一些實施例中， $-L^2-(R^7)_n$ 係具有下列結構之基團：



【0048】 在一些實施例中， L^2 係視需要經取代之 C_6-C_{10} 芳基。在一些實施例中， L^2 係視需要經取代之苯基。

【0049】 在一些實施例中， n 係1。在一些實施例中， n 係2。在一些實施例中， n 係3。

【0050】 在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之4至10員雜環基。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之氮雜環丁烷基或視需要經取代之嗎啉基。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之環丙基或視需要經取代之環丁基。在一些實施例中， R^7 係 $-N(R^{7A})_2$ 。在一些實施例中， R^7 係視需要經取代之N-氮雜環丁烷基或視需要經取代之N-嗎啉基。在一些實施例中，兩個變型 R^7 基團連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之4至10員雜環基。在一些實施例中，至少一個 R^7 係 $-OR^{7A}$ 。在一些實施例中， R^{7A} 係視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

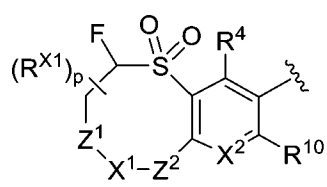
【0051】 在一些實施例中， n 係0。

【0052】 在一些實施例中，至少一個 R^7 係二氟甲基、環丙基、2,2-二氟環丙基、二氟甲氧基、2,6-二甲基嗎啉-4-基、N-氮雜環丁烷基、3-氟

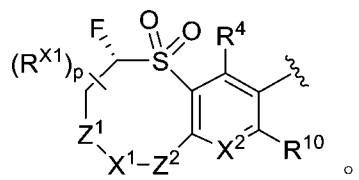
環丁基、2-甲氧基乙基、乙氧基、甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟乙基、三氟甲基、異丙基、甲基、乙醯基、氟、氯、1-甲基吡啶-3-基、二甲基胺基、N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、N-(2-丙基)-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、2-甲氧基乙胺基、3-氮雜-8-氧雜-雙環[4.3.0]壬-3-基、3-氮雜-7-氧雜-雙環[4.3.0]壬-3-基、1-氟環丁-1-基、3-氟吡咯啉-1-基、3-甲氧基吡咯啉-1-基、氧雜環丁烷-3-基、N-甲基吡啶-4-基、2,2-二氟-3-甲基環丙-1-基、3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基、3-甲氧基哌啶-1-基、1,2-二甲基-7-氮雜吡啶-4-基、1-甲基-7-氮雜吡啶-4-基、2,3-亞甲基二氧基苯基、N-甲基-N-(3-氧雜環丁烷基)胺基、3-氧雜環丁烷氧基、1,1-二氟-5-氮雜螺[2.3]己-5-基、1-氟甲基-環丙基、N-(3-四氫呋喃基)甲基胺基、N-吡啶基、N-1,4-氧雜氮雜環庚烷基、2-氟-2-丙基、1,1-二氟-2-丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙-1-基、1-甲基環丙基、4,4-二氟哌啶-1-基、2-甲氧基乙氧基、3,3-二氟環丁-1-基、N-甲基-N-1-甲氧基丙-2-基胺基、1-甲氧基丙-2-基胺基、1-甲氧基乙基、4-甲基哌嗪基、3-甲基嗎啉基、2,2-二氟丙氧基、3-甲氧基環丁基、甲基胺基、4-二甲基胺基-3,3-二氟哌啶基、4-甲基胺基-3,3-二氟哌啶基、3,3-二氟吡咯啉基、N-甲基-N-3-甲氧基環丁基胺基、1-甲基吡啶-5-基、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、環丙氧基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-甲基吡咯啉基、4-氧雜雙環[4.1.0]庚-1-基、N-甲基-N-(2,6-二甲基四氫呋喃-4-基)胺基或N-甲基-N-3-甲氧基氧雜環丁烷-3-基甲基胺基。

【0053】 在一些實施例中，R¹係氫。

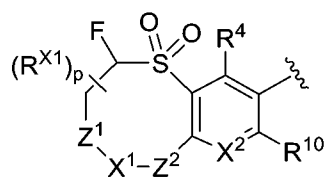
【0054】 在一些實施例中，基團



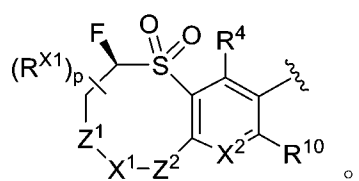
係具有下列結構之基團



【0055】 在一些實施例中，基團



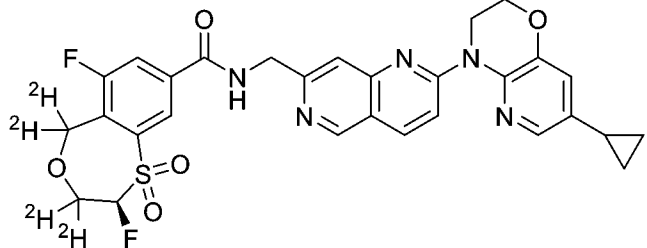
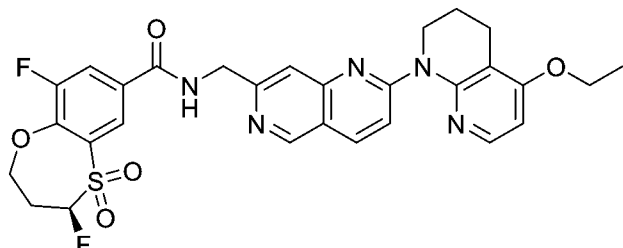
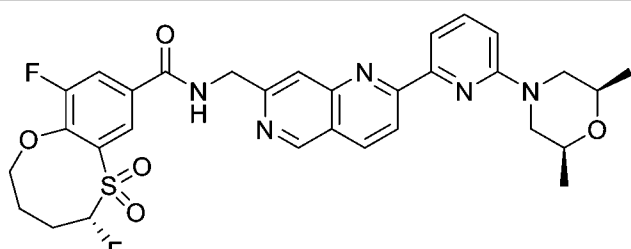
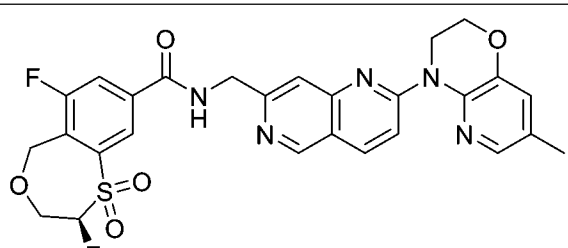
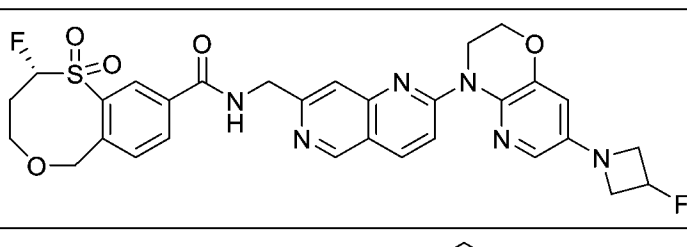
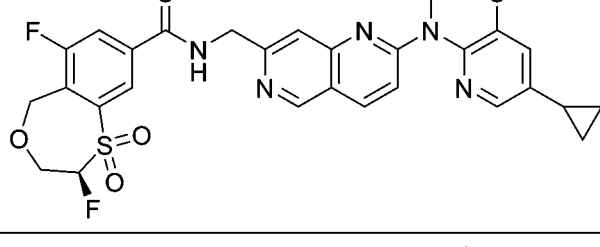
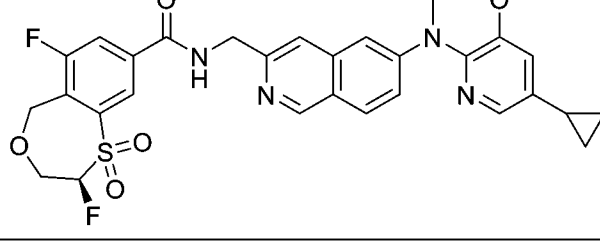
係具有下列結構之基團

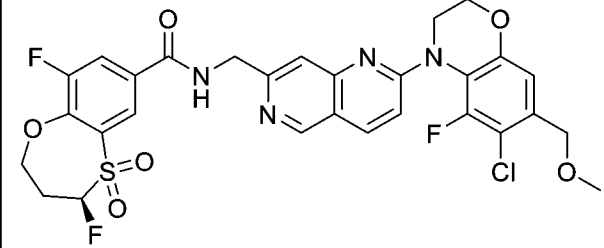
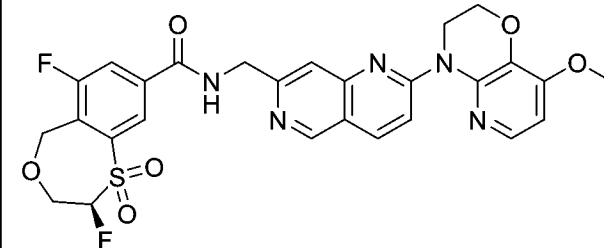
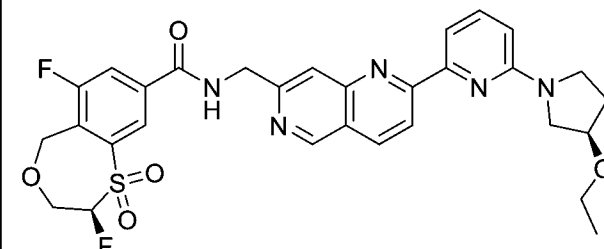
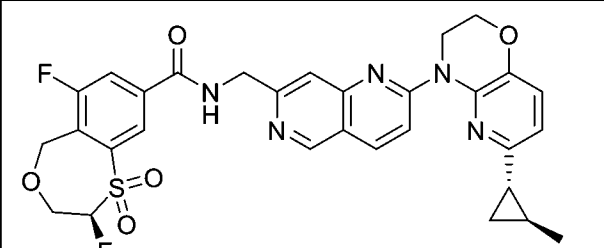
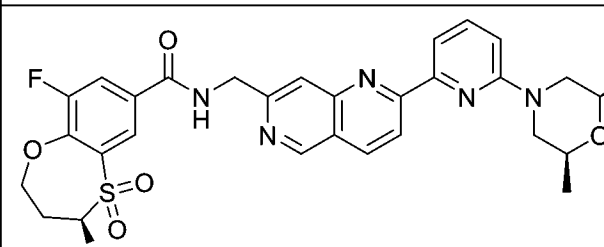
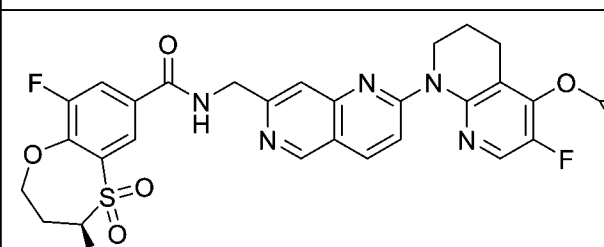


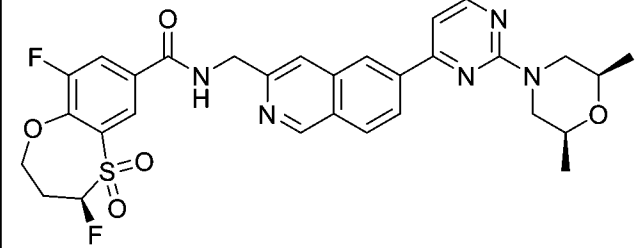
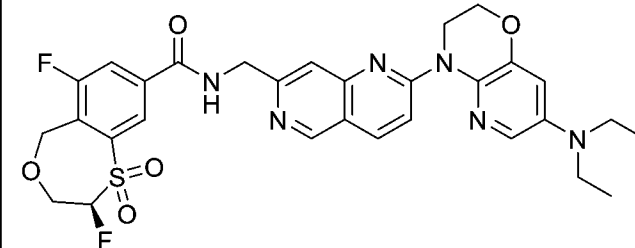
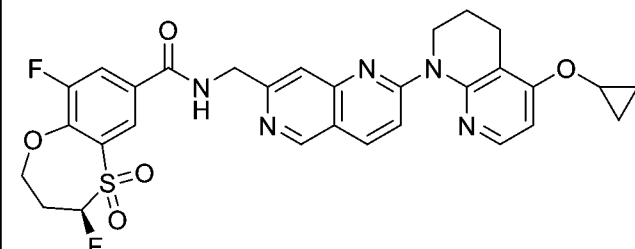
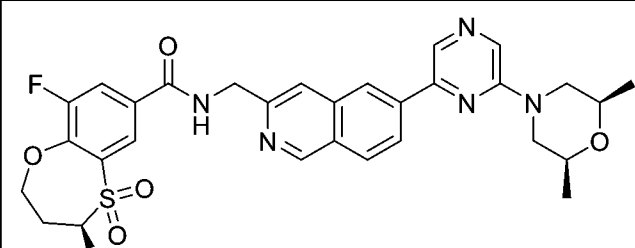
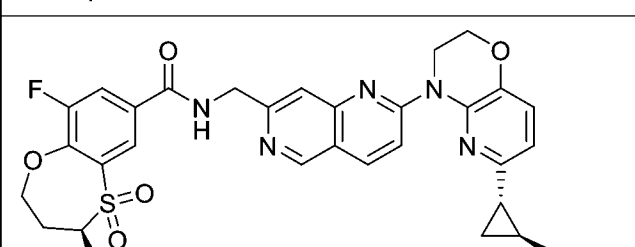
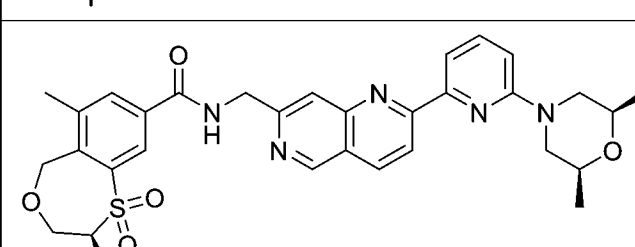
【0056】 在一些實施例中，化合物係選自由化合物1至523及其醫藥上可接受之鹽組成之群。

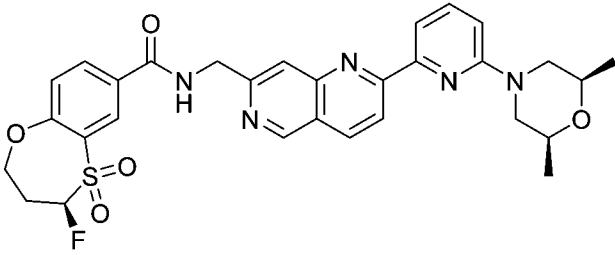
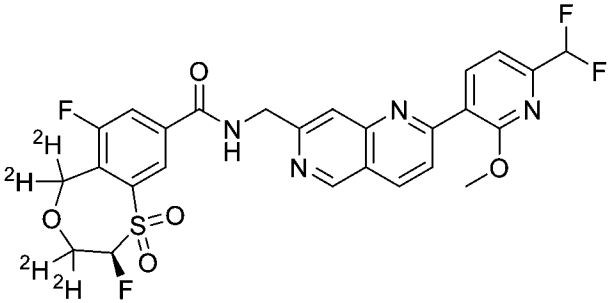
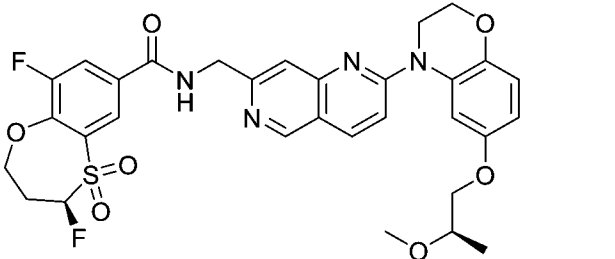
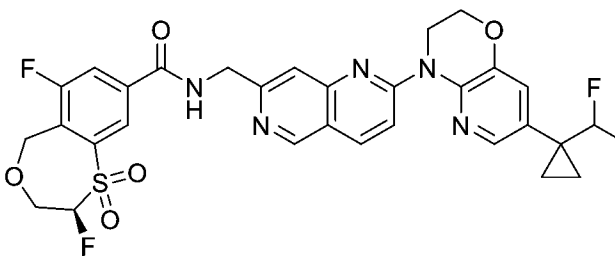
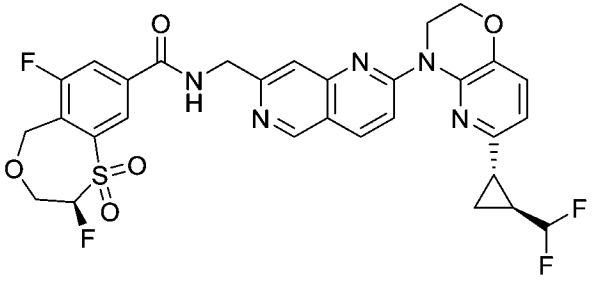
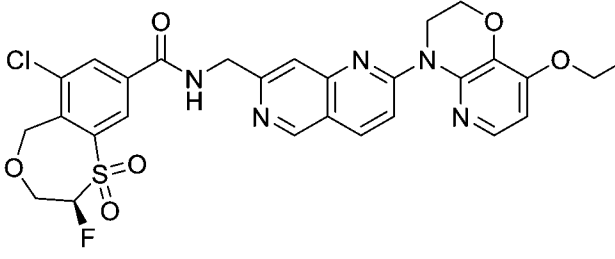
表1：本發明之化合物

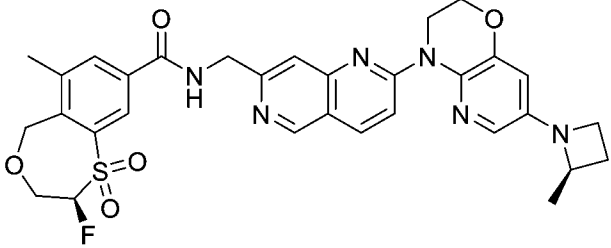
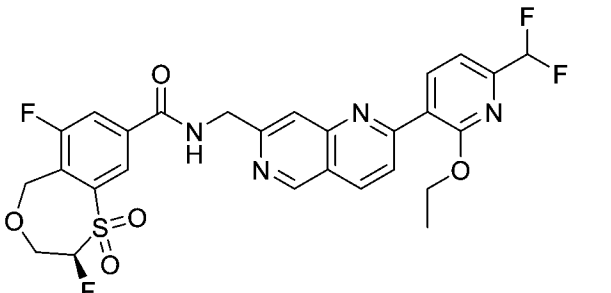
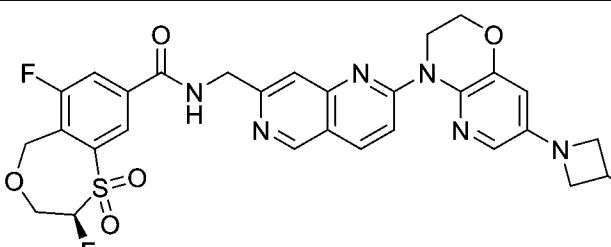
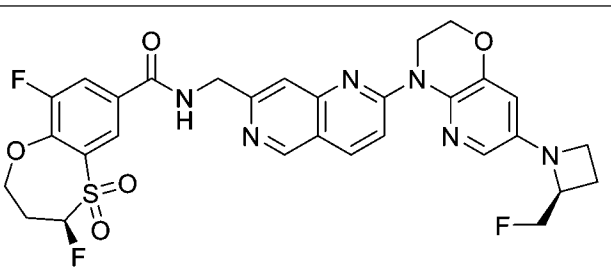
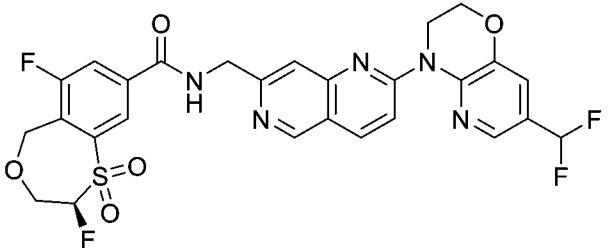
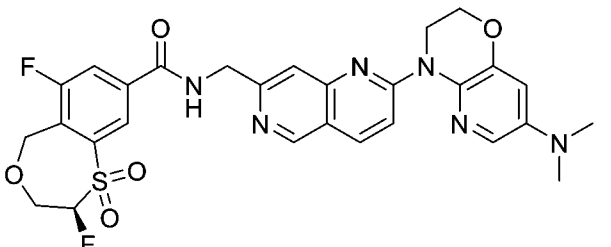
#	結構
1	
2	

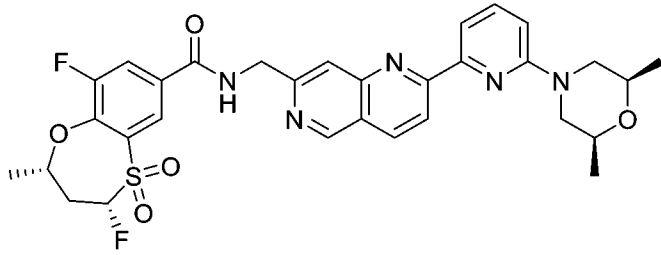
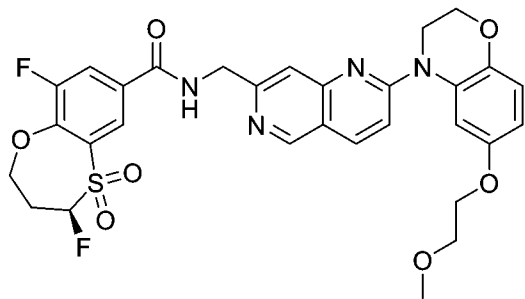
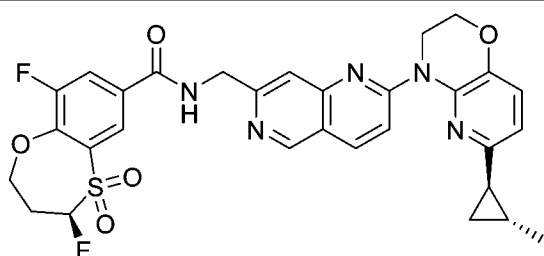
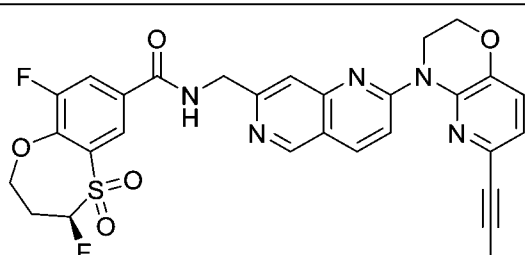
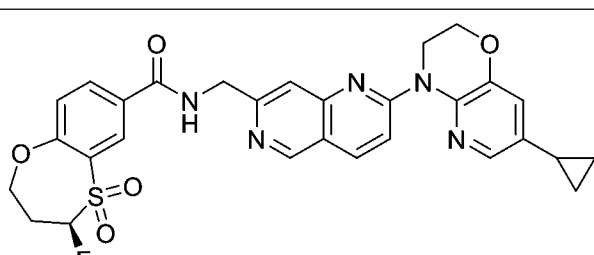
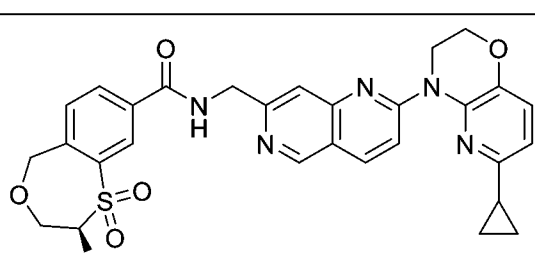
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

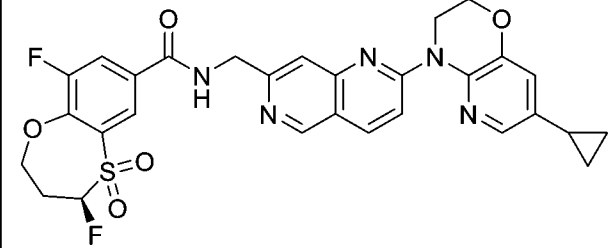
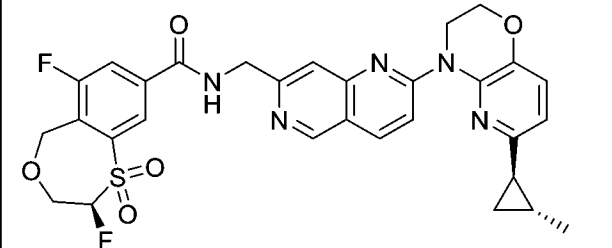
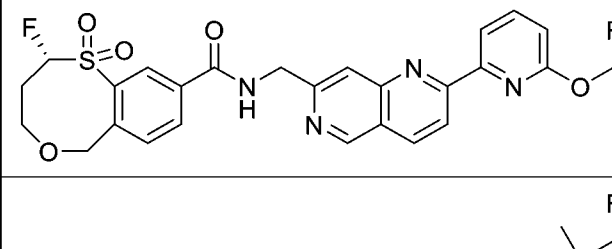
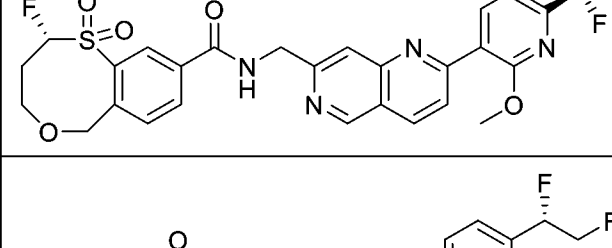
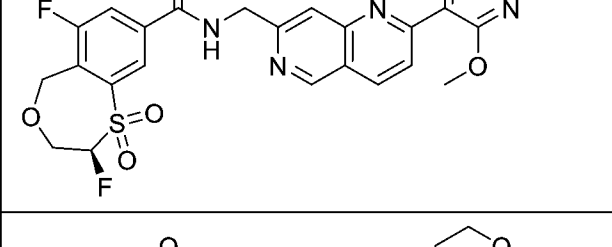
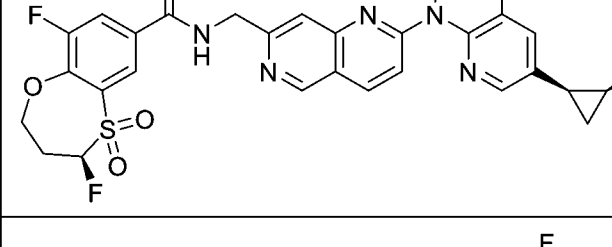
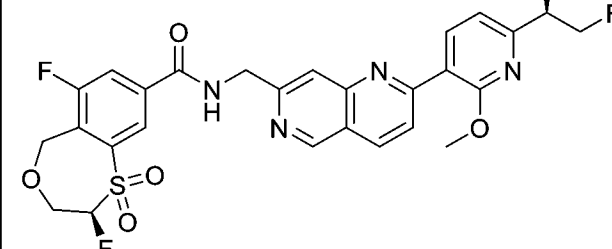
10	
11	
12	
13	
14	
15	

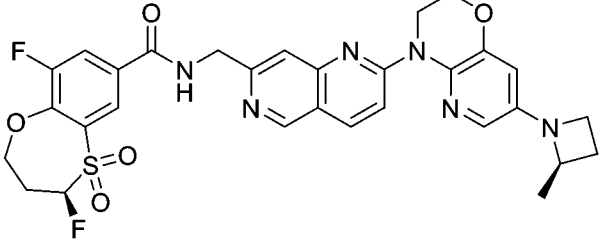
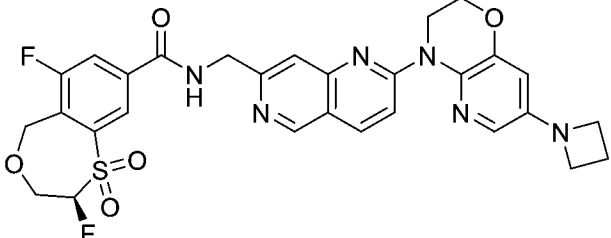
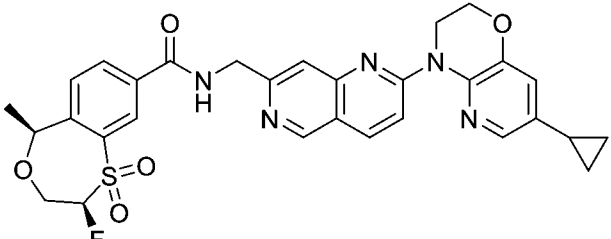
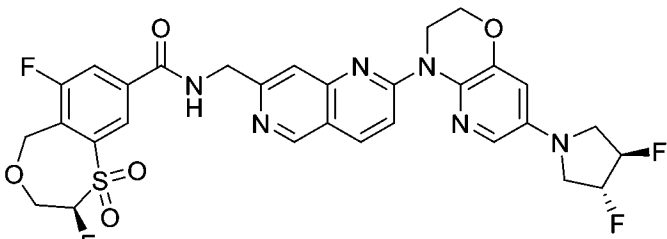
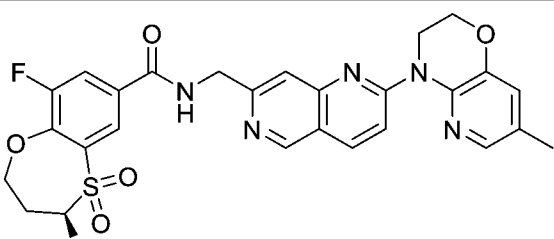
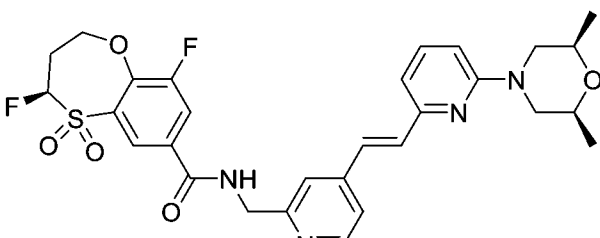
16	
17	
18	
19	
20	
21	

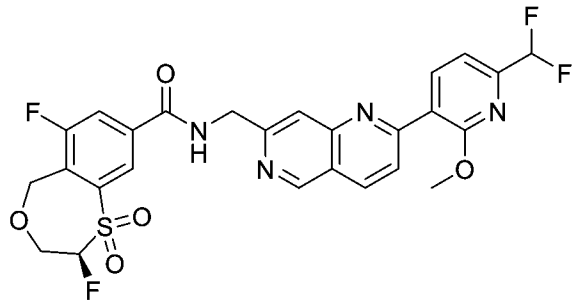
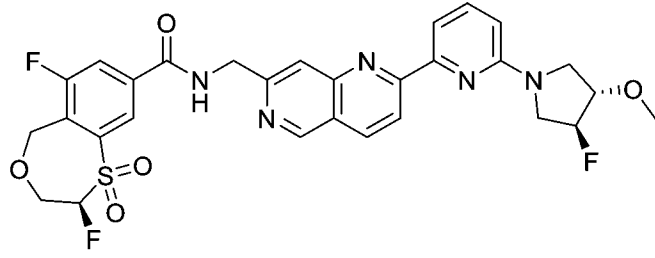
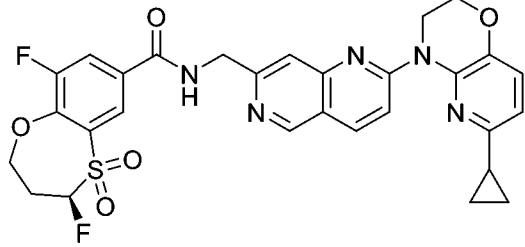
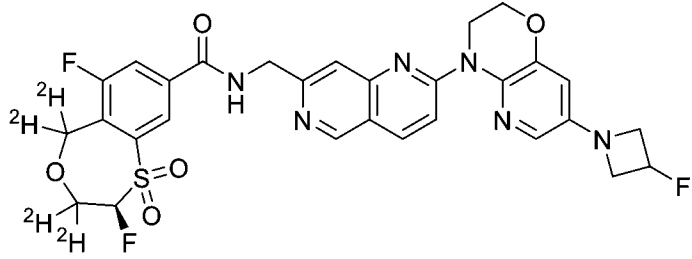
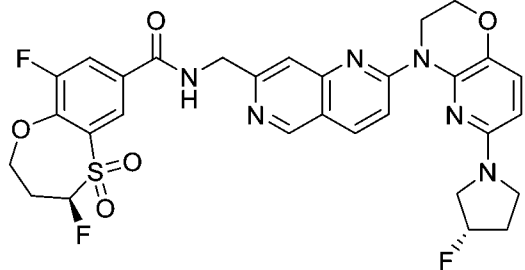
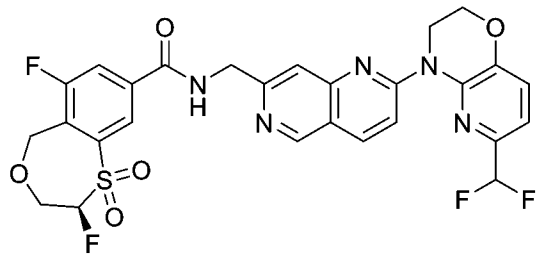
22	
23	
24	
25	
26	
27	

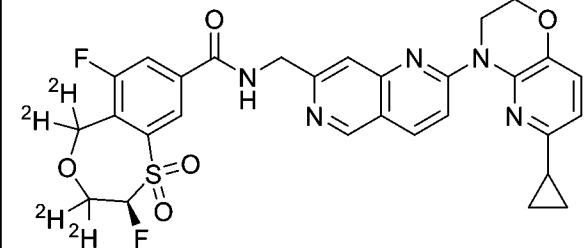
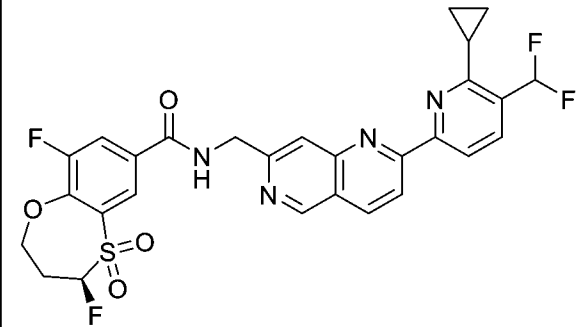
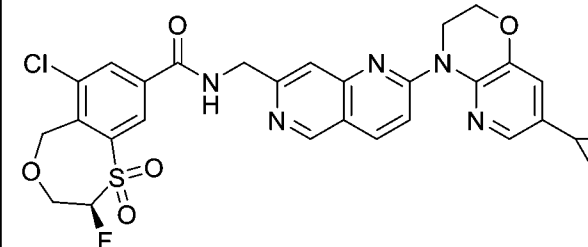
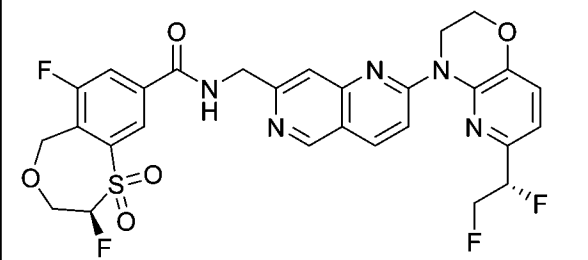
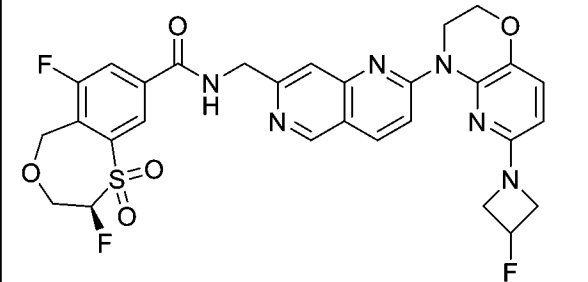
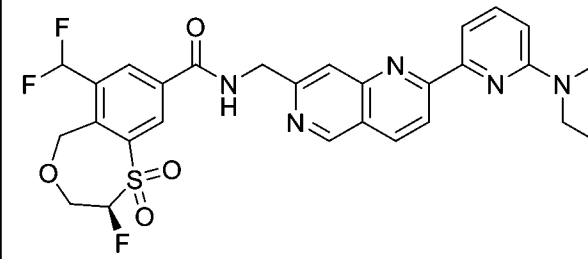
28	
29	
30	
31	
32	
33	

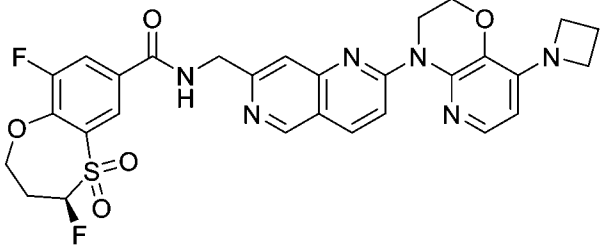
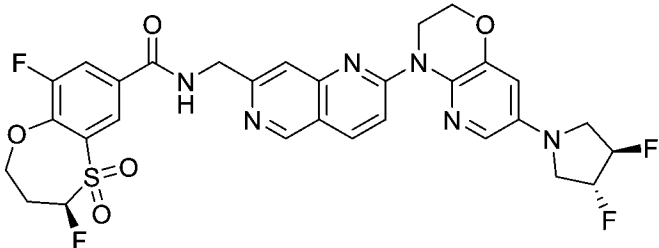
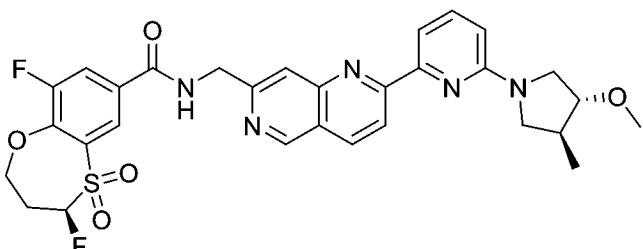
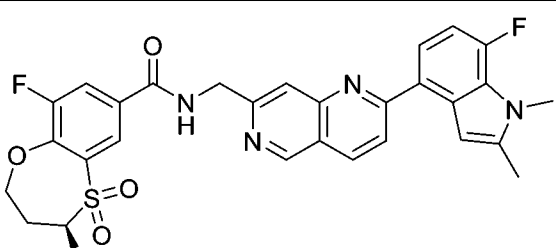
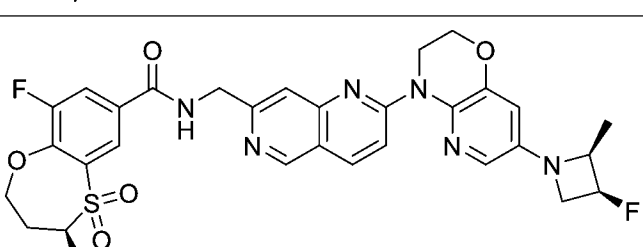
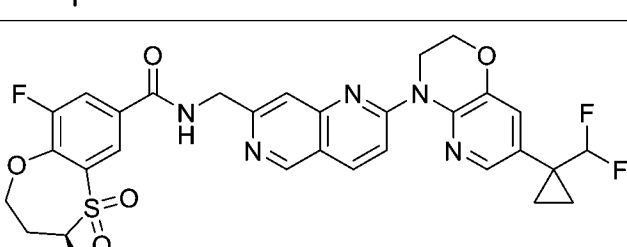
34	
35	
36	
37	
38	
39	

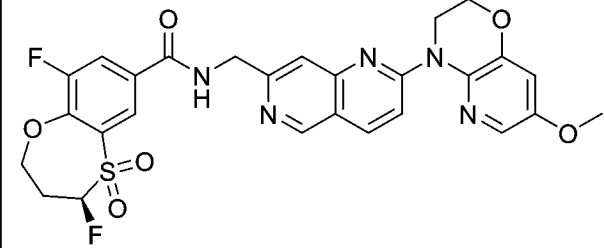
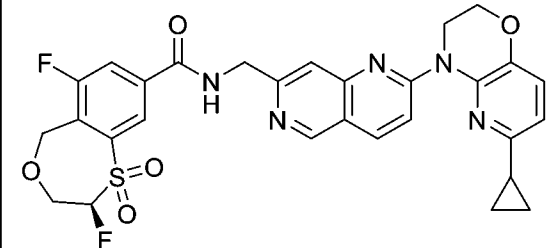
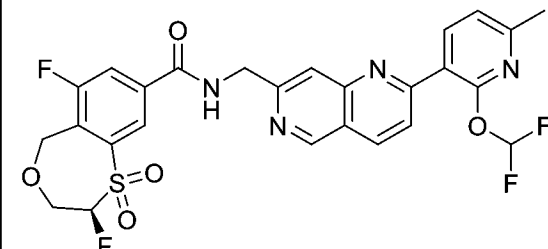
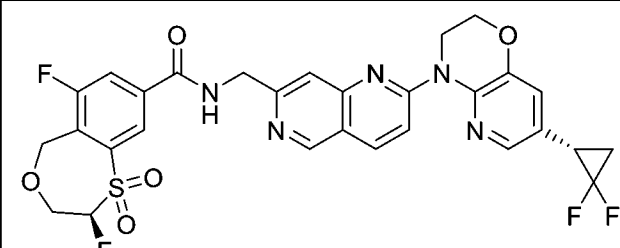
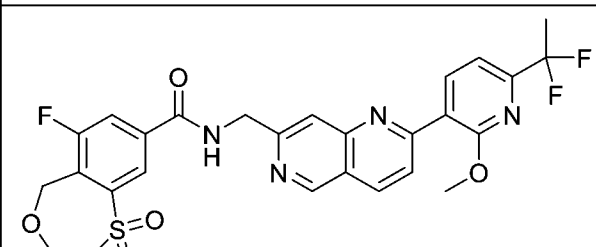
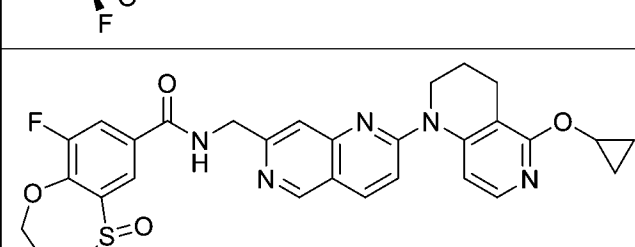
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

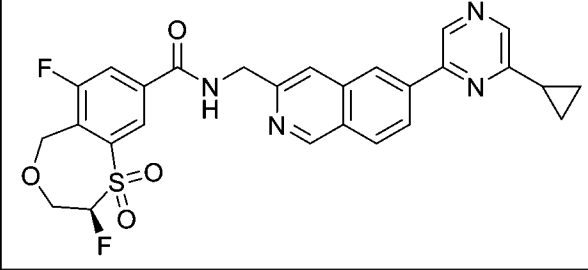
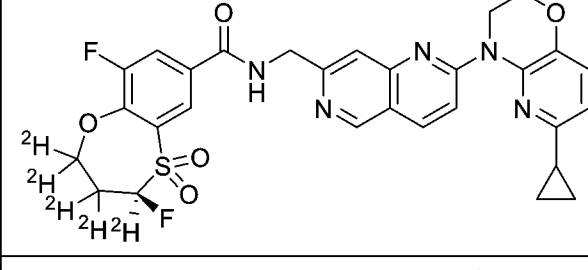
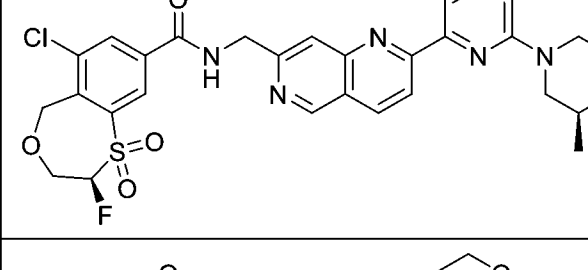
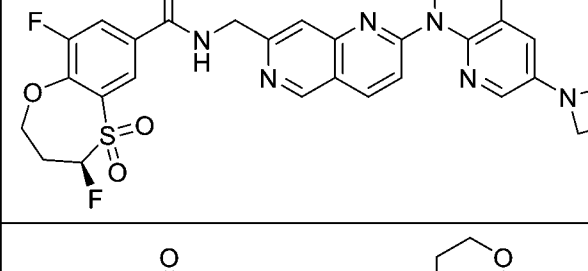
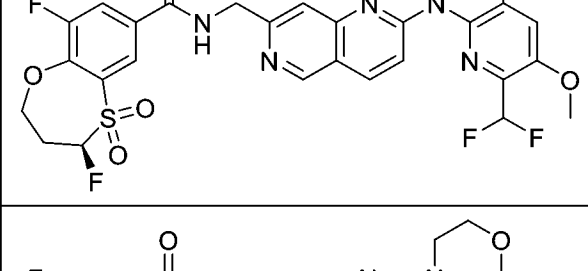
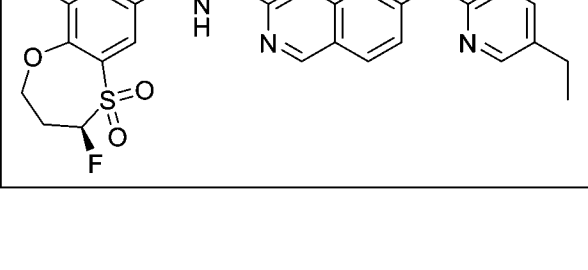
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	

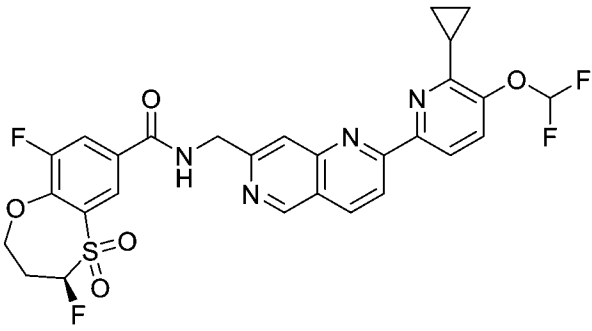
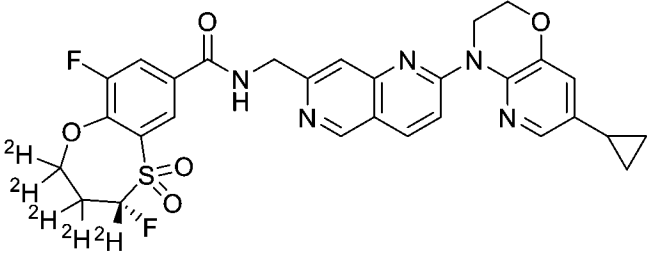
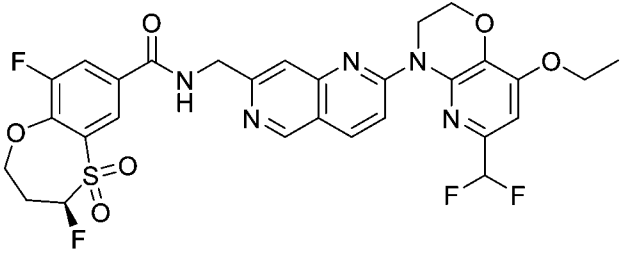
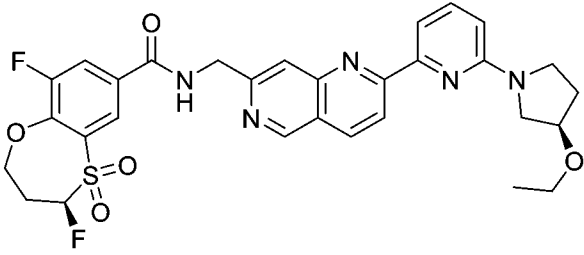
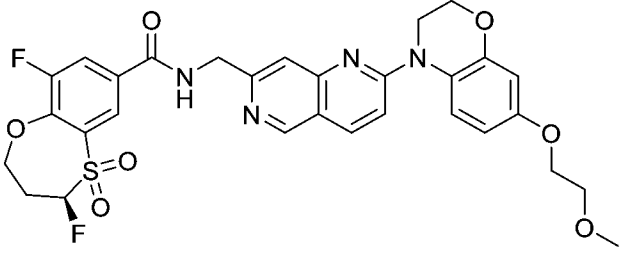
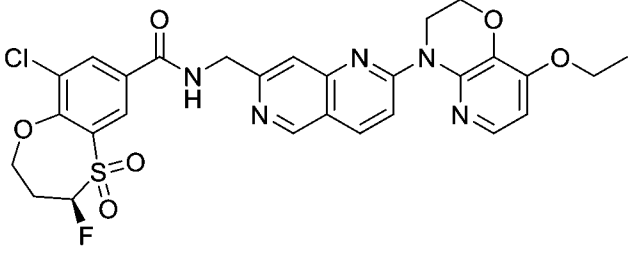
59	
60	
61	
62	
63	
64	

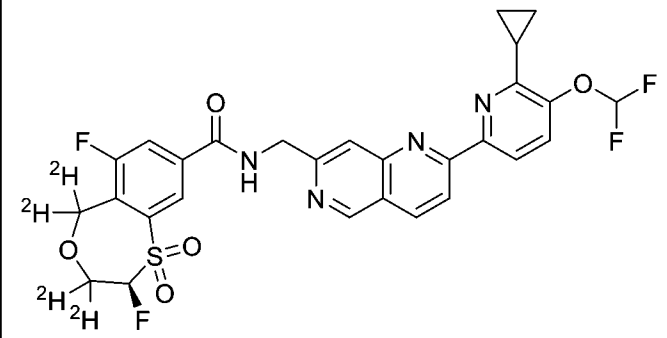
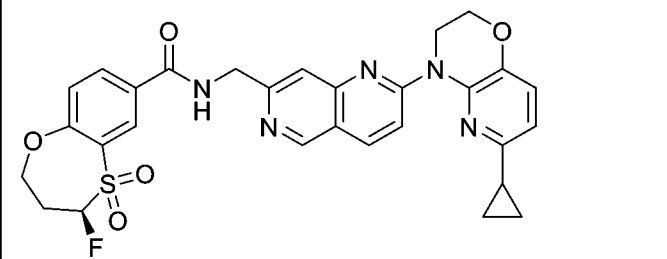
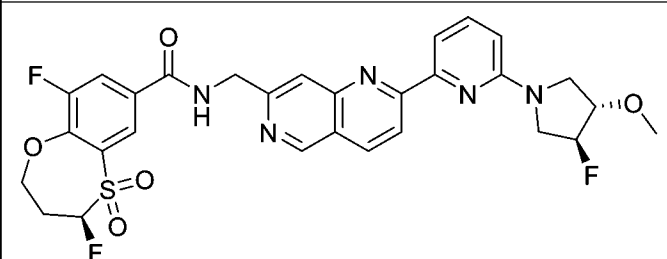
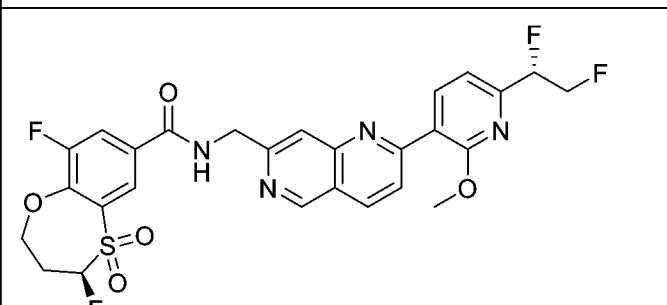
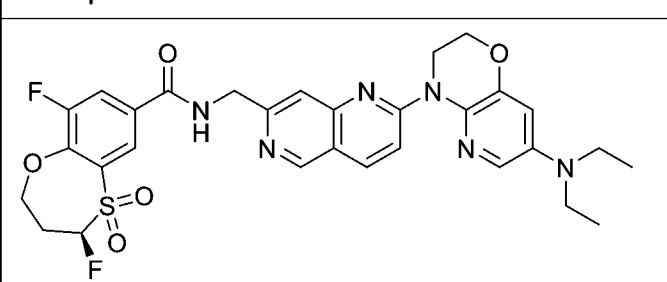
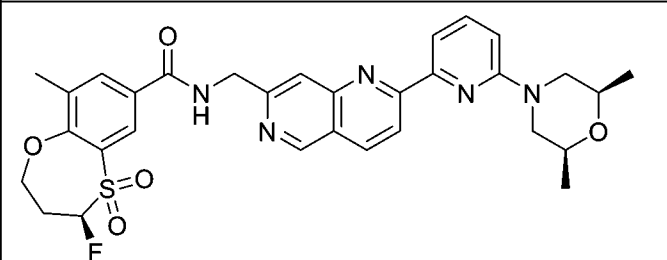
65	
66	
67	
68	
69	
70	

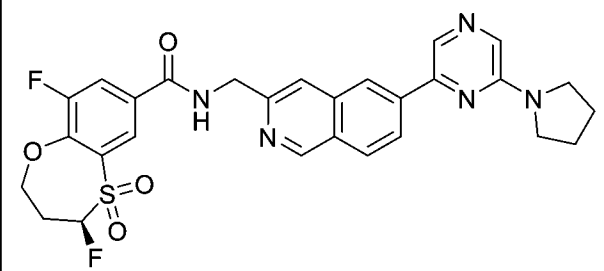
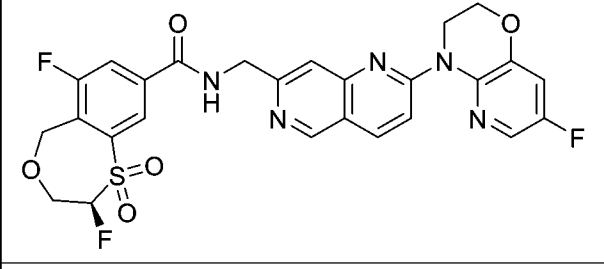
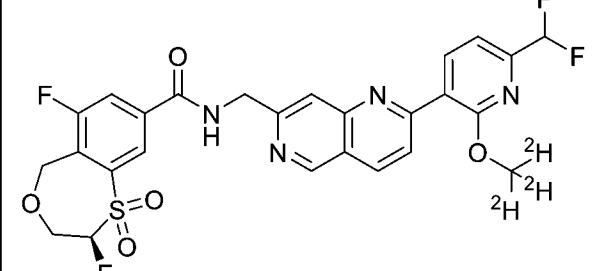
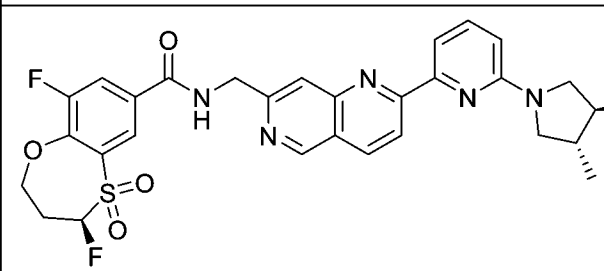
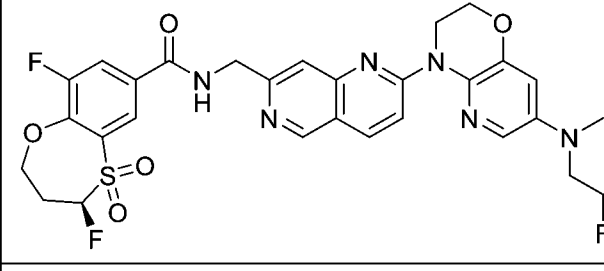
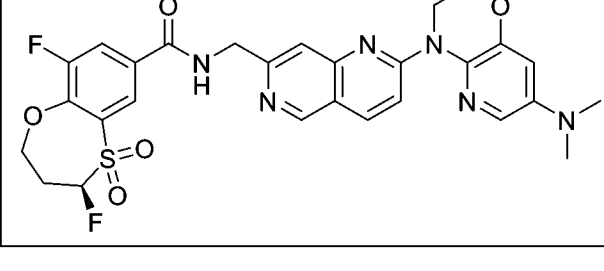
71	
72	
73	
74	
75	
76	

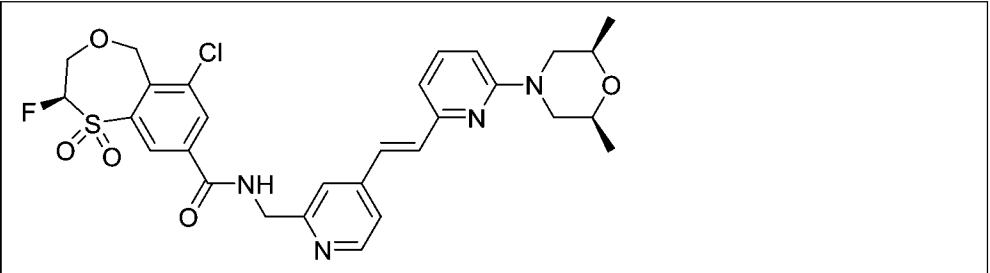
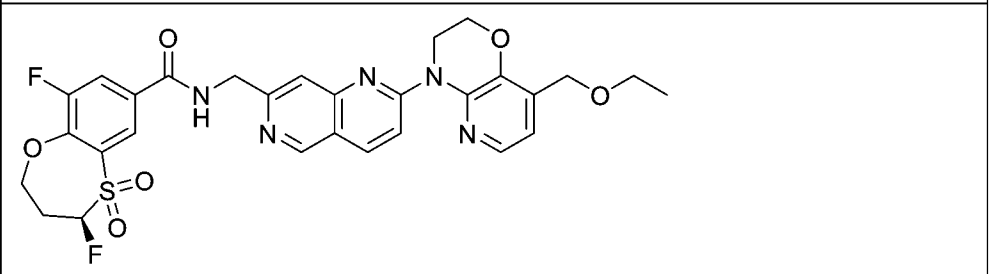
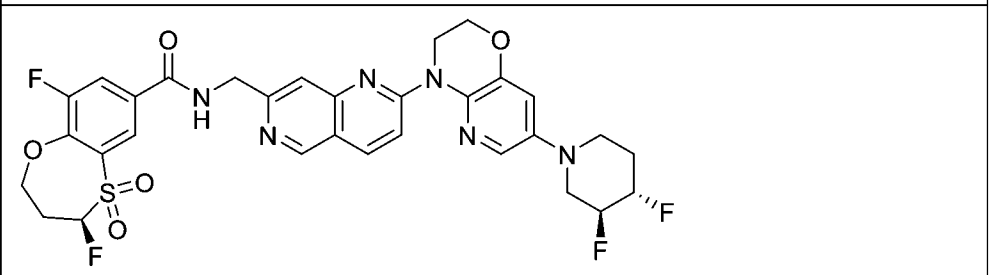
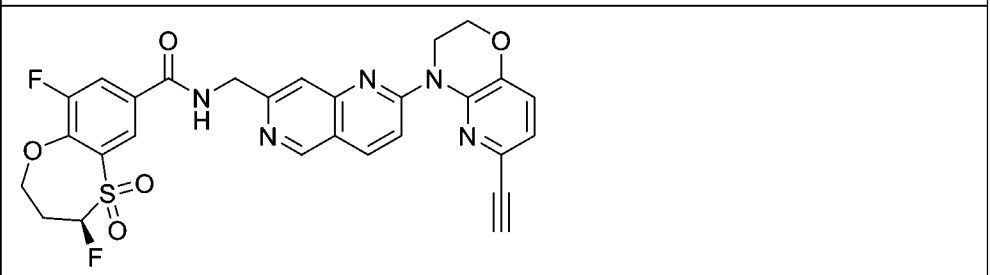
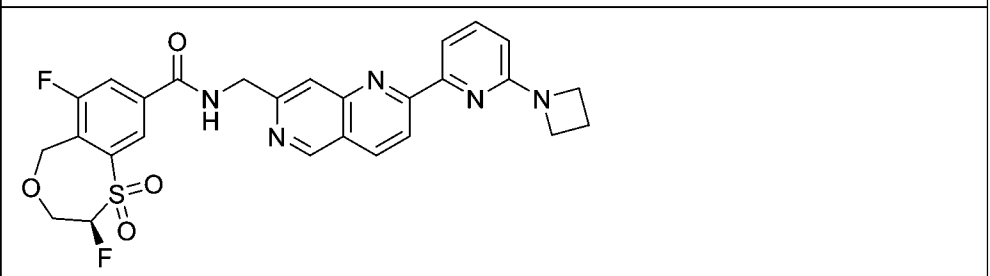
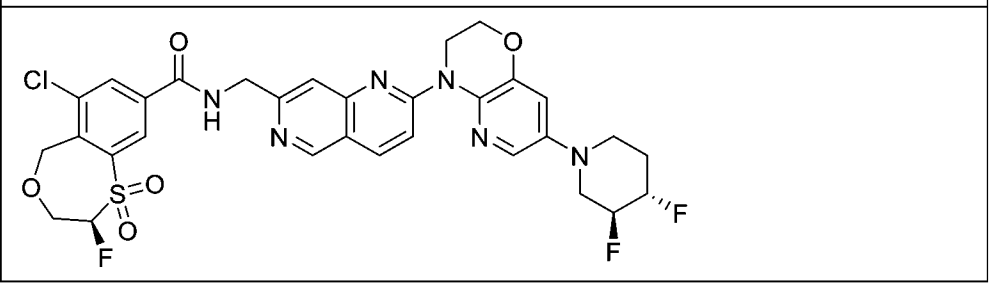
77	
78	
79	
80	
81	
82	

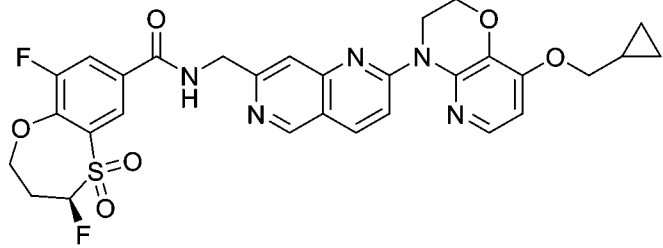
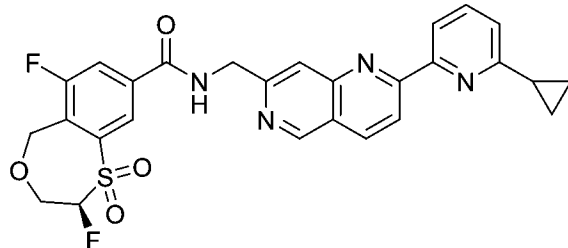
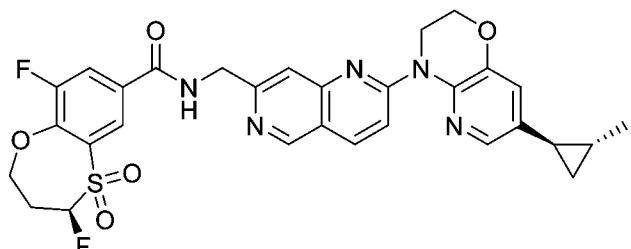
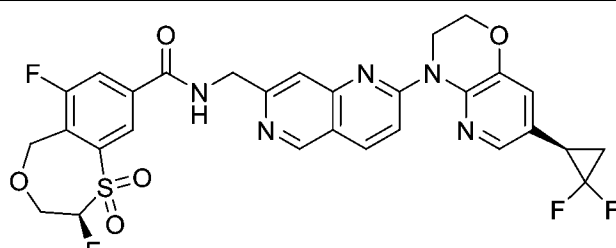
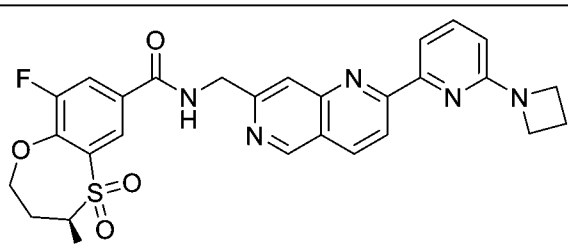
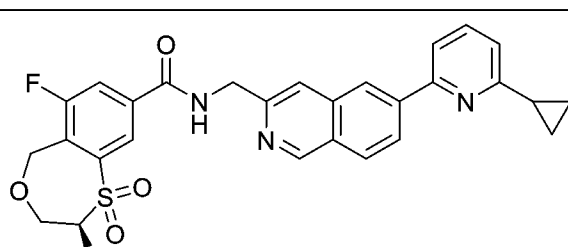
83	Chemical structure 83: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring.
84	Chemical structure 84: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring. The benzothiazine core is deuterated, with ²H labels on the carbon atoms.
85	Chemical structure 85: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring. The benzothiazine core is fluorinated, with a fluorine atom at the 4-position.
86	Chemical structure 86: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring. The benzothiazine core is fluorinated, with a fluorine atom at the 4-position.
87	Chemical structure 87: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring. The benzothiazine core is fluorinated, with a fluorine atom at the 4-position.
88	Chemical structure 88: A benzothiazine derivative. It features a benzothiazine core with a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom at the 6-position. The sulfonamide group is connected to a quinoline ring system, which is further substituted with a morpholine ring. The benzothiazine core is fluorinated, with a fluorine atom at the 4-position.

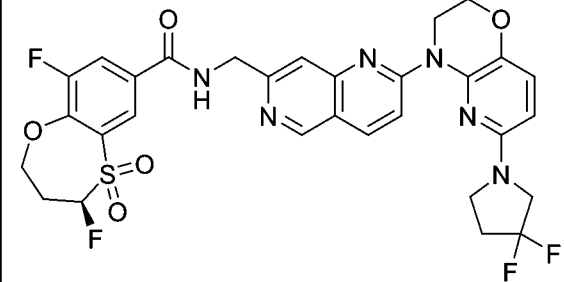
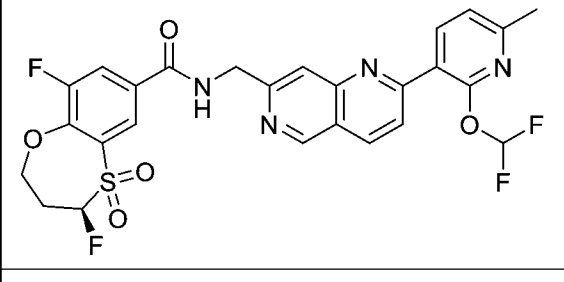
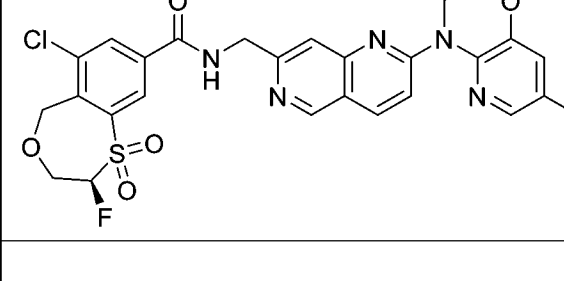
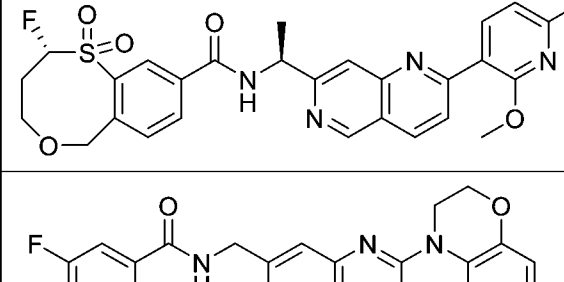
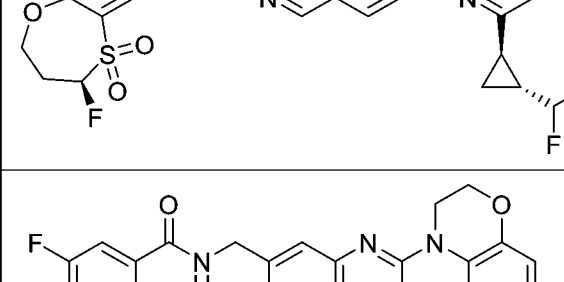
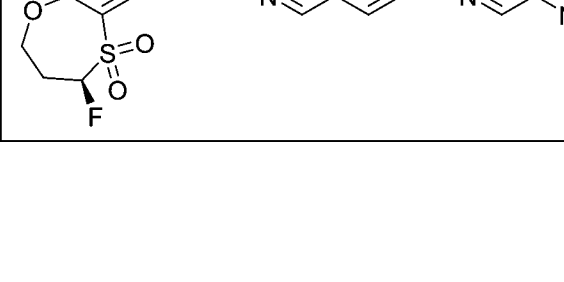
89	
90	
91	
92	
93	
94	

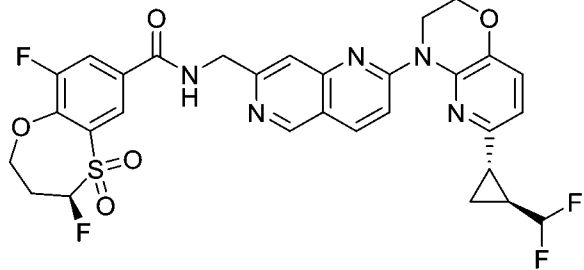
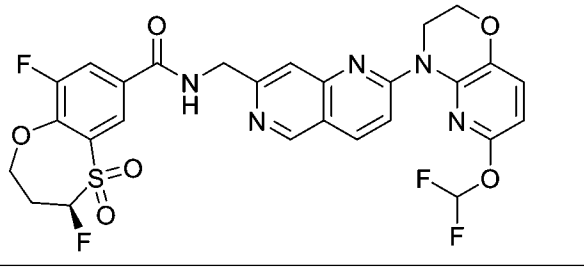
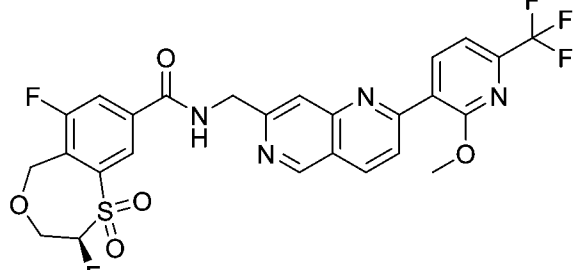
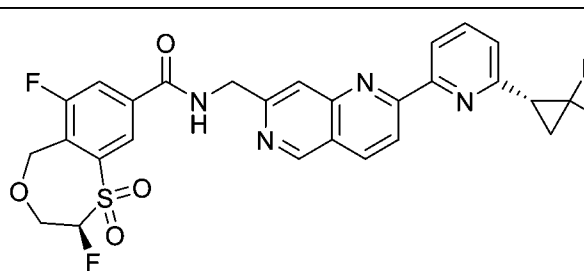
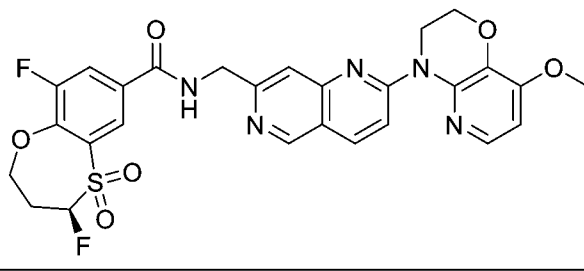
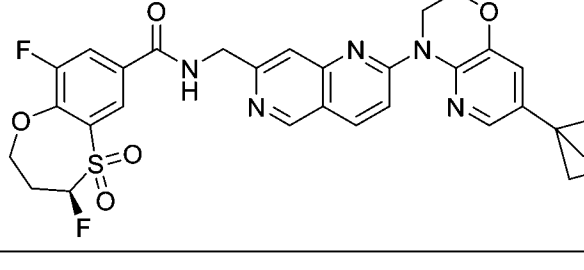
95	
96	
97	
98	
99	
100	

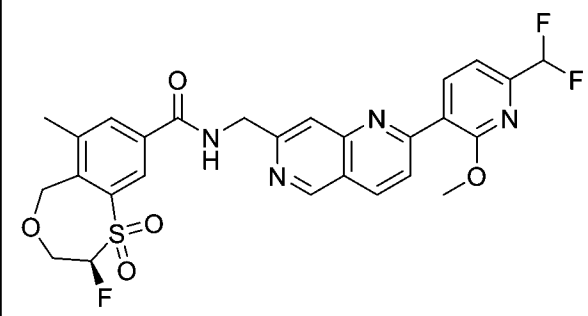
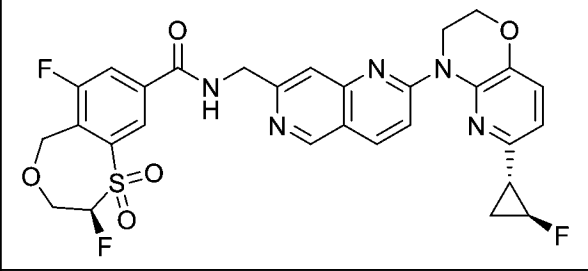
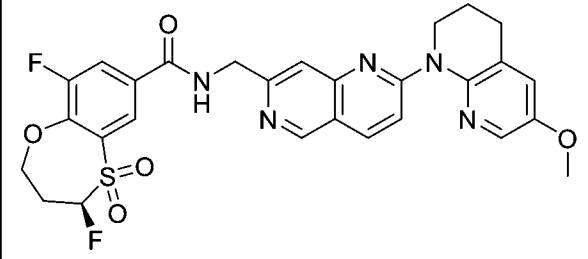
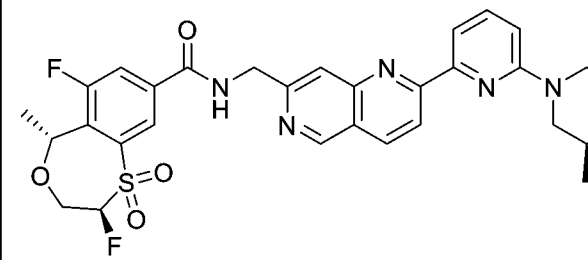
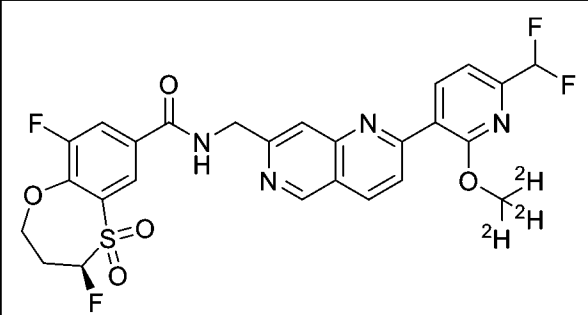
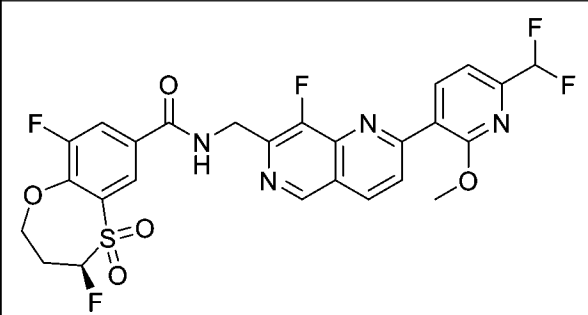
101	
102	
103	
104	
105	
106	

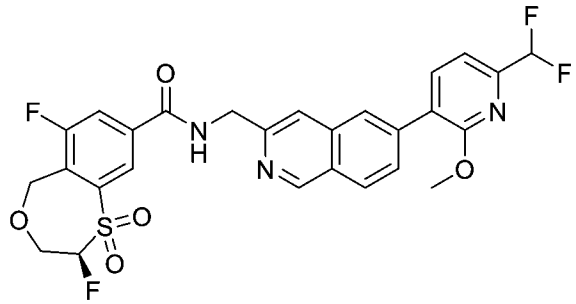
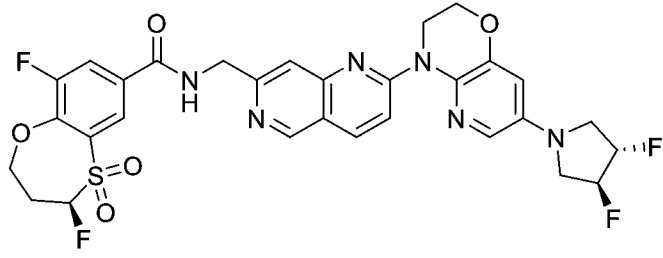
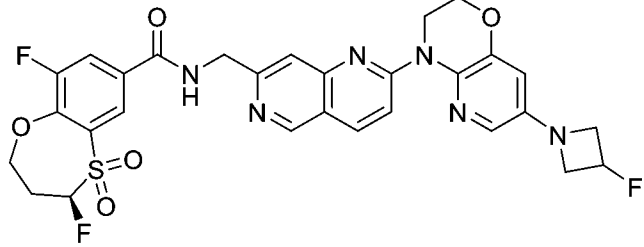
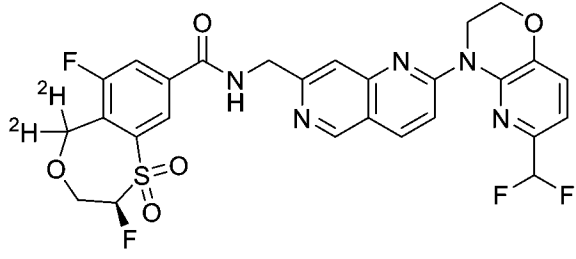
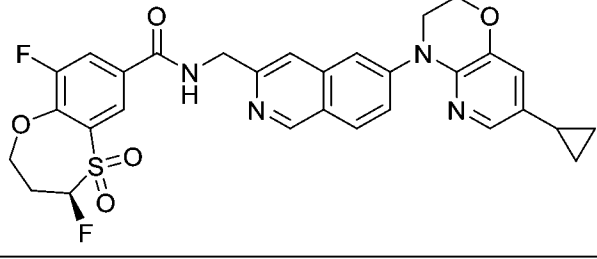
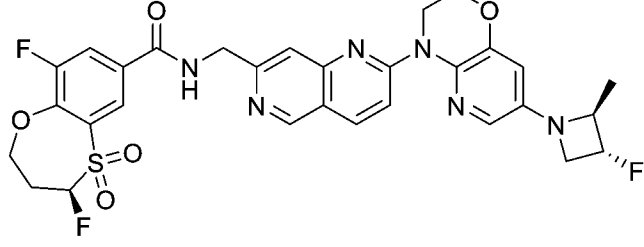
107	
108	
109	
110	
111	
112	

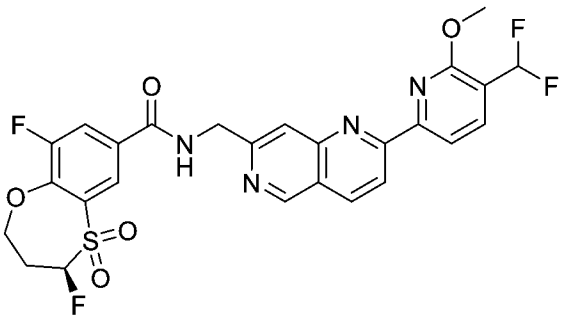
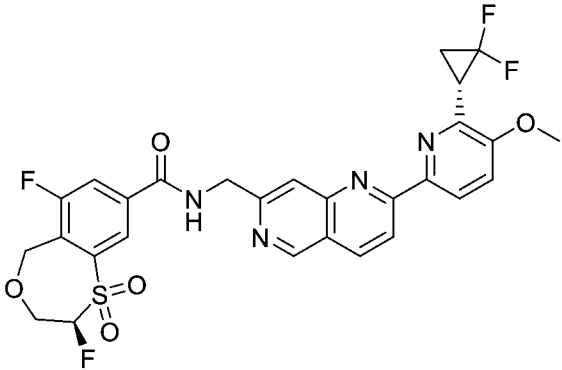
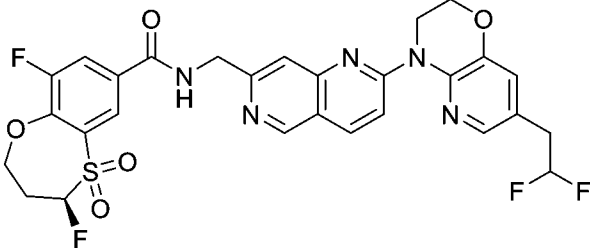
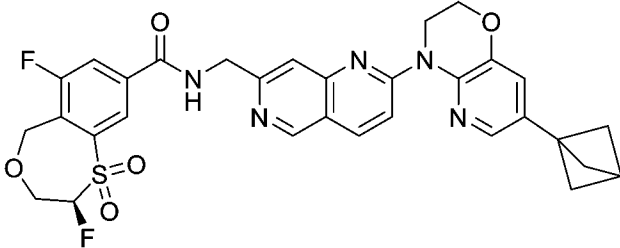
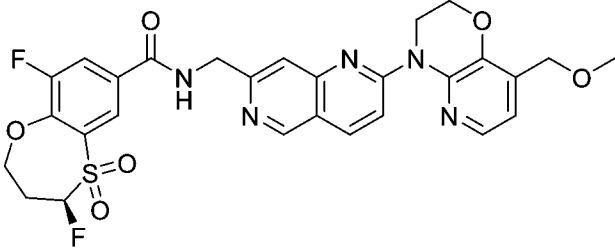
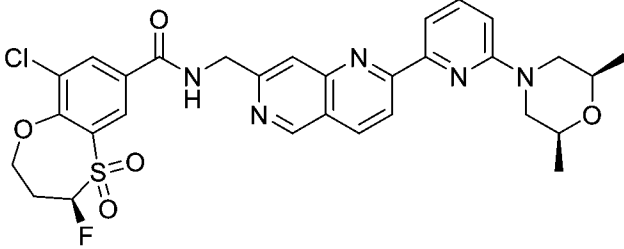
113	
114	
115	
116	
117	
118	

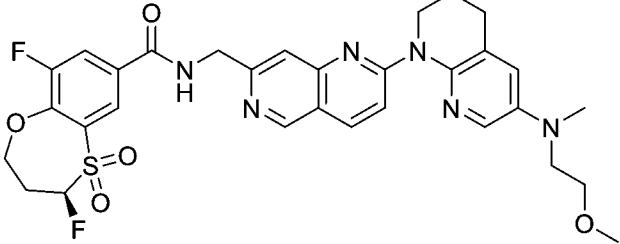
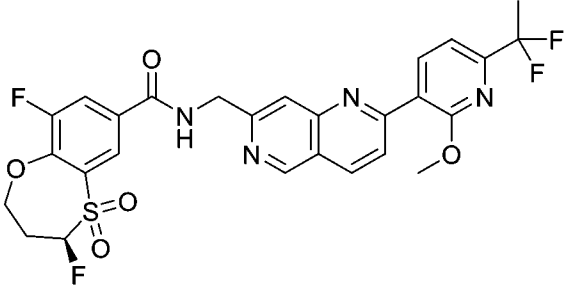
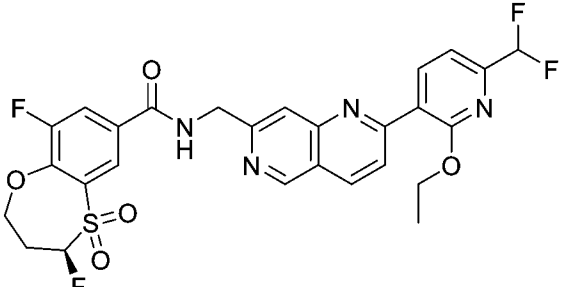
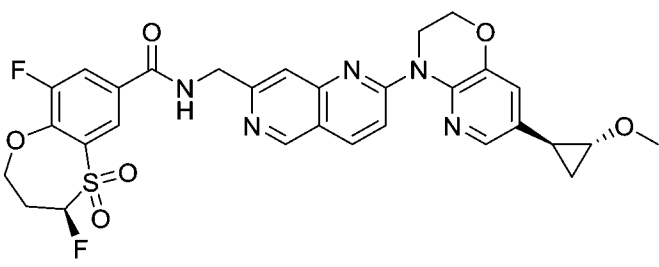
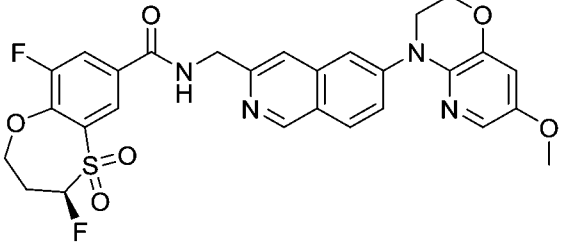
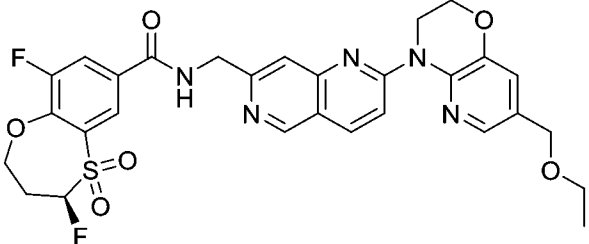
119	
120	
121	
122	
123	
124	

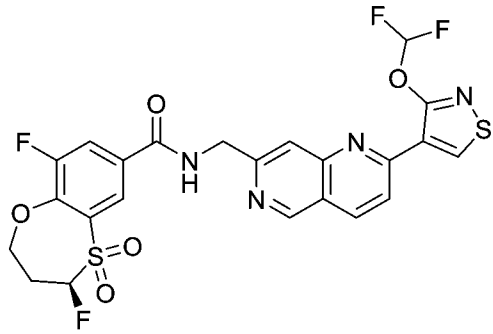
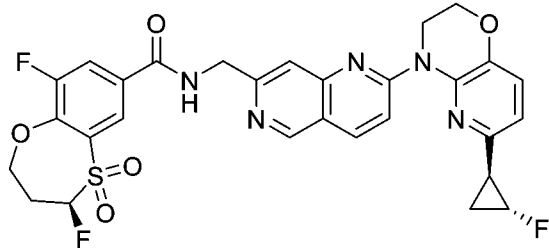
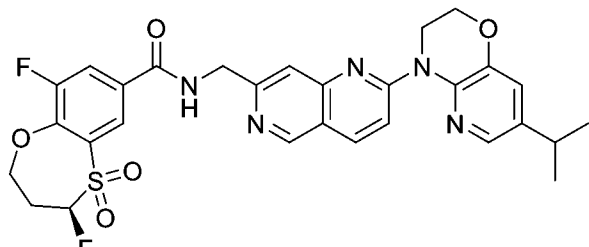
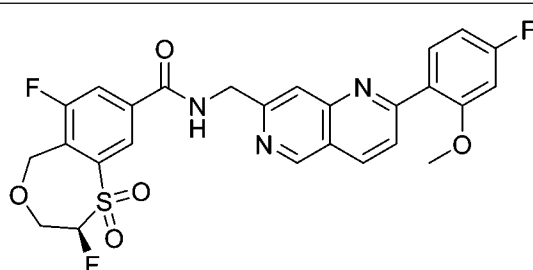
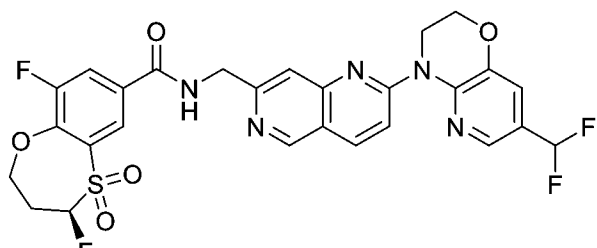
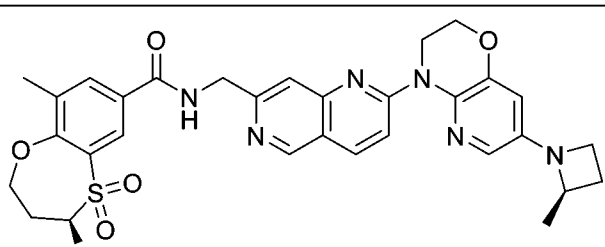
125	
126	
127	
128	
129	
130	

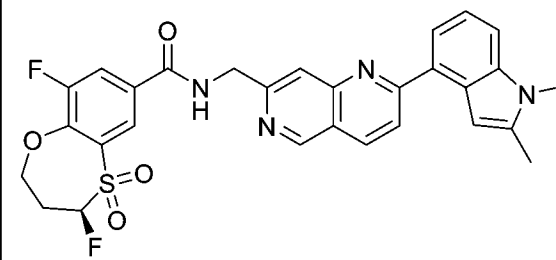
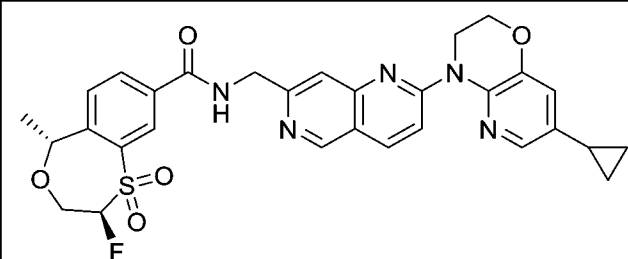
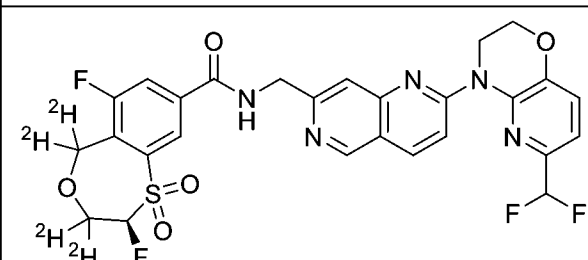
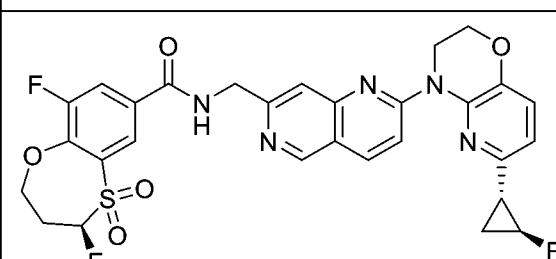
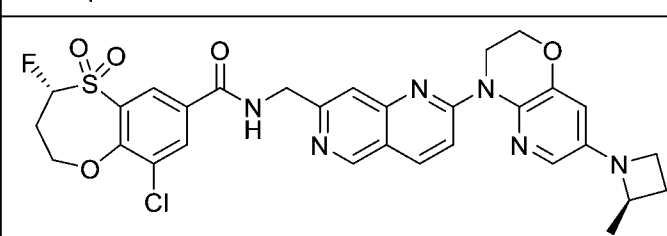
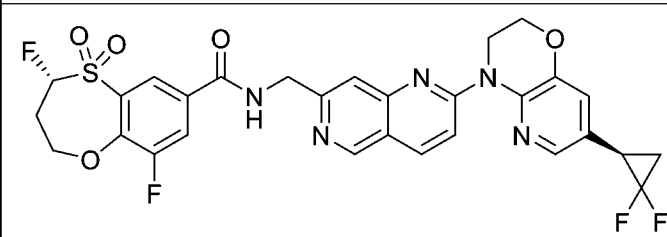
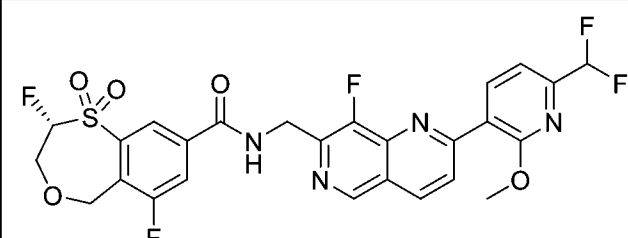
131	
132	
133	
134	
135	
136	

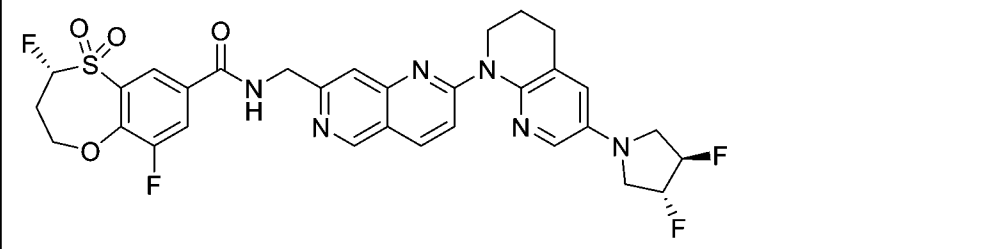
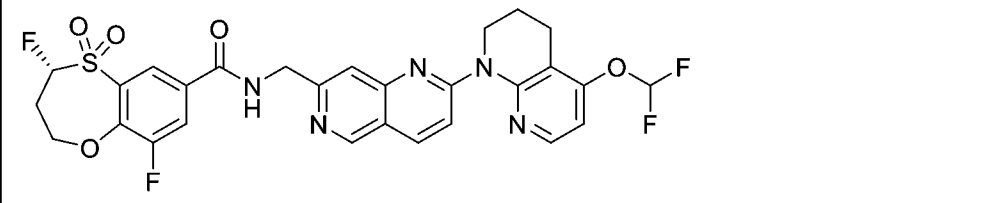
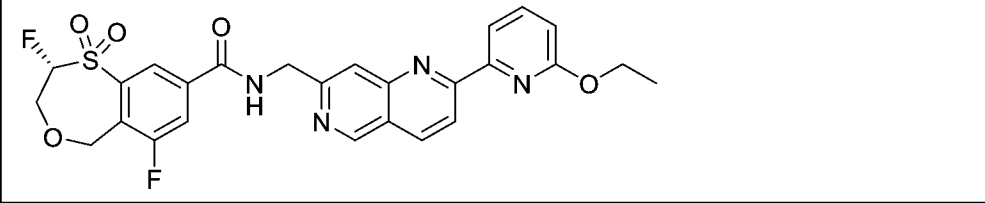
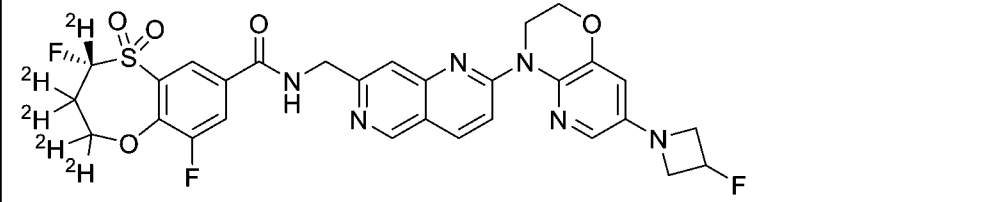
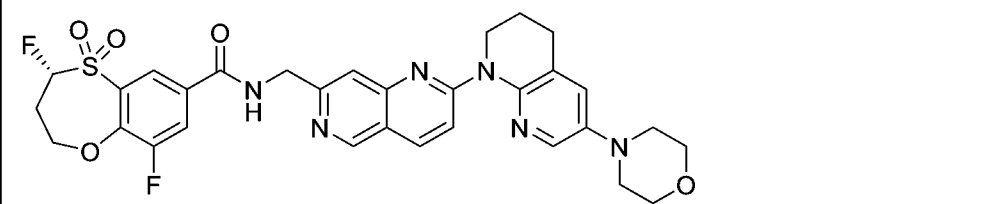
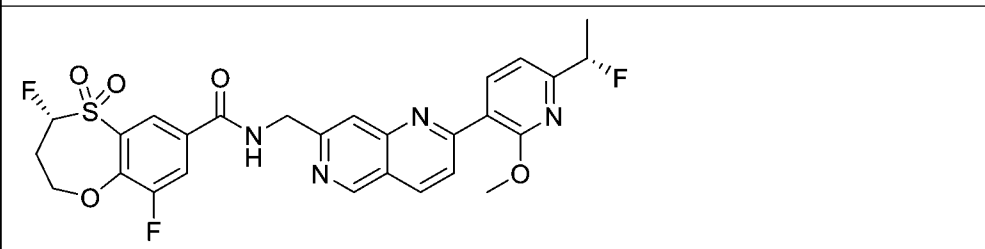
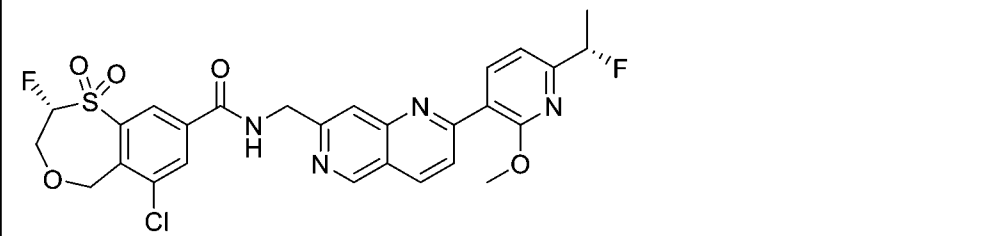
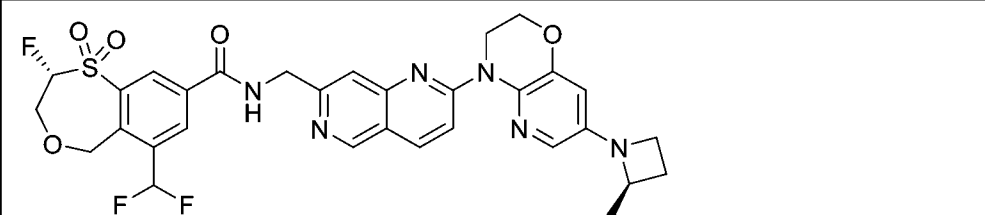
137	
138	
139	
140	
141	
142	

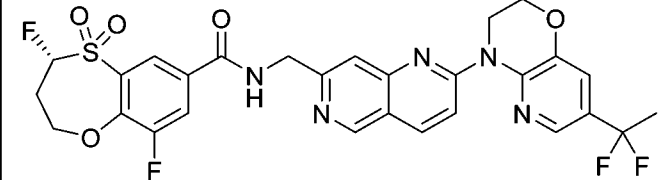
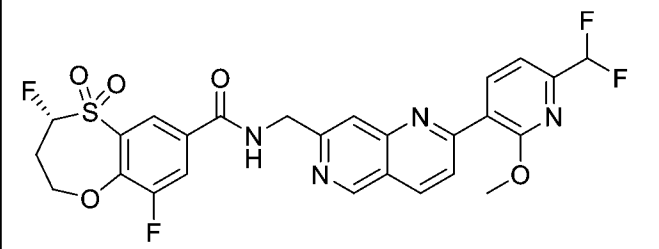
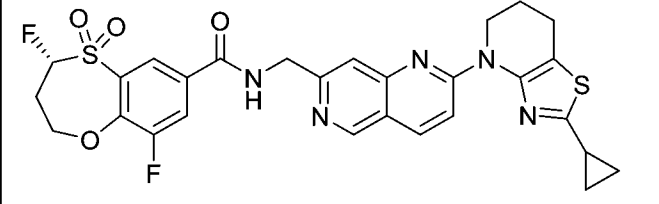
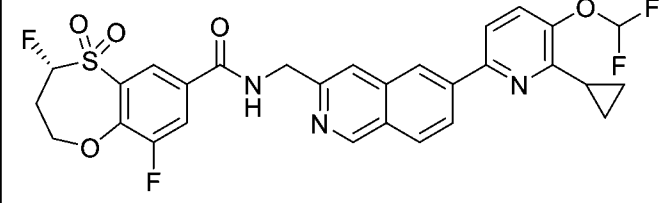
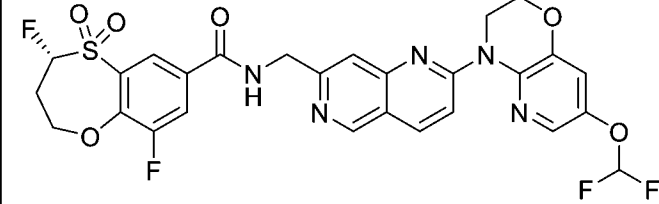
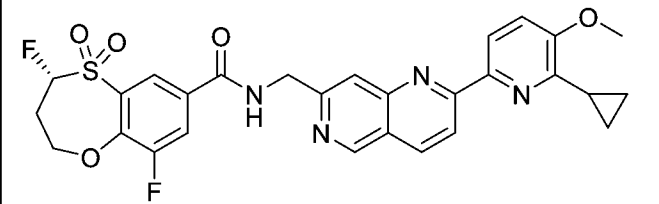
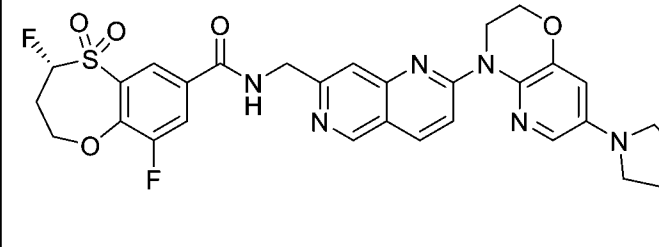
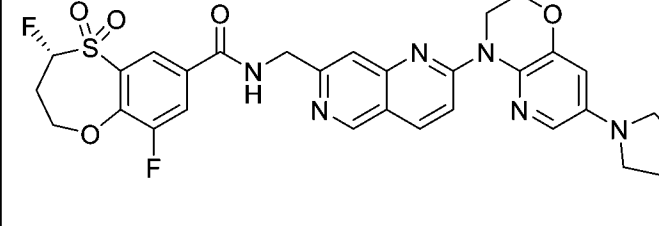
143	
144	
145	
146	
147	
148	

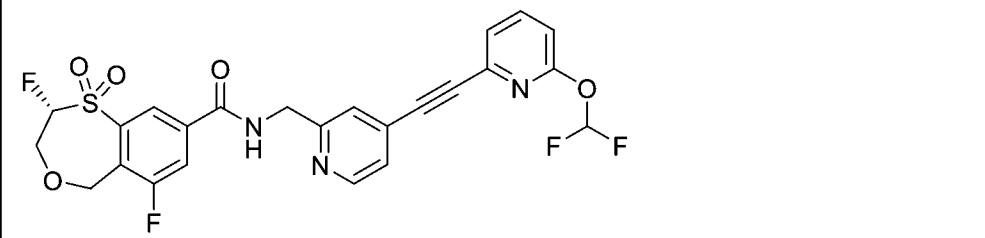
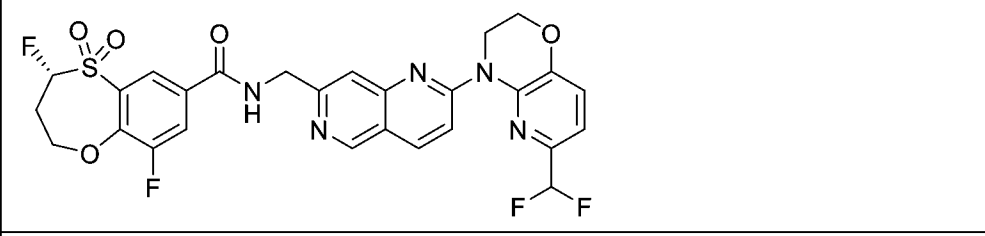
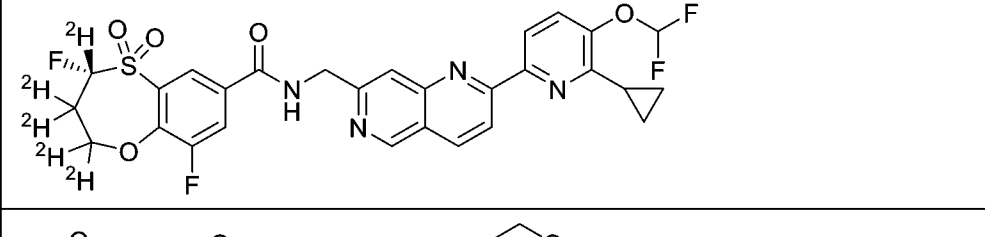
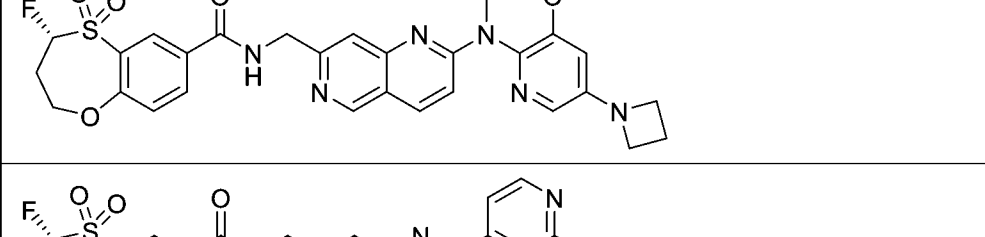
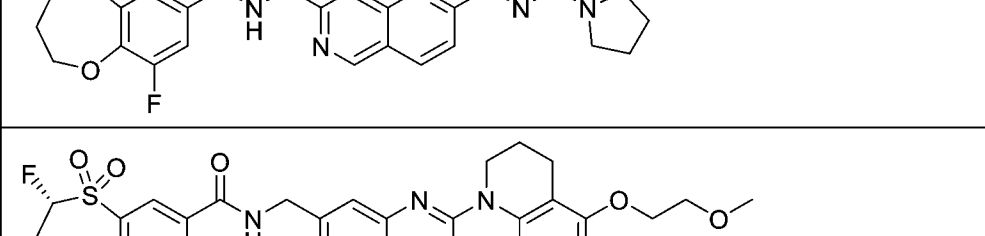
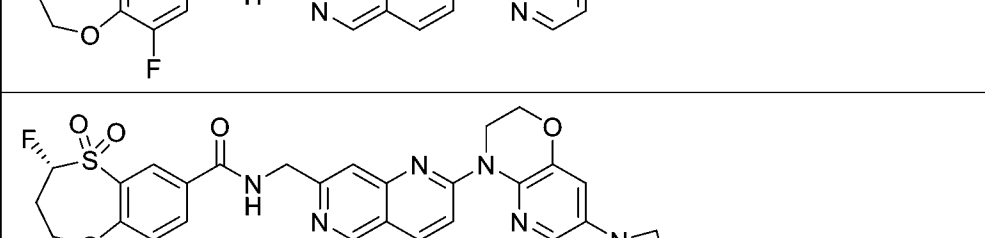
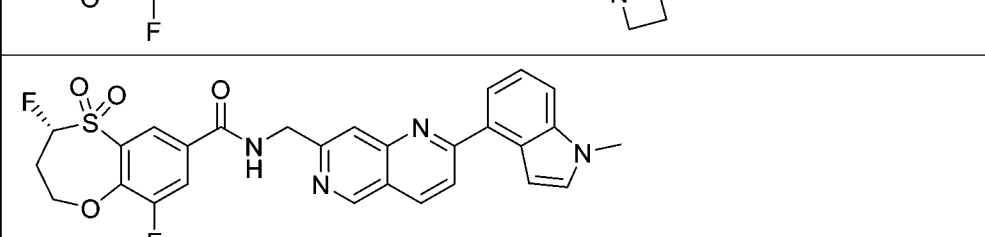
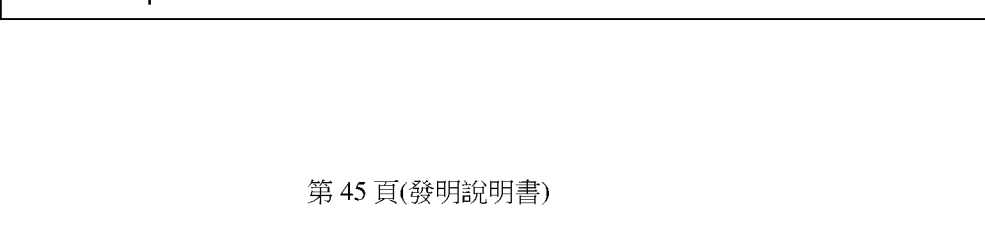
149	
150	
151	
152	
153	
154	

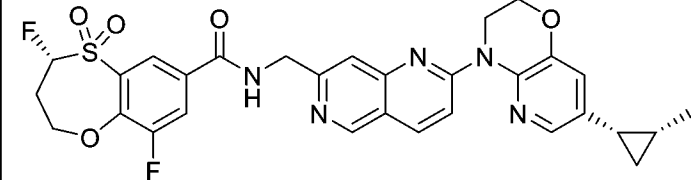
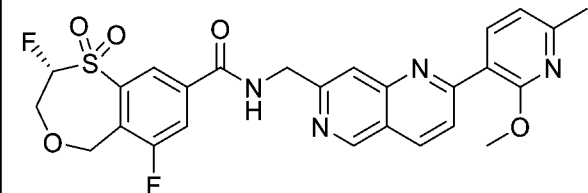
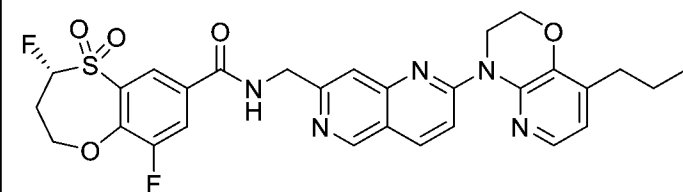
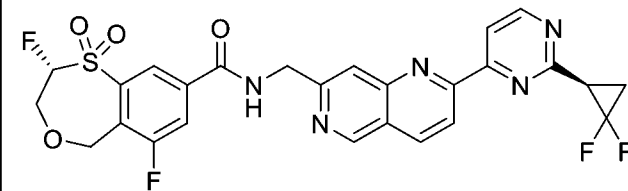
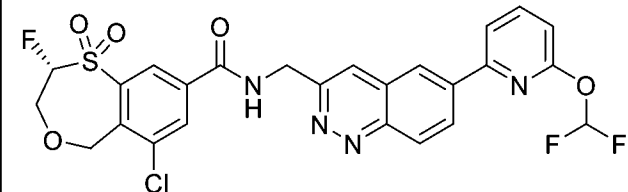
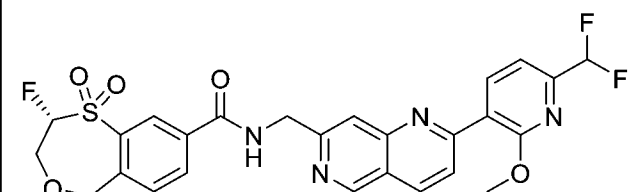
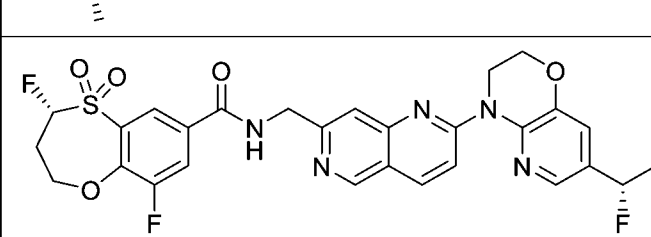
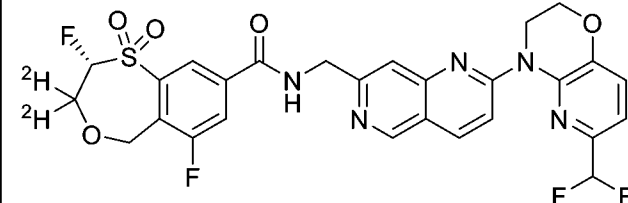
155	
156	
157	
158	
159	
160	

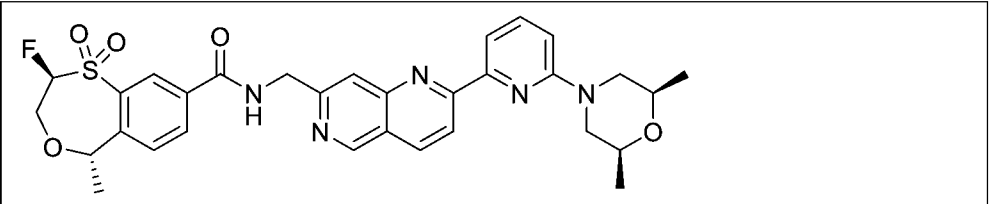
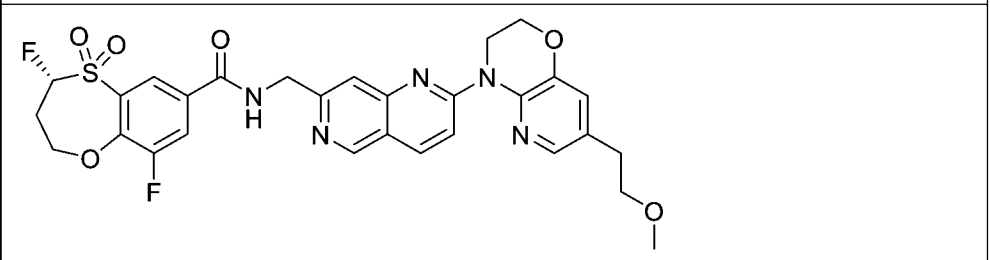
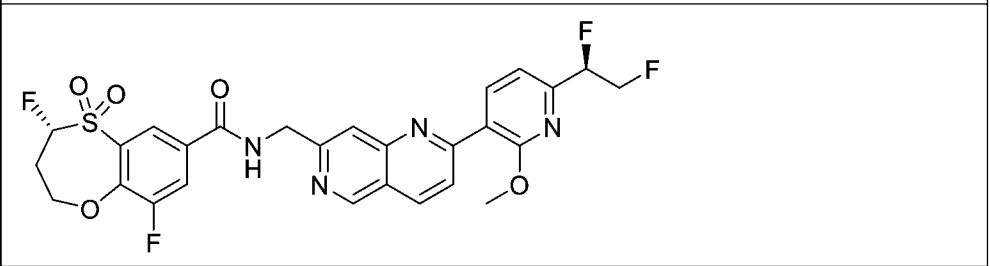
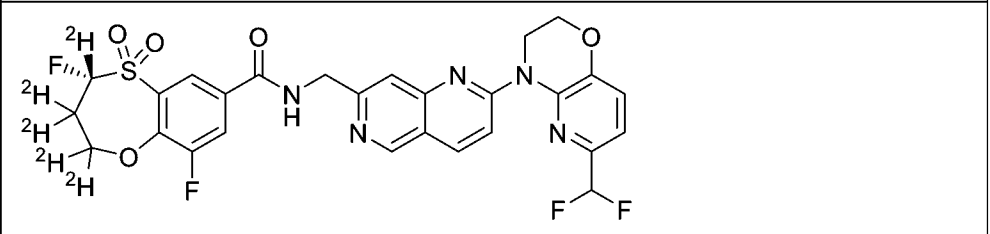
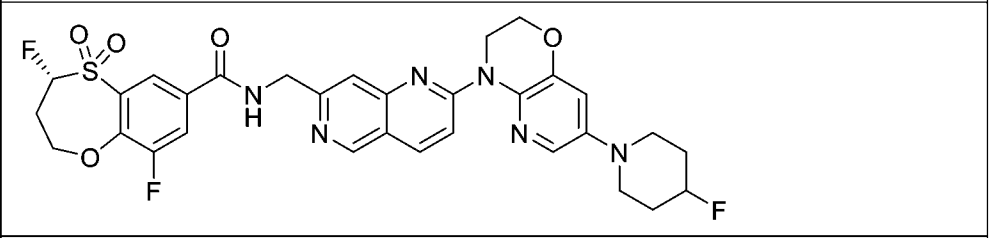
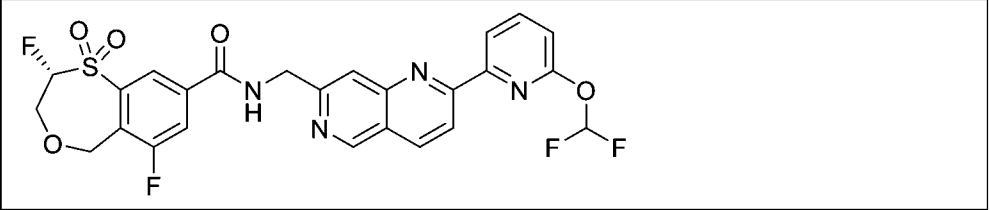
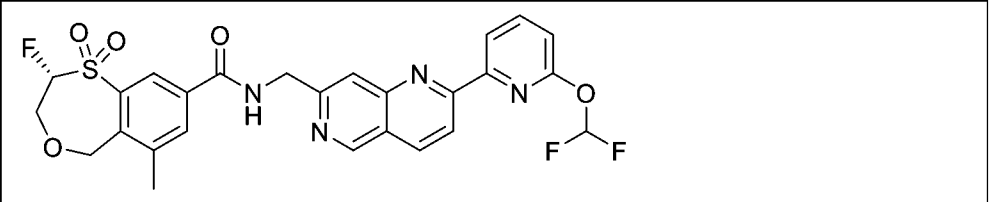
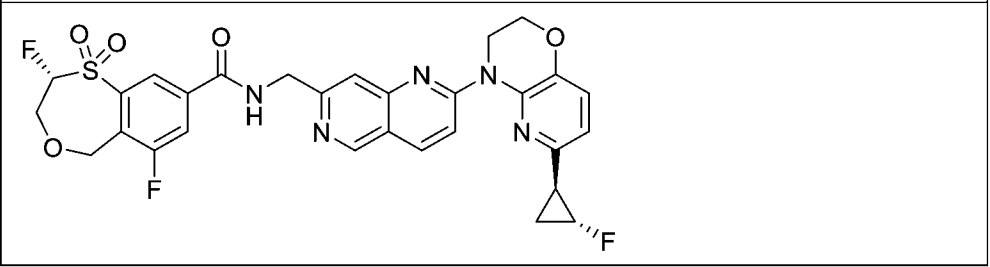
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

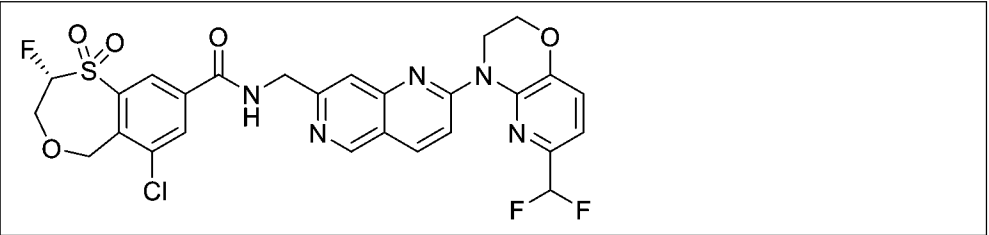
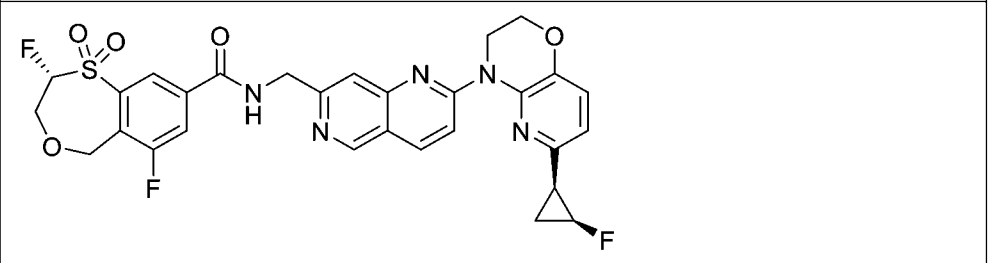
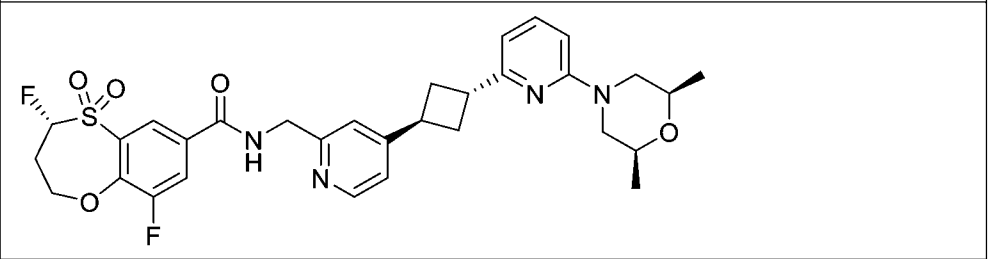
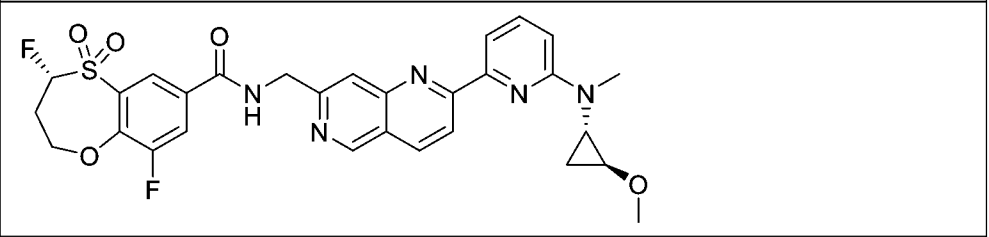
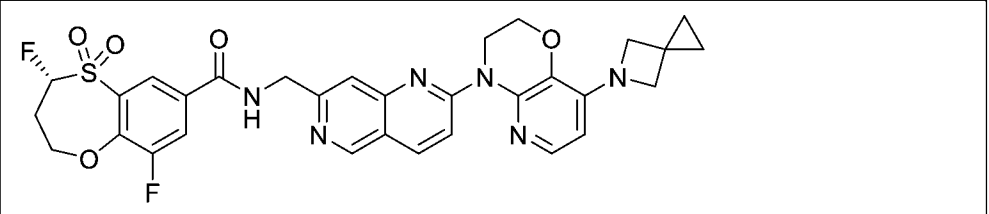
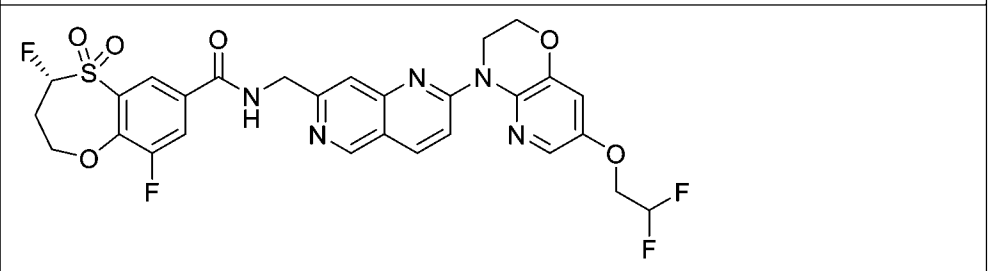
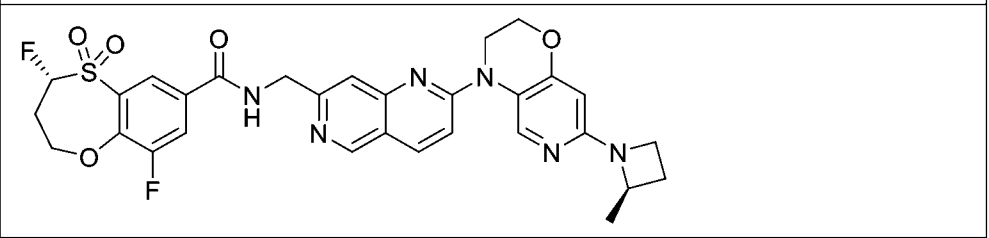
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

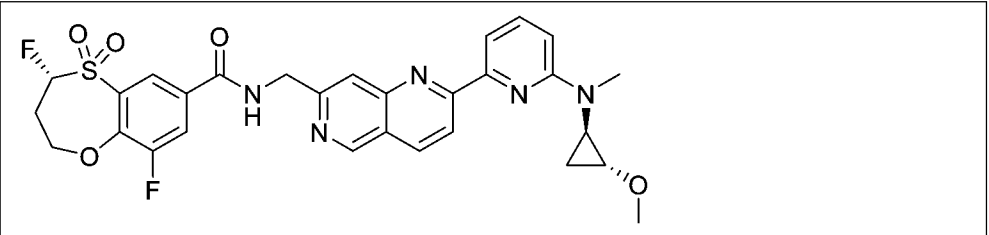
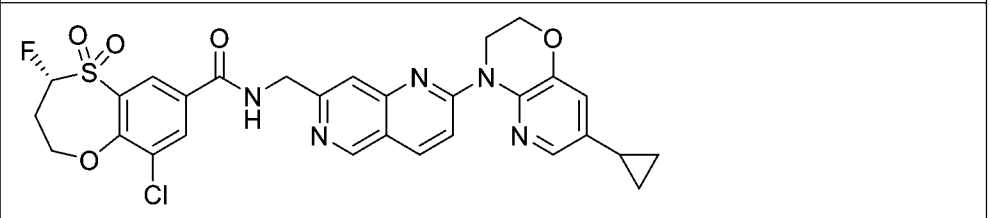
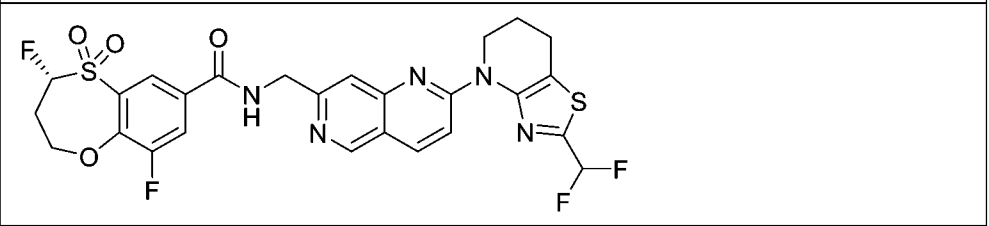
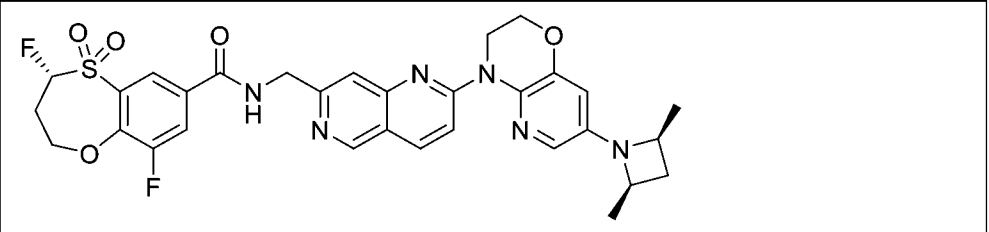
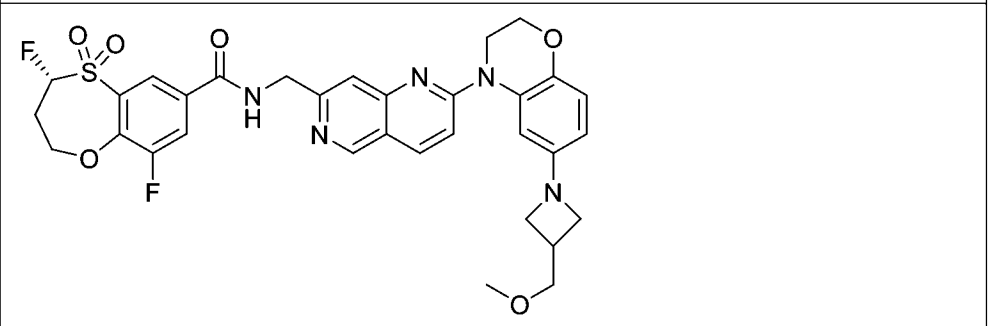
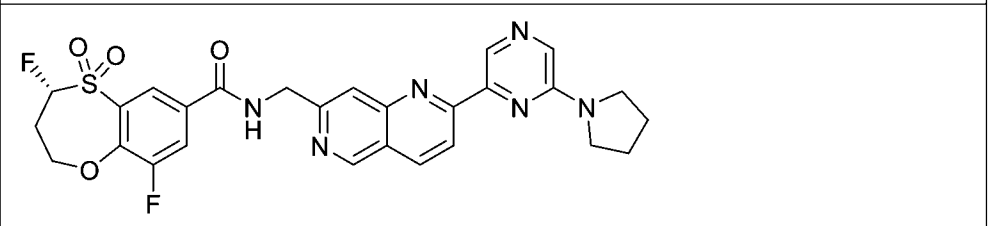
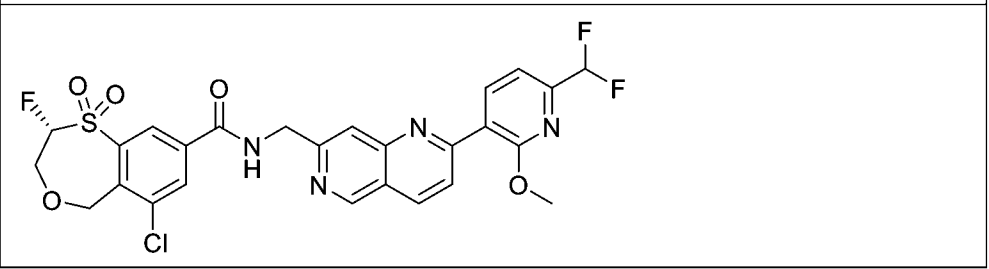
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

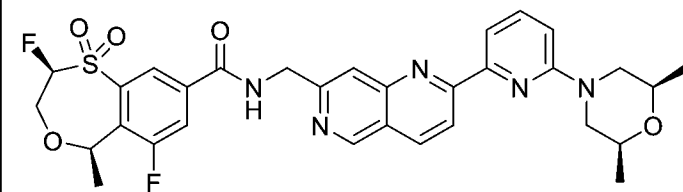
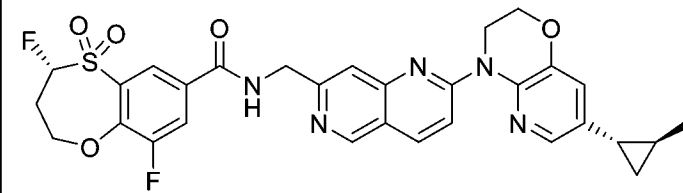
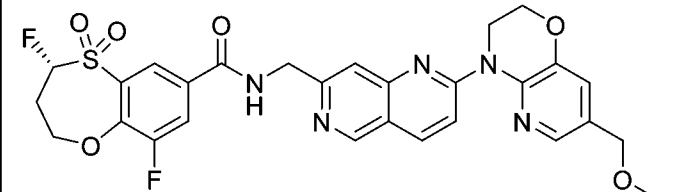
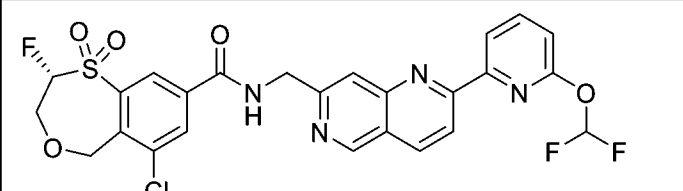
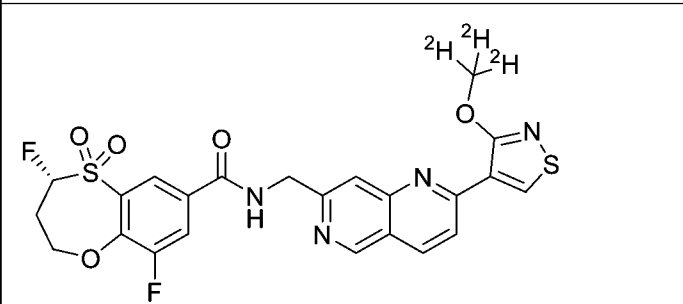
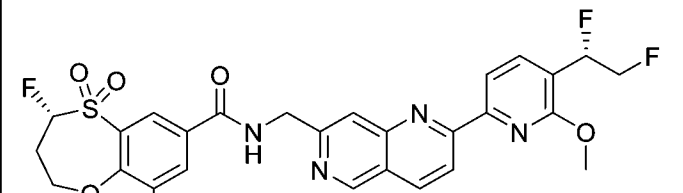
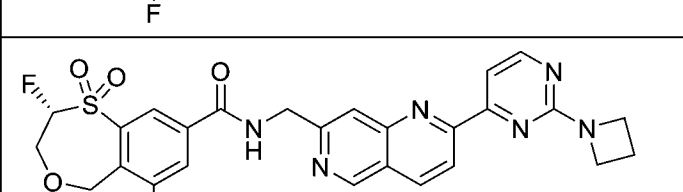
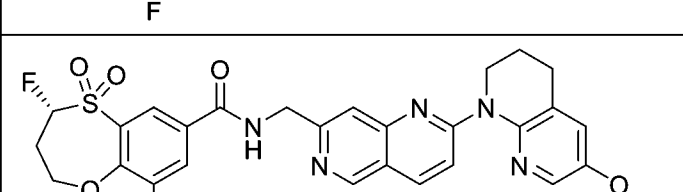
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

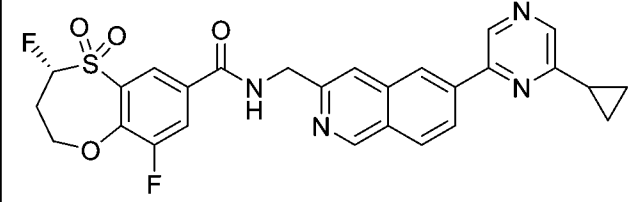
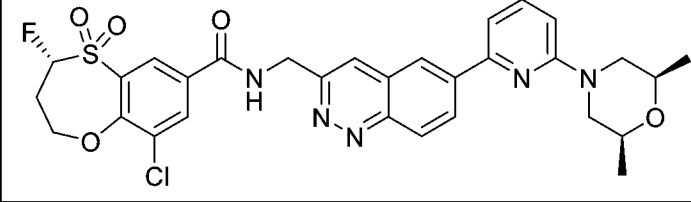
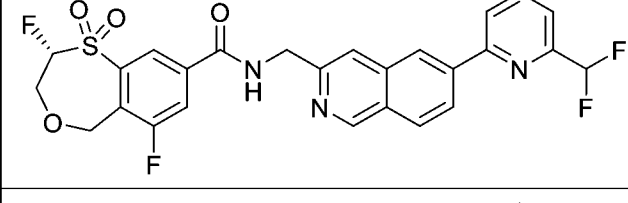
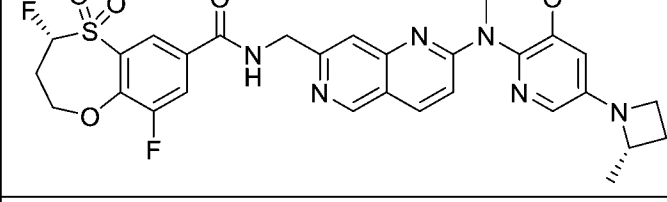
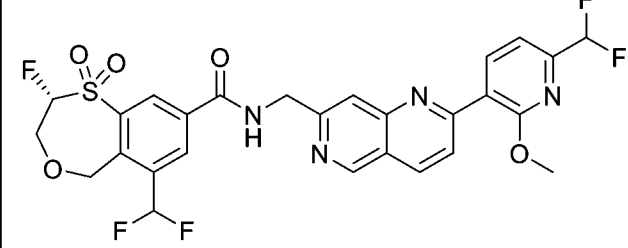
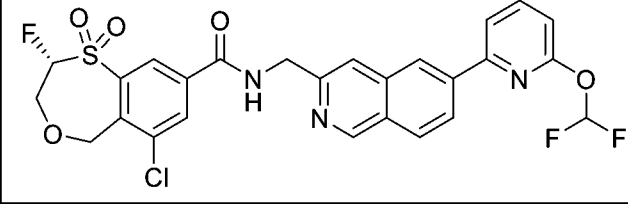
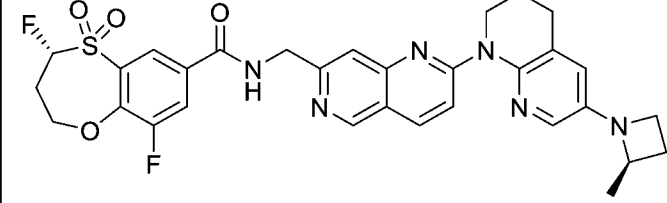
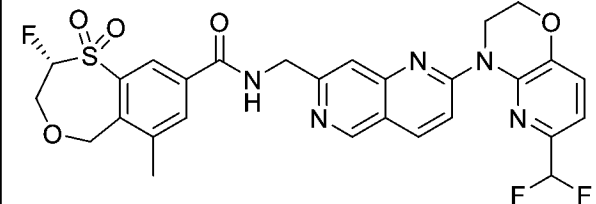
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

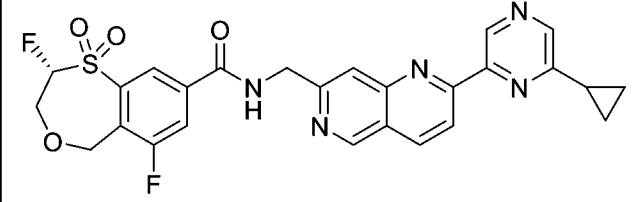
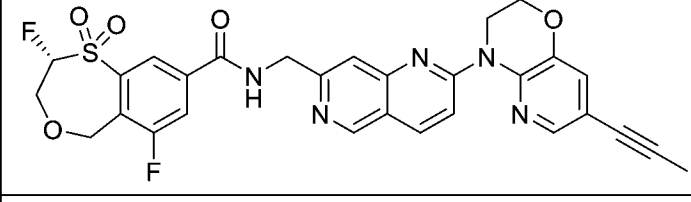
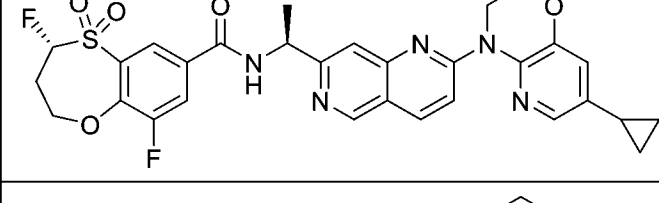
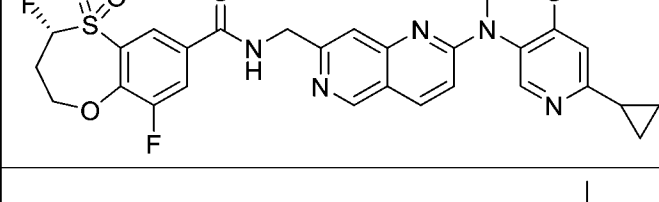
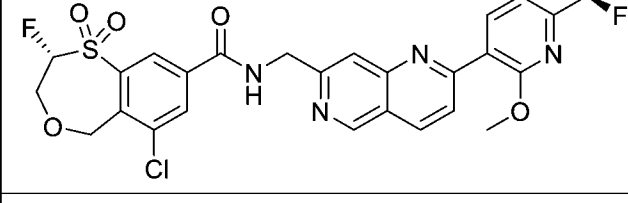
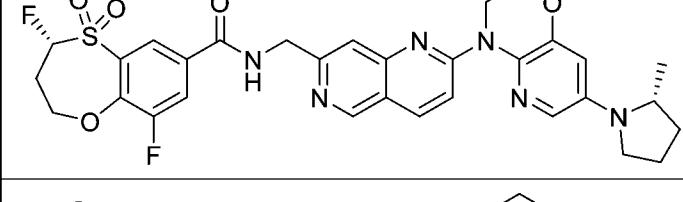
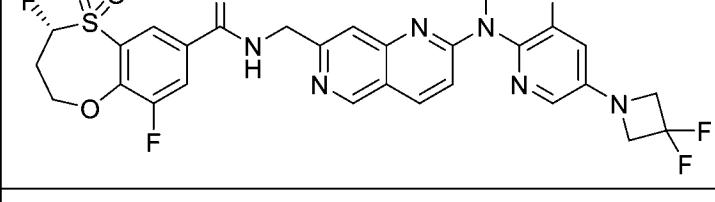
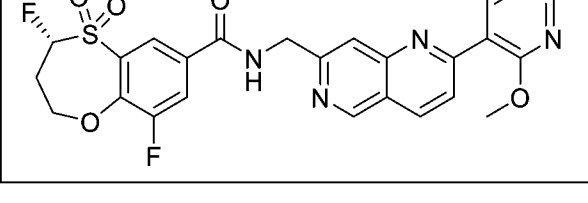
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

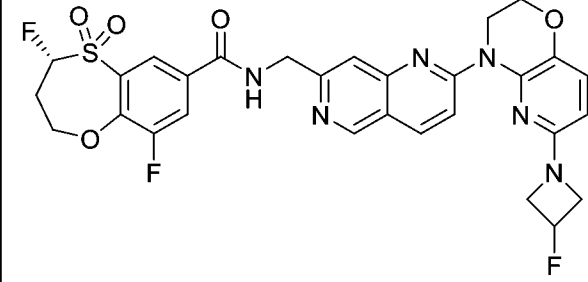
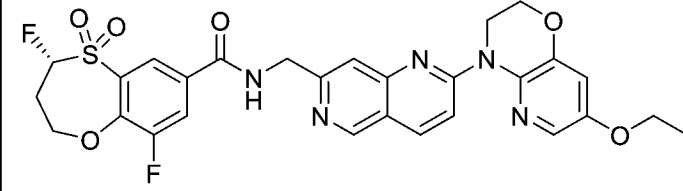
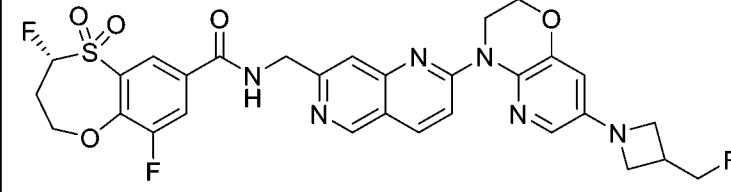
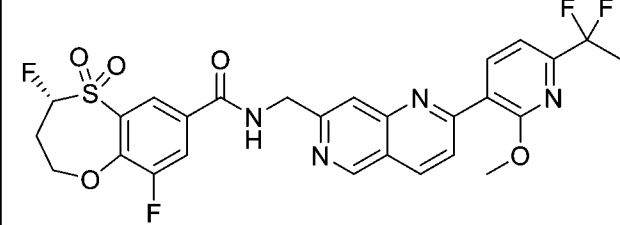
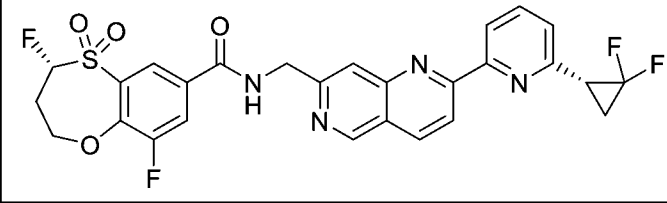
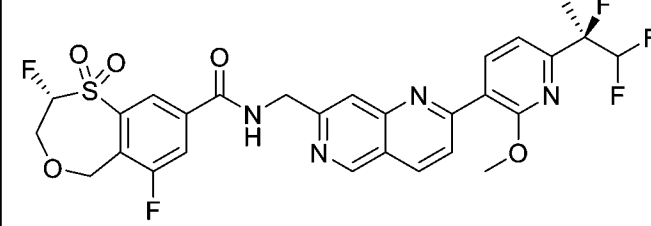
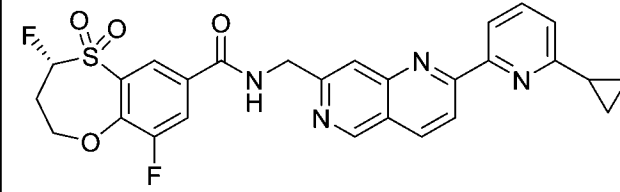
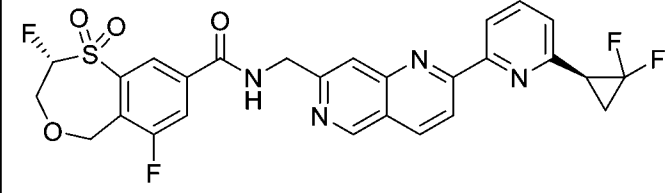
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

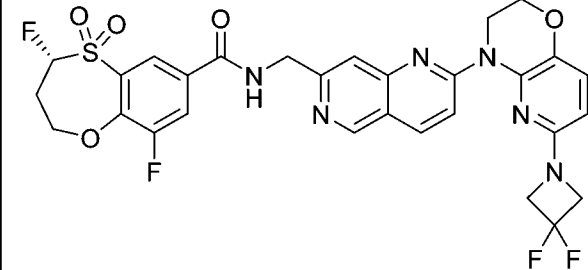
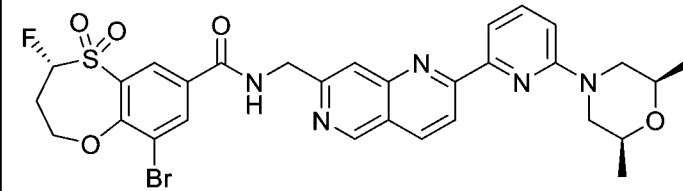
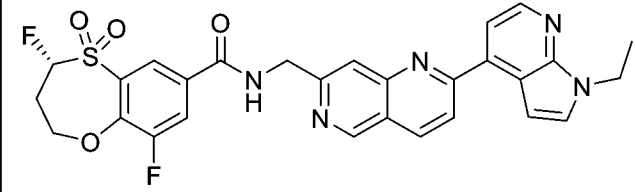
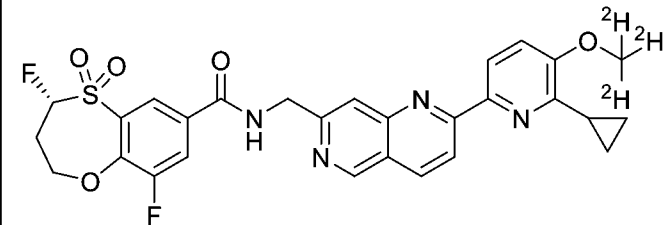
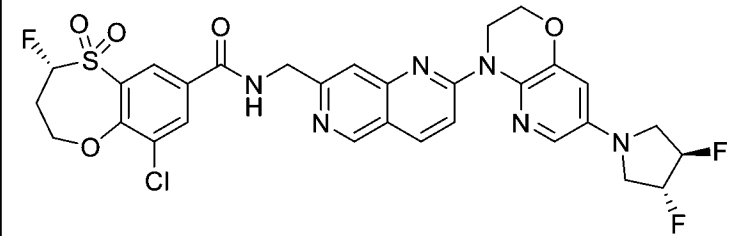
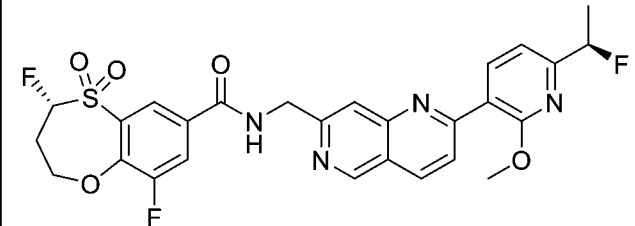
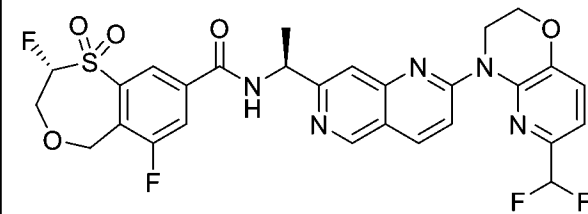
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

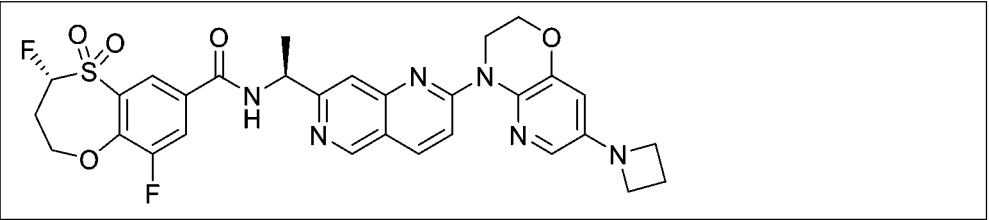
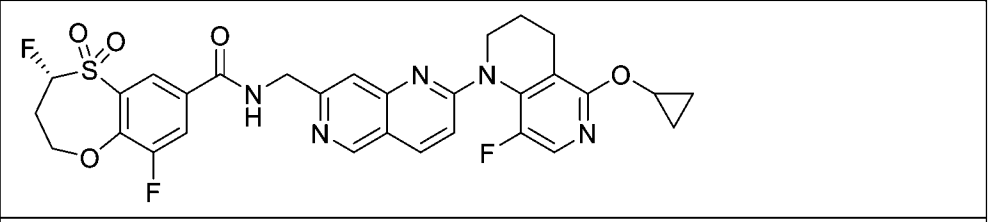
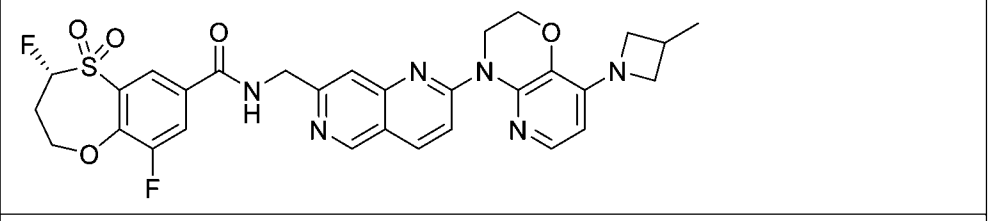
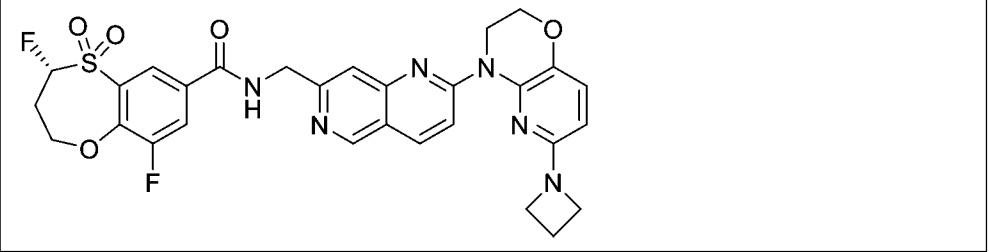
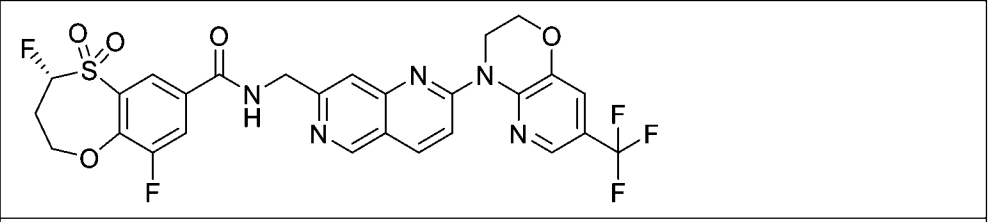
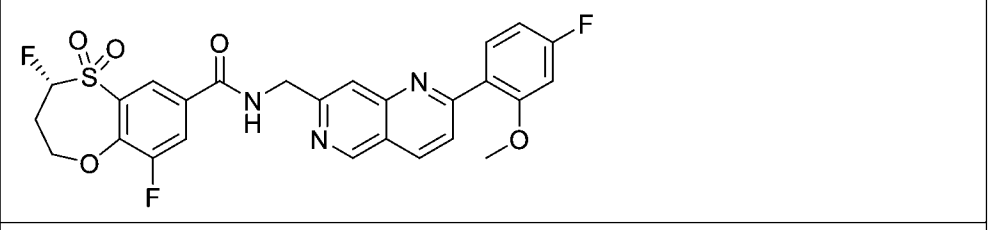
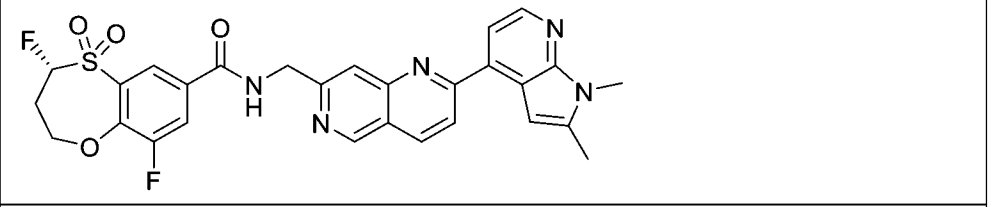
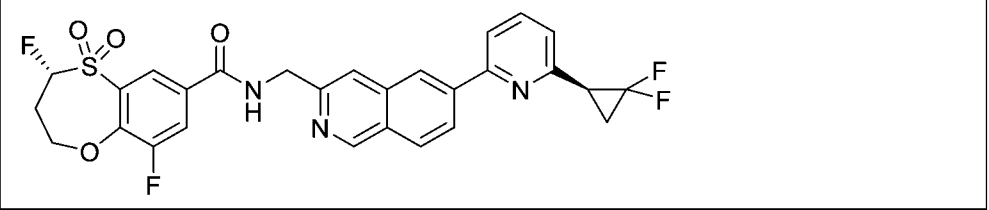
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

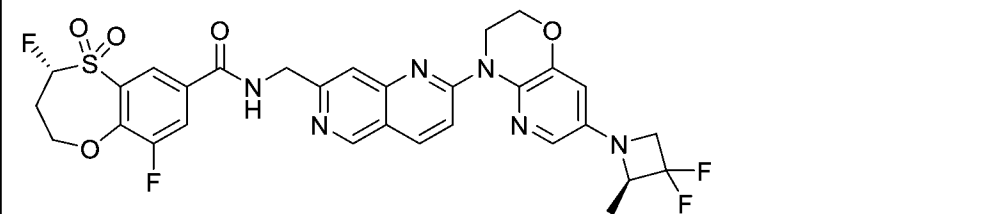
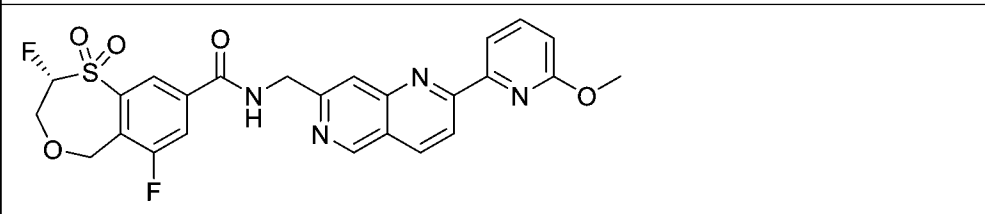
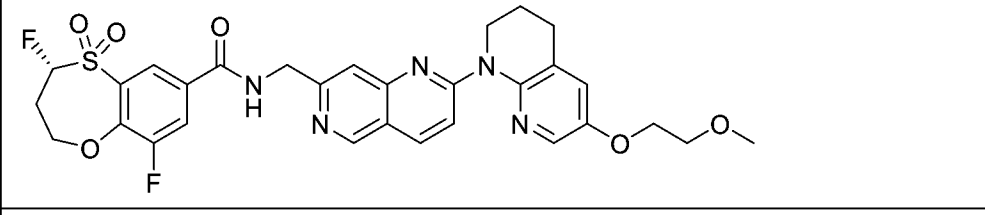
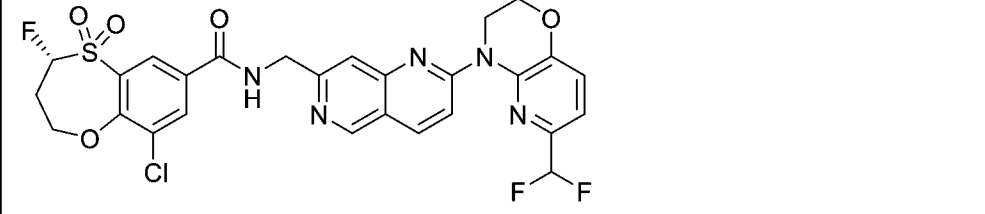
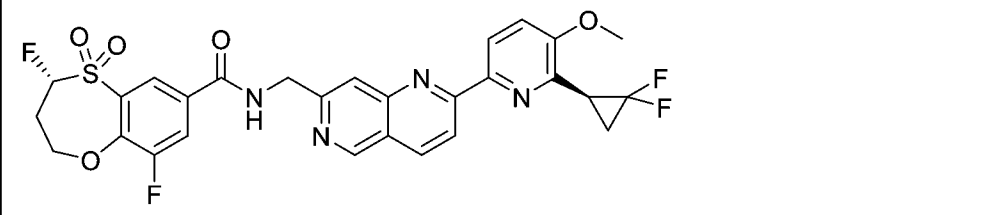
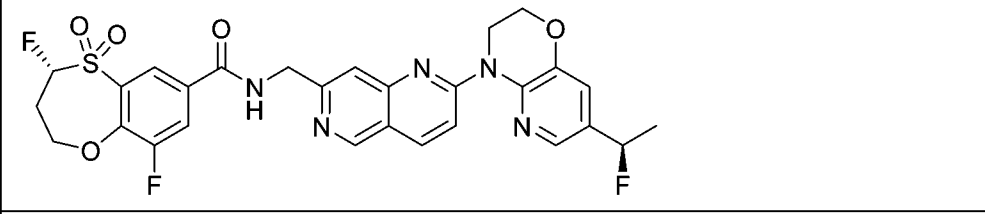
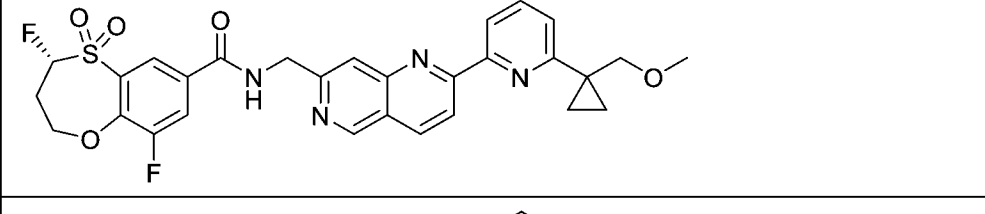
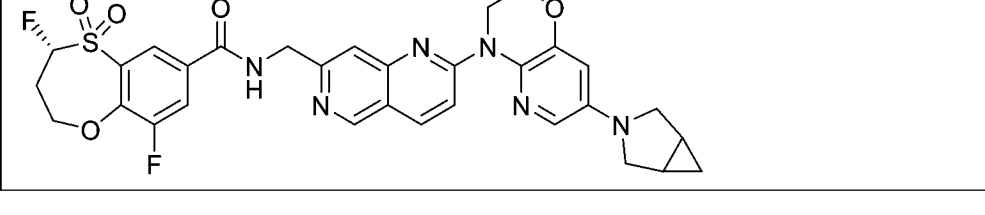
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

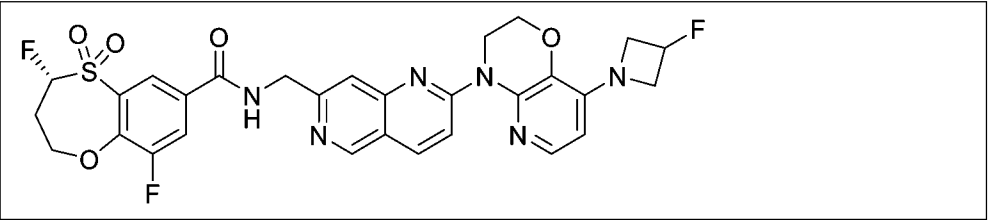
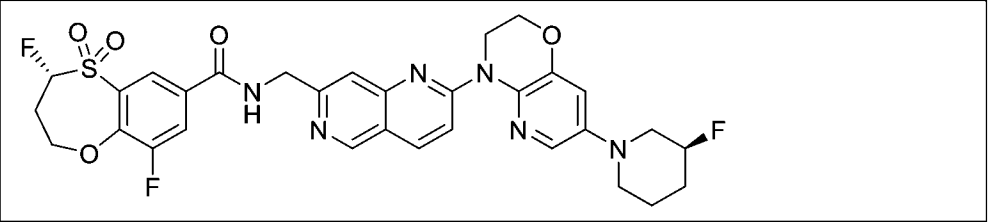
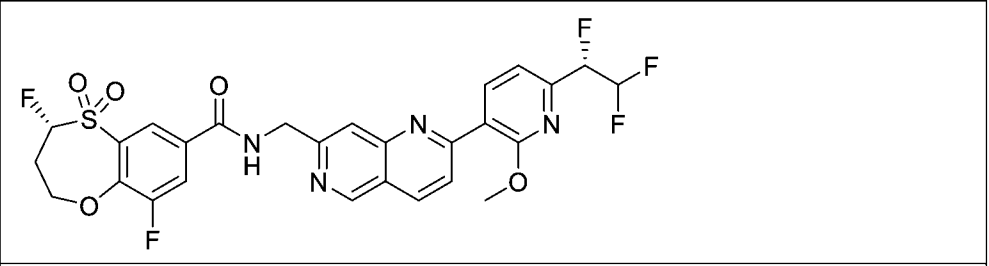
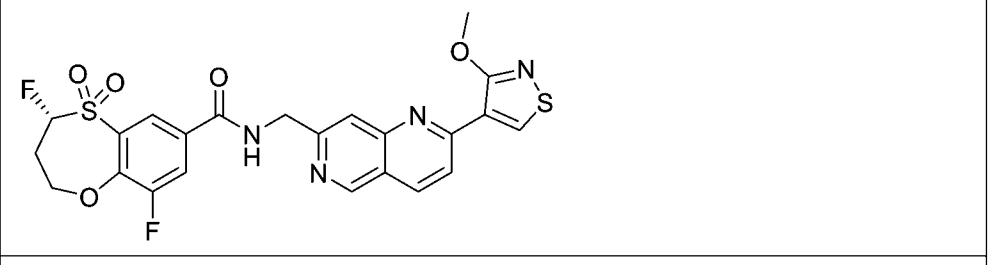
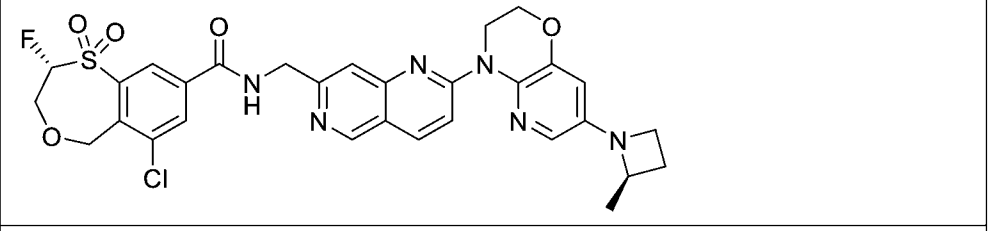
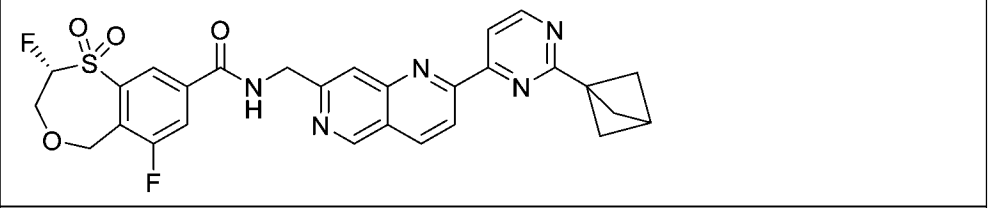
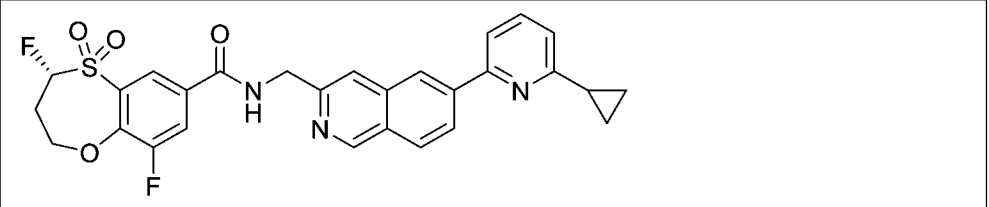
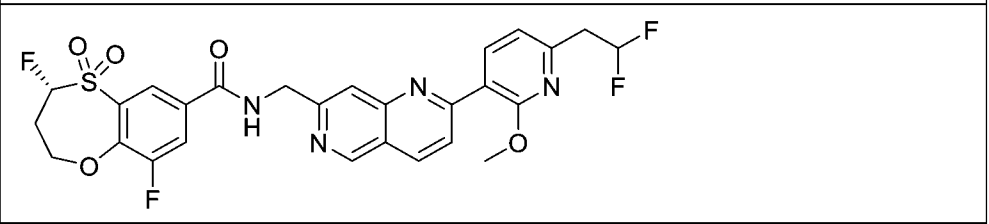
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	

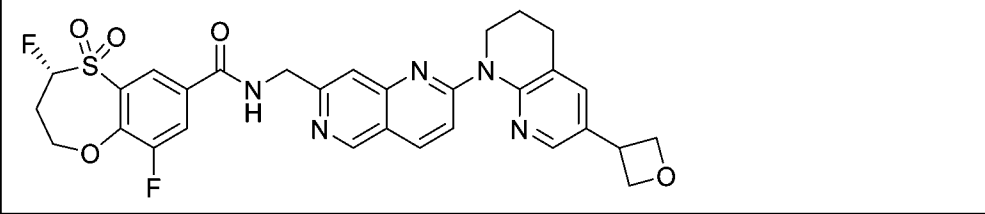
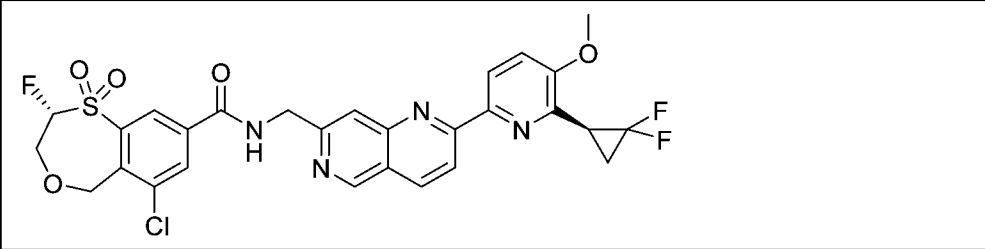
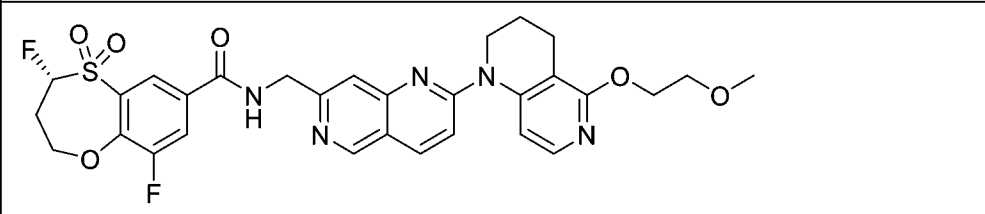
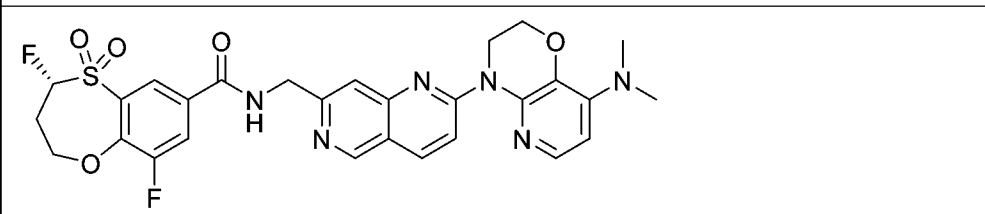
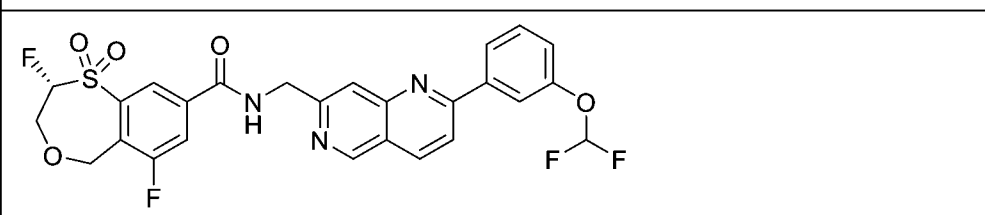
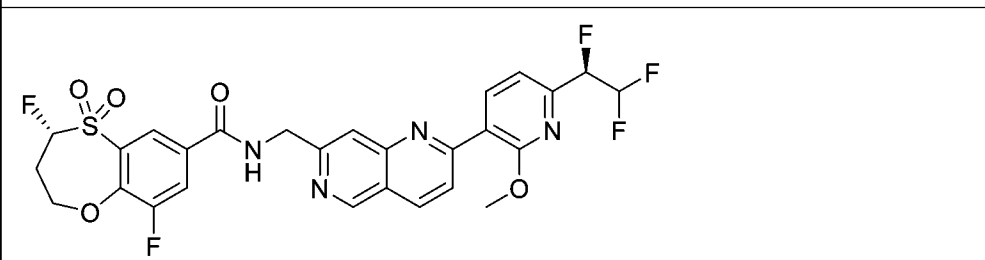
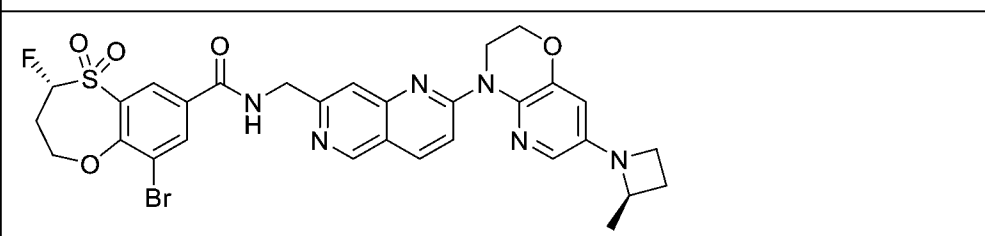
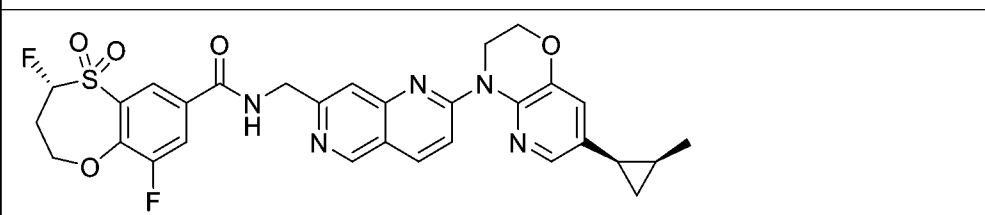
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

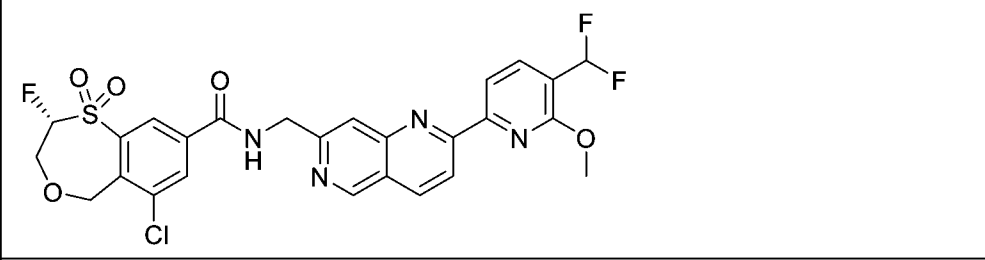
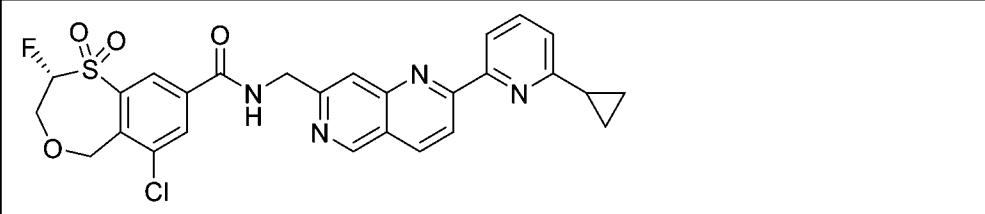
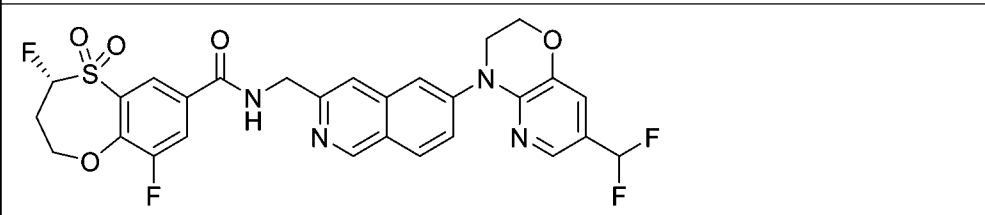
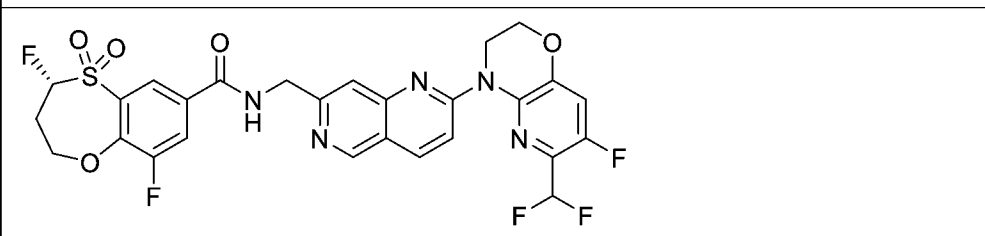
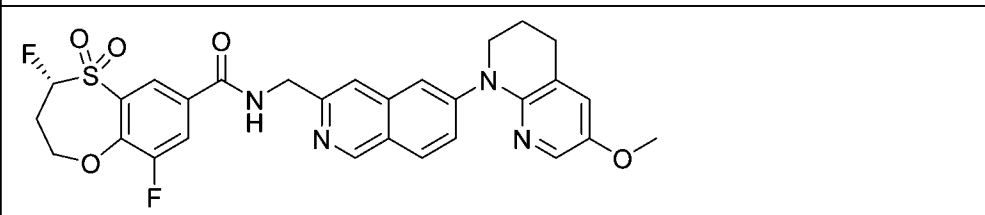
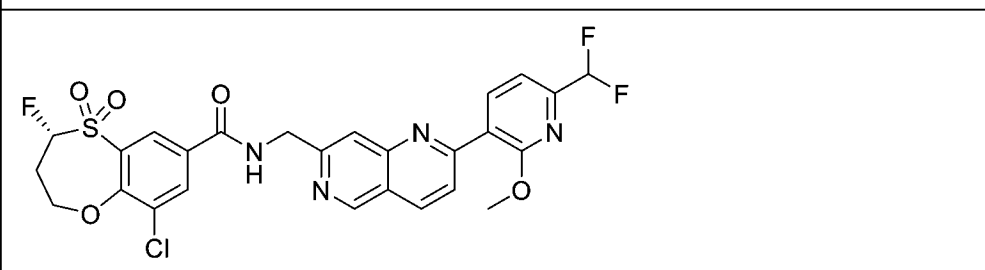
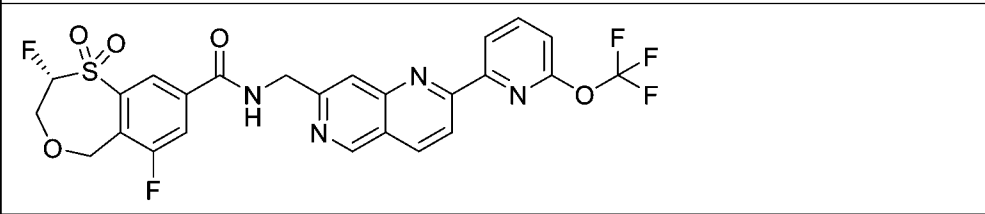
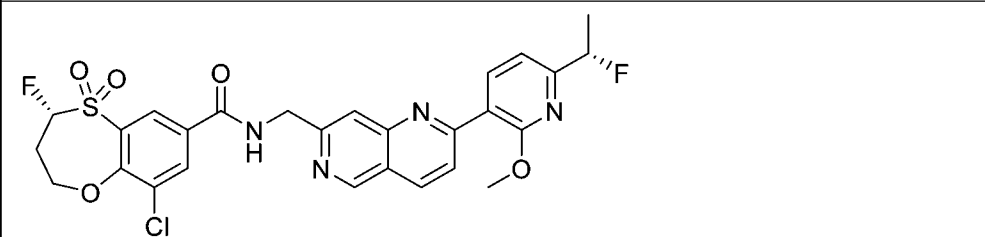
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

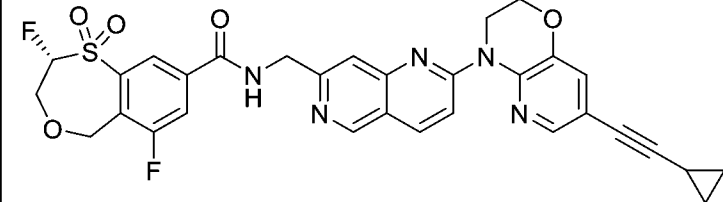
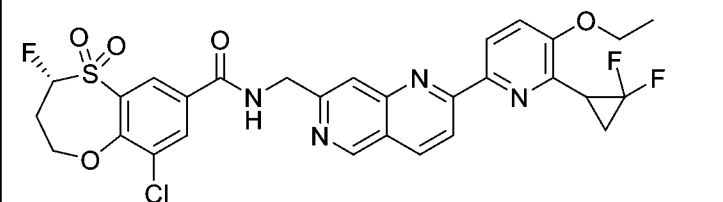
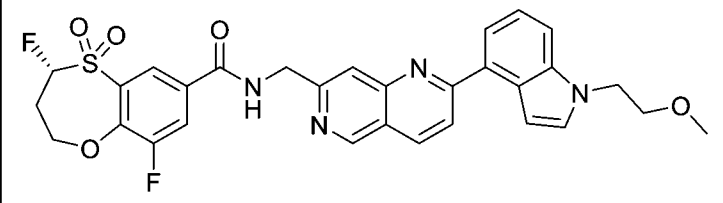
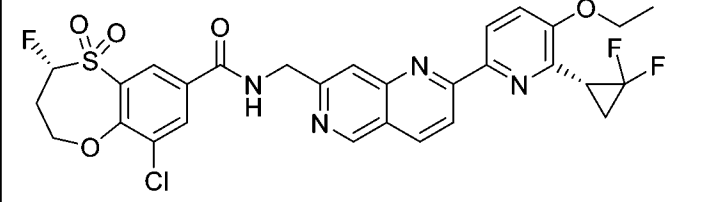
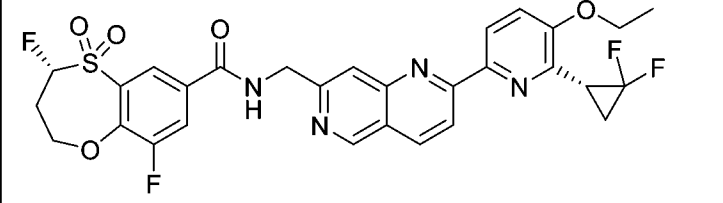
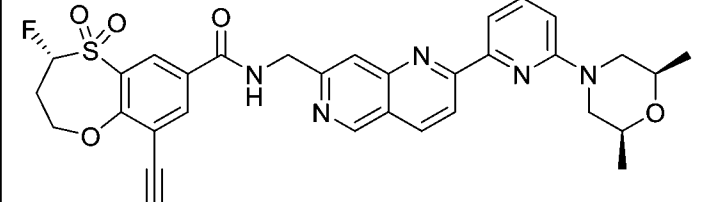
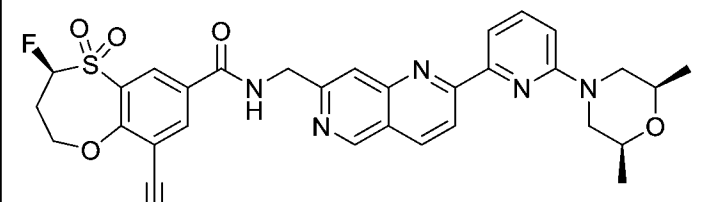
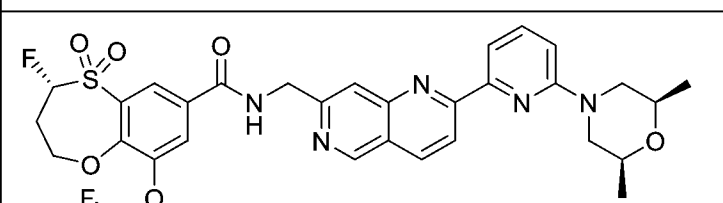
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	

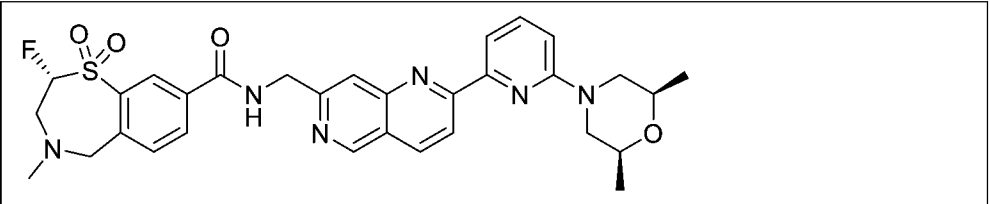
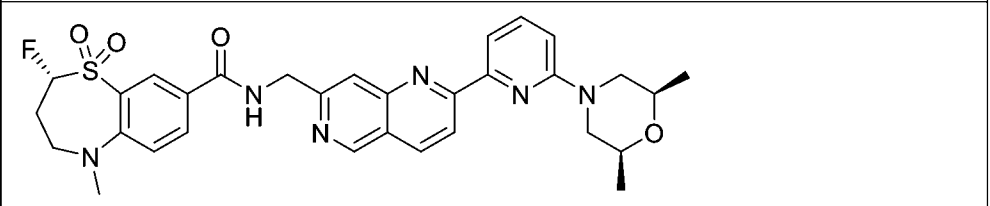
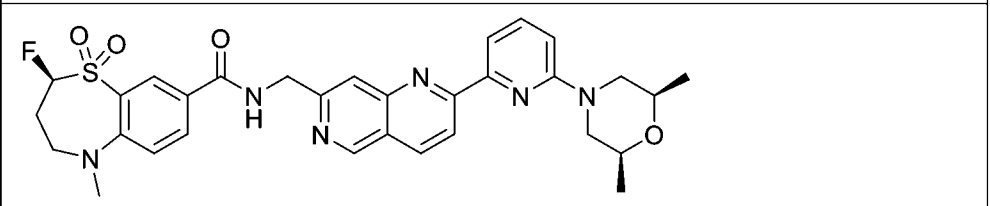
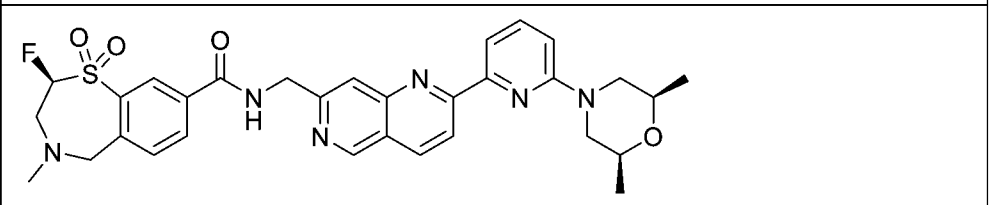
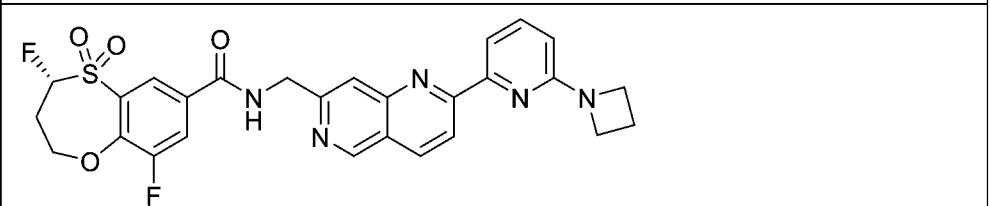
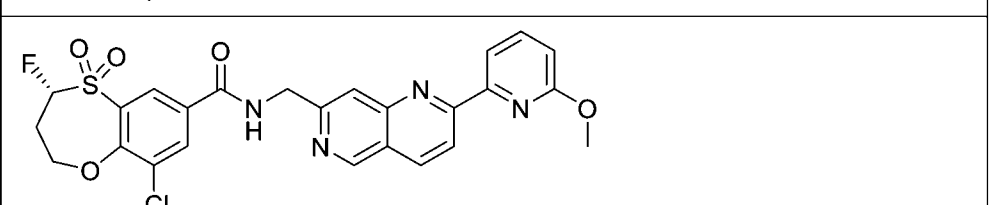
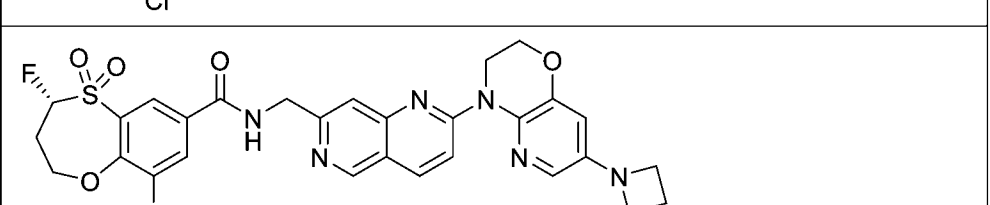
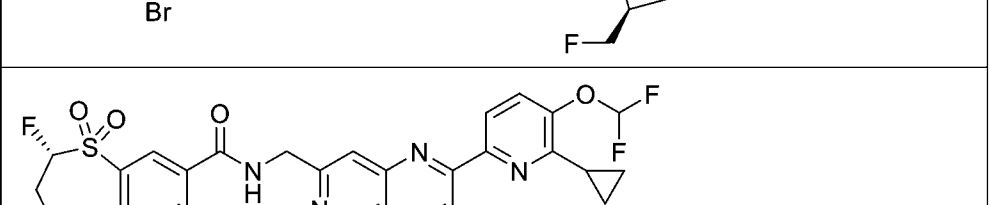
表單編號 A0101

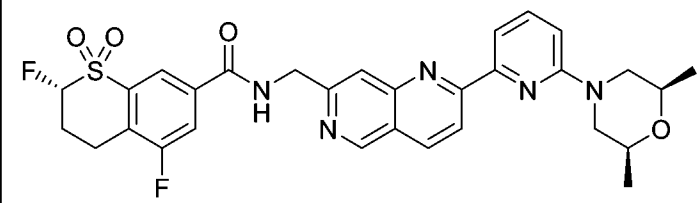
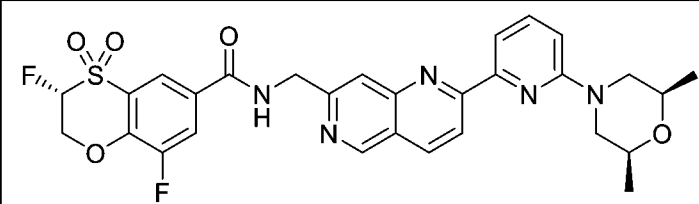
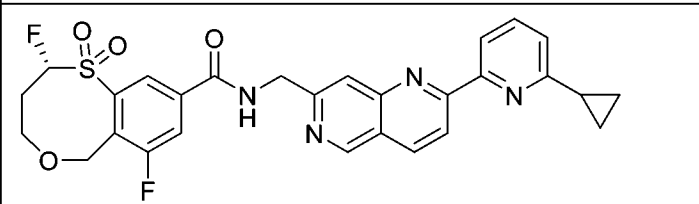
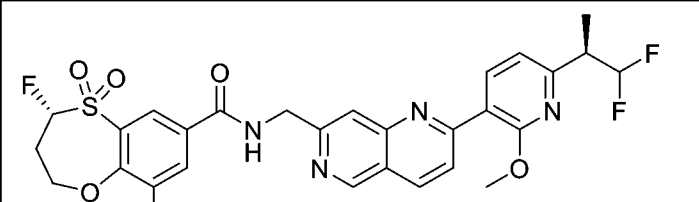
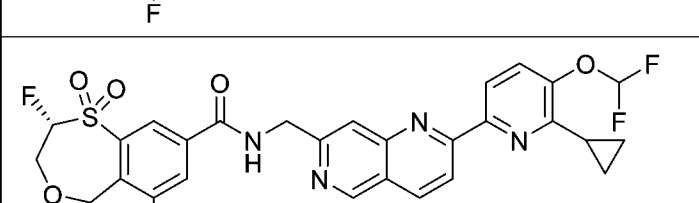
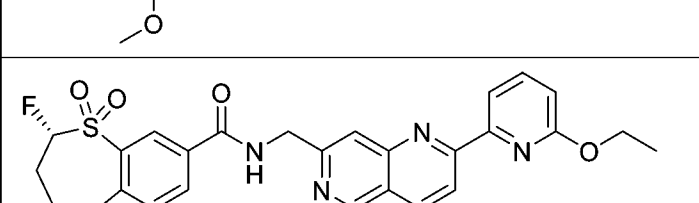
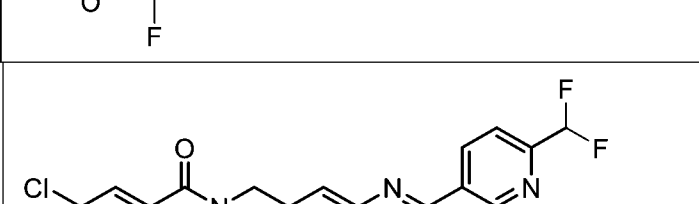
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	

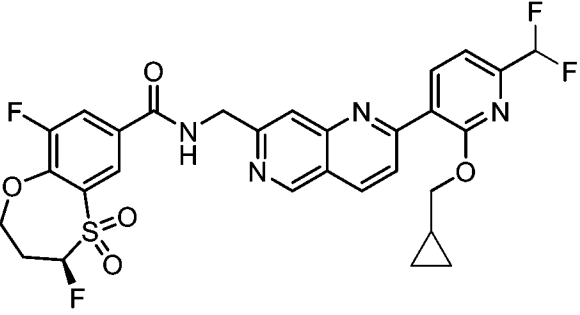
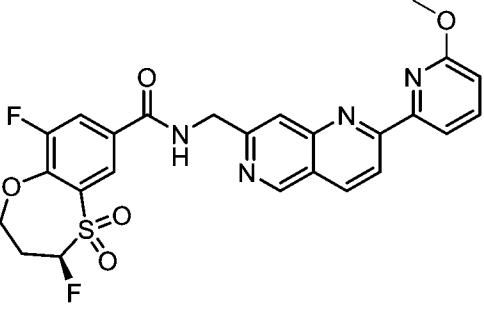
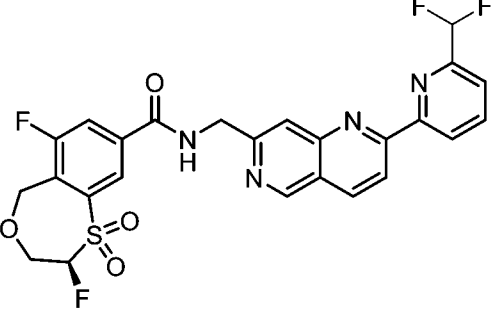
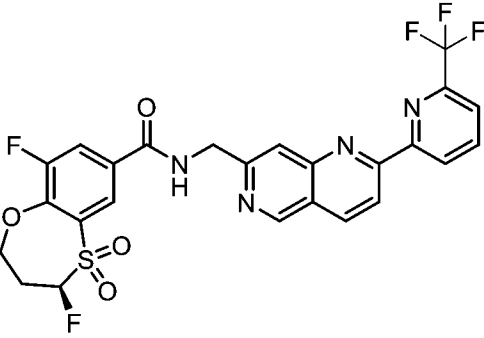
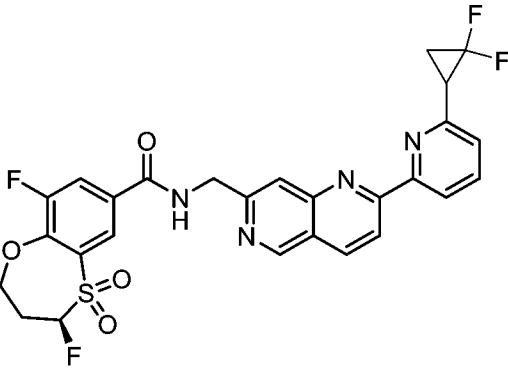
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

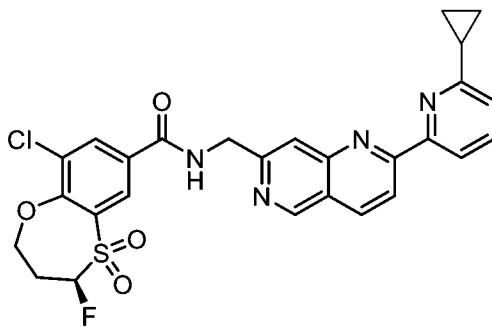
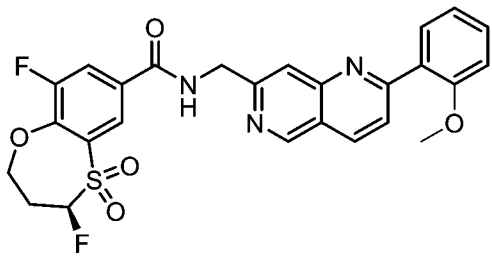
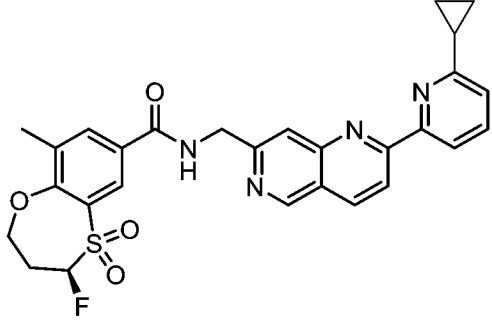
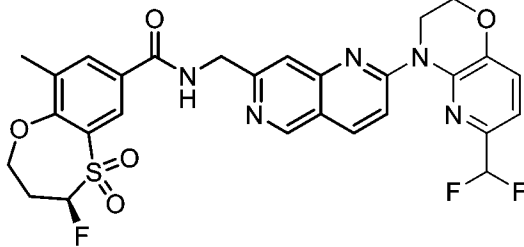
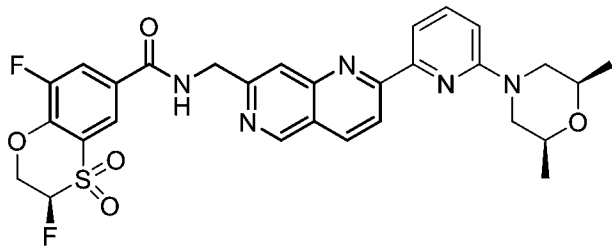
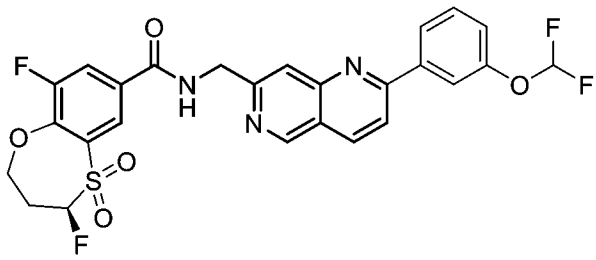
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	

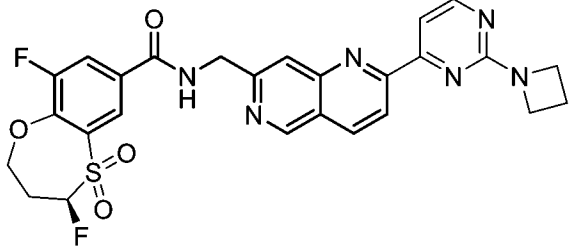
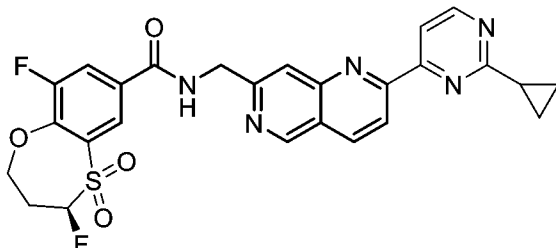
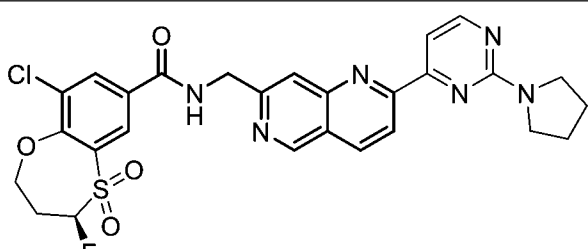
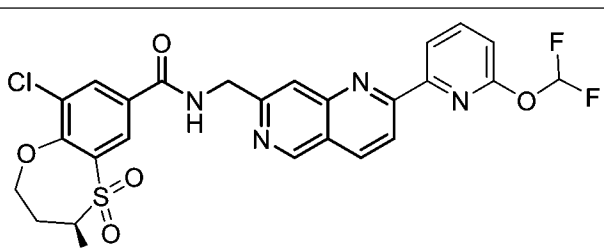
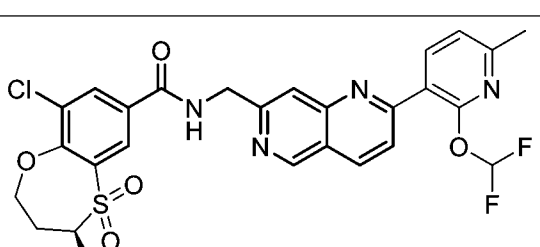
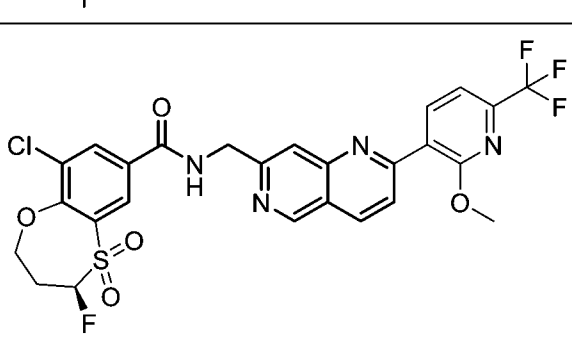
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

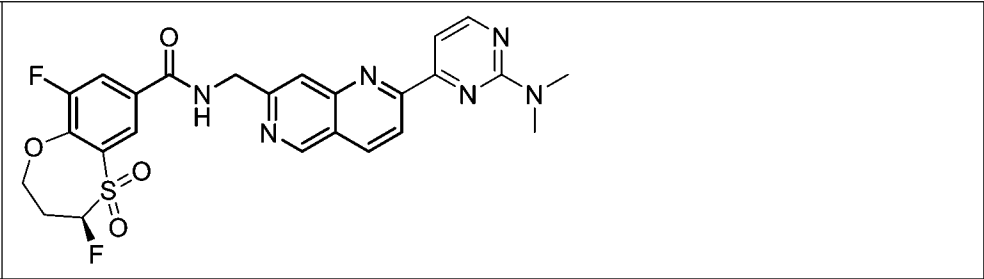
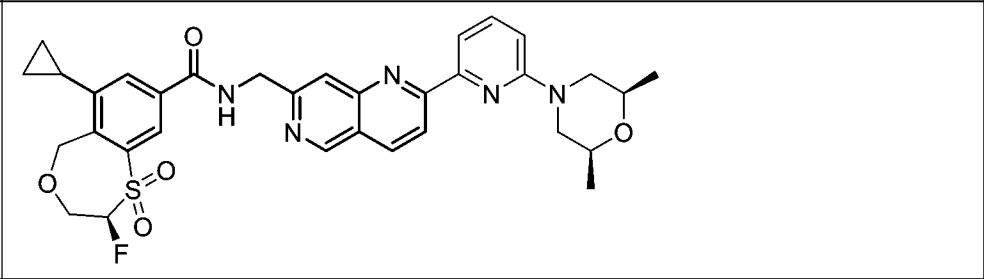
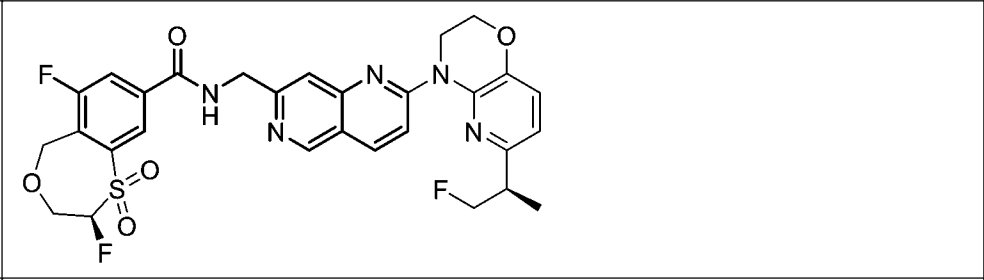
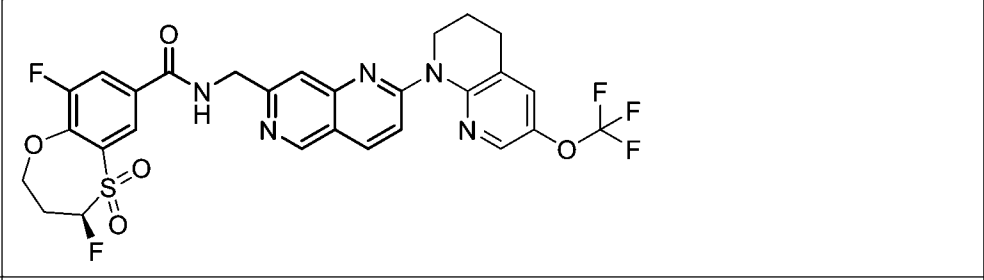
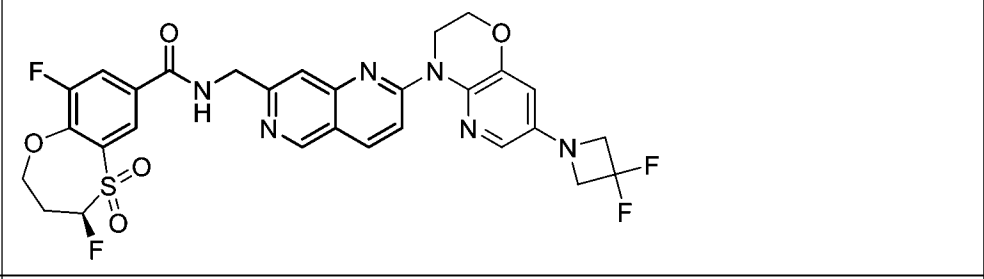
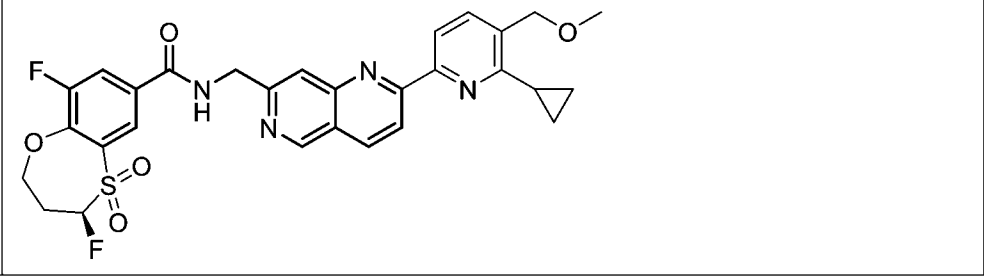
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

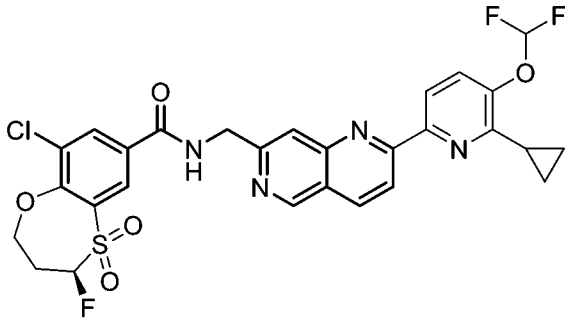
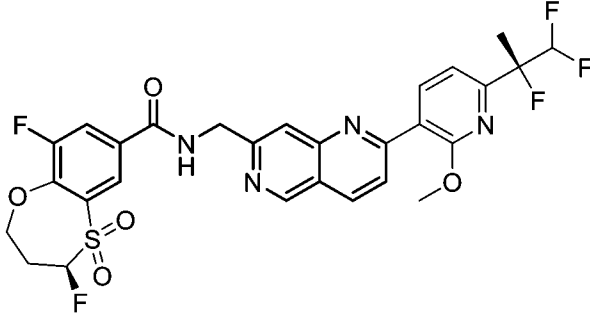
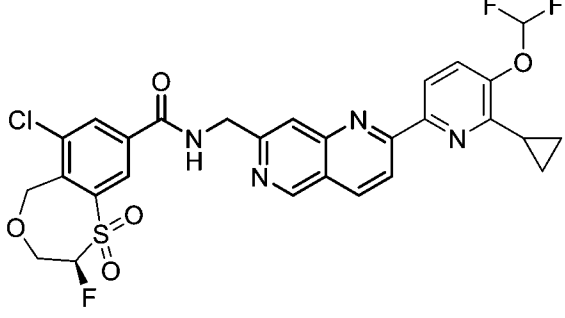
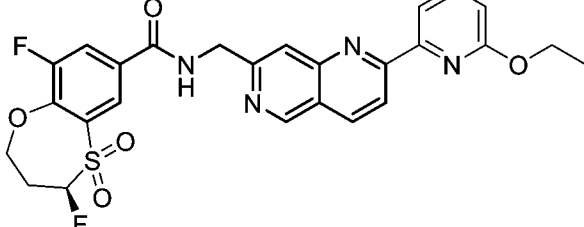
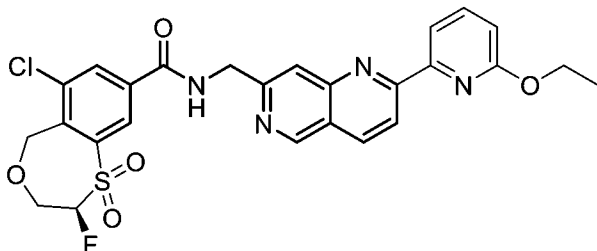
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

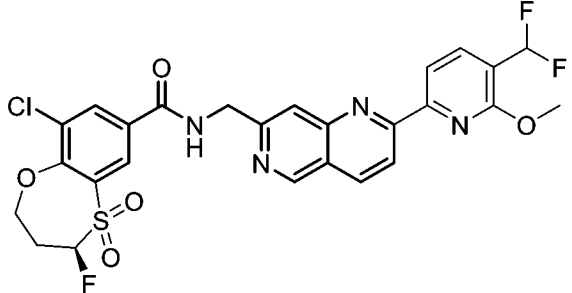
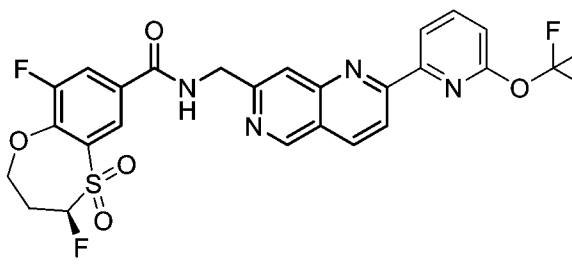
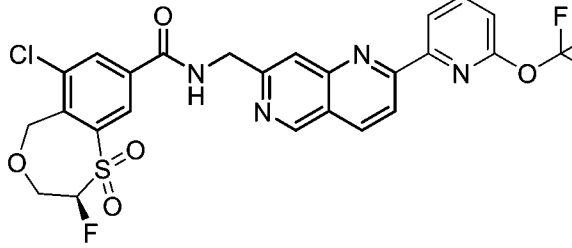
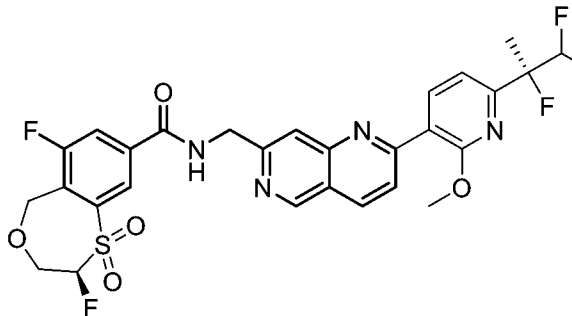
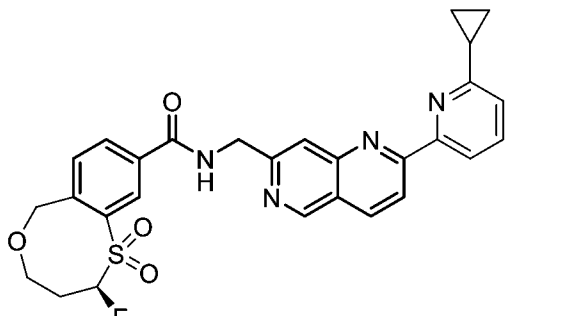
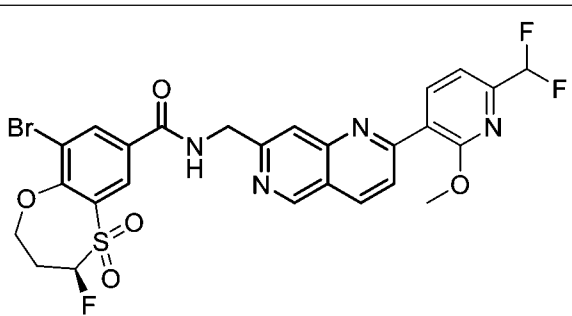
332	
333	
334	
335	
336	

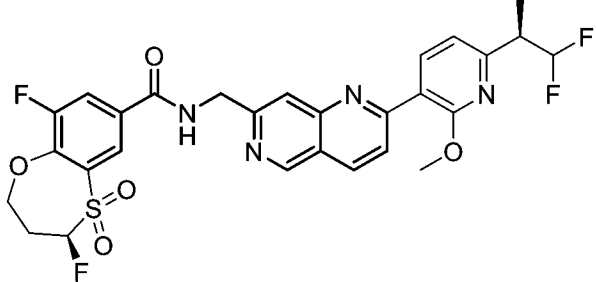
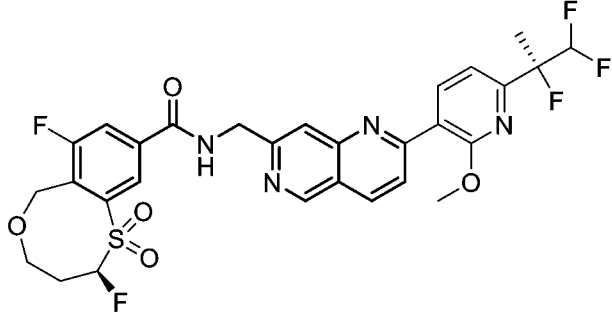
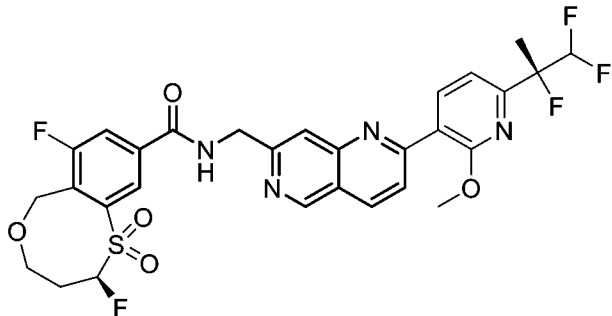
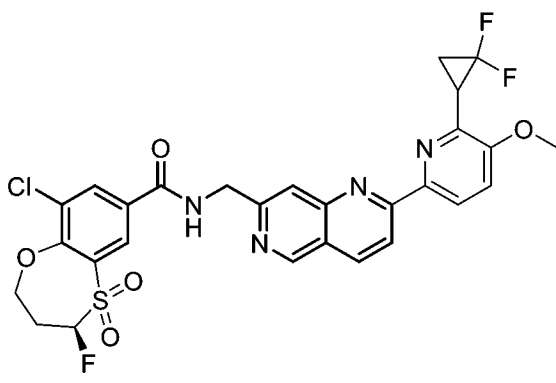
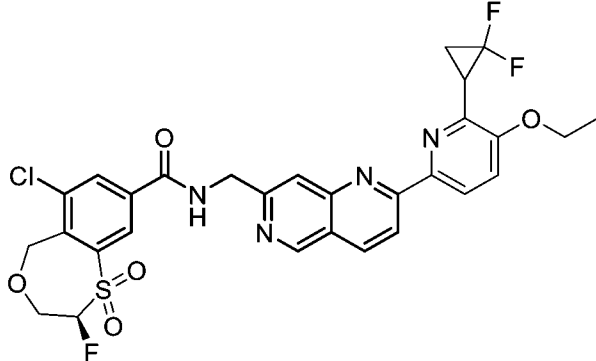
337	
338	
339	
340	
341	
342	

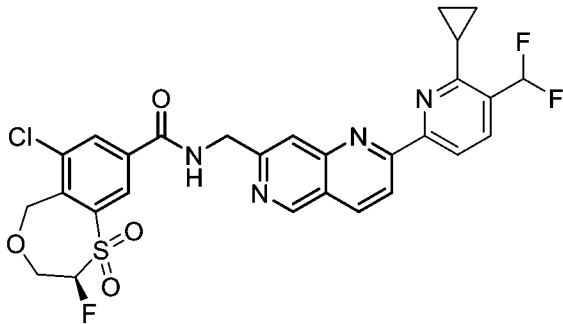
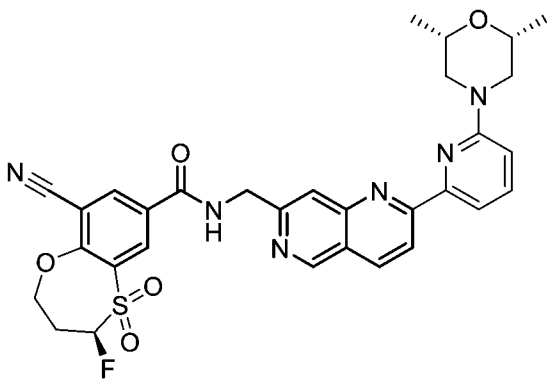
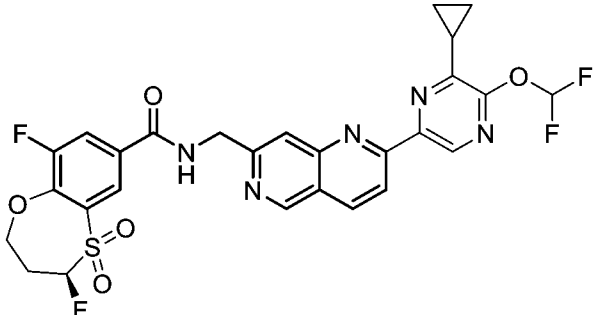
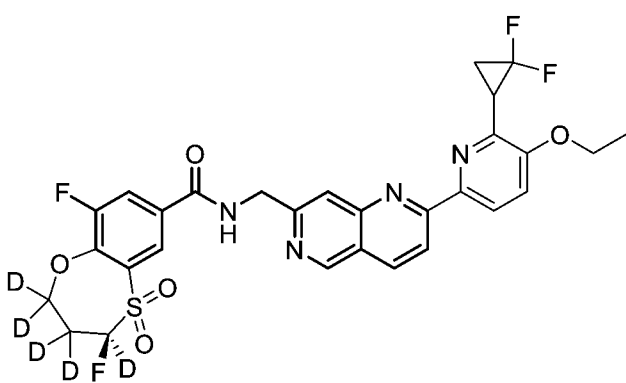
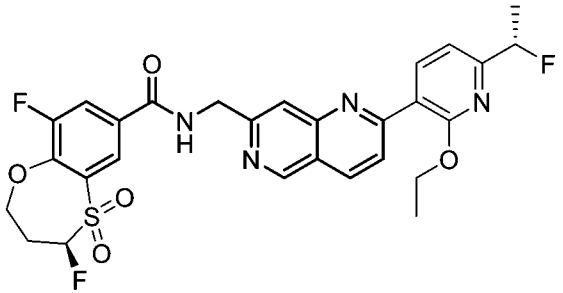
343	
344	
345	
346	
347	
348	

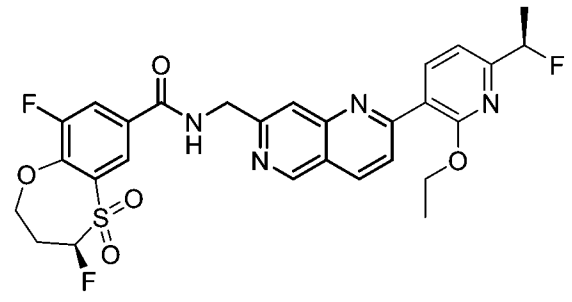
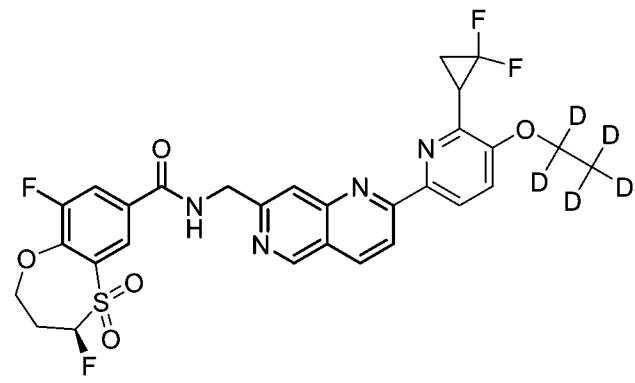
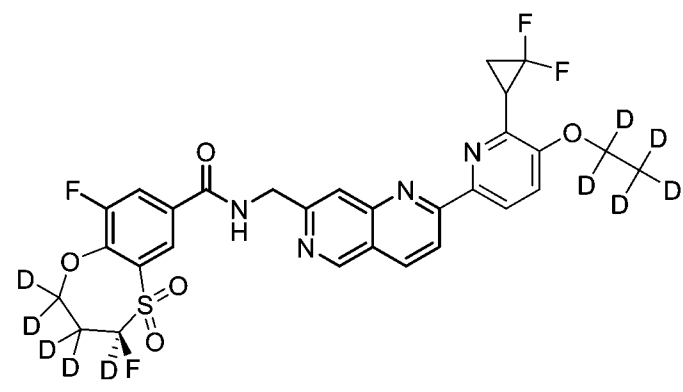
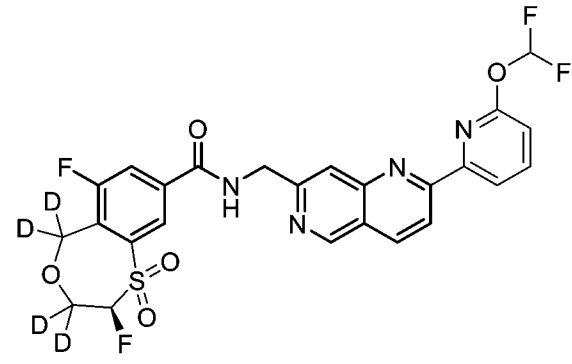
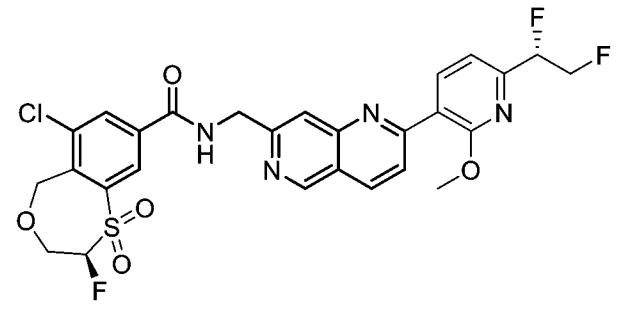
349	
350	
351	
352	
353	
354	

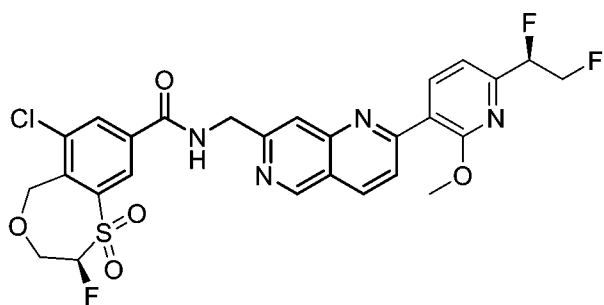
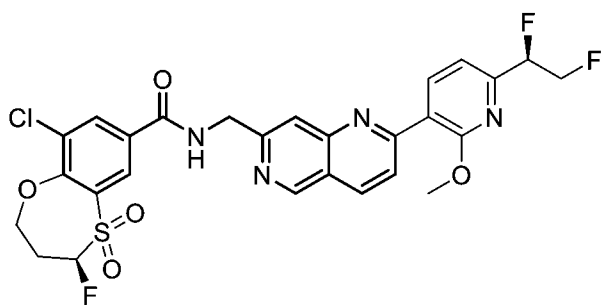
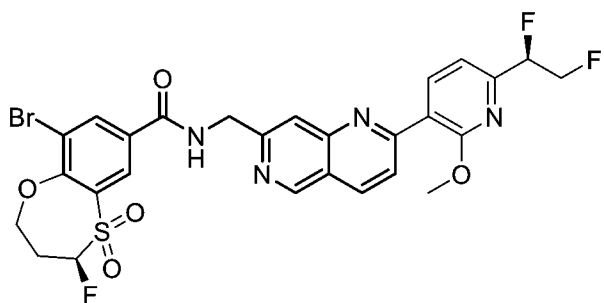
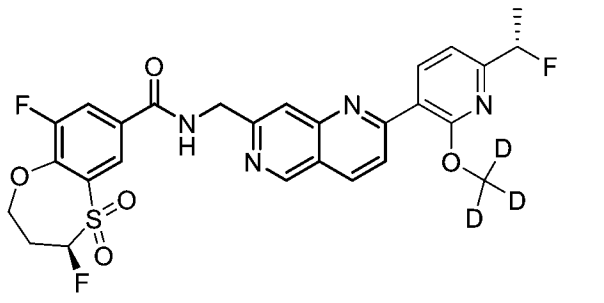
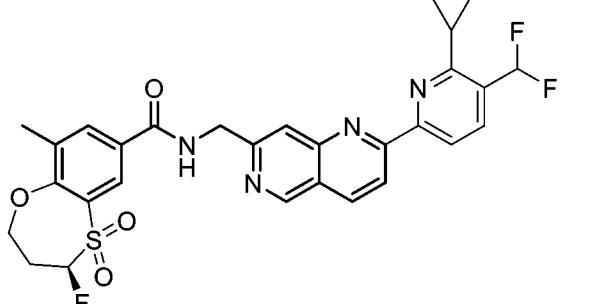
355	
356	
357	
358	
359	

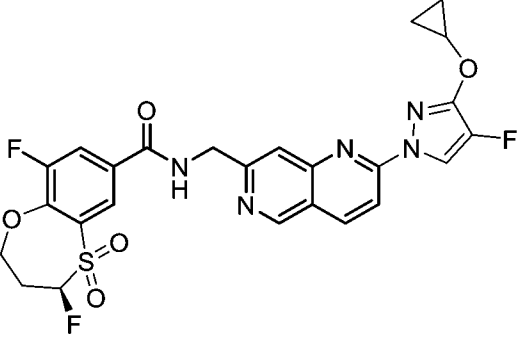
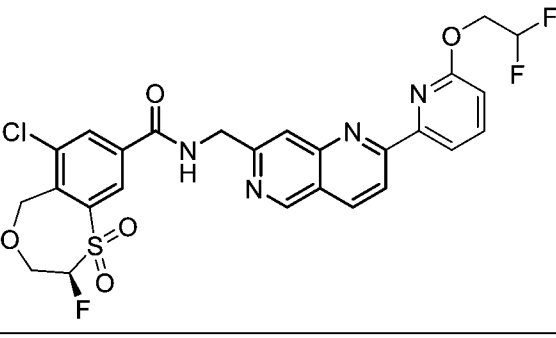
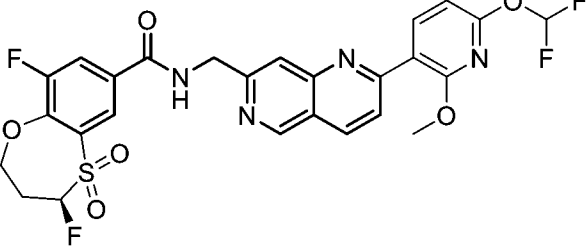
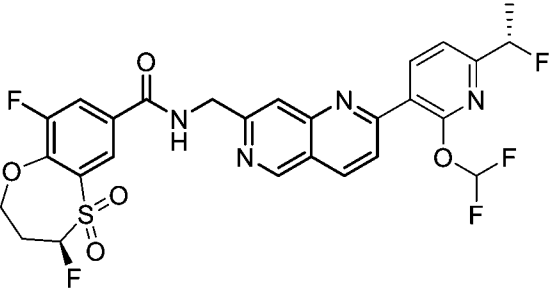
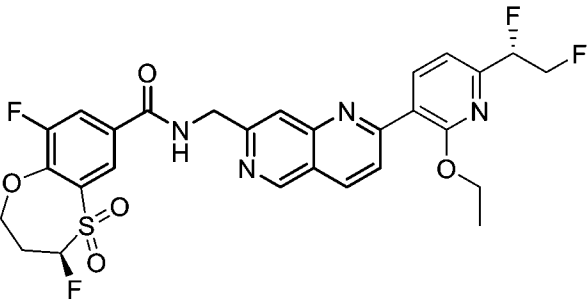
360	
361	
362	
363	
364	
365	

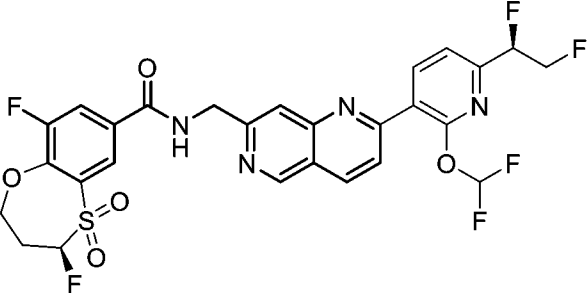
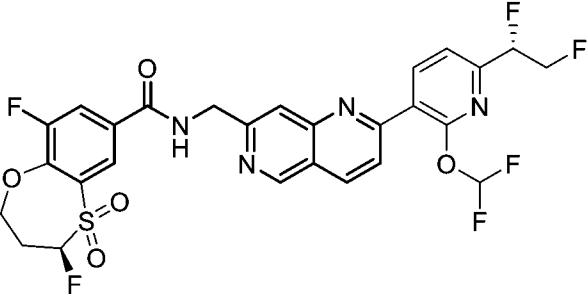
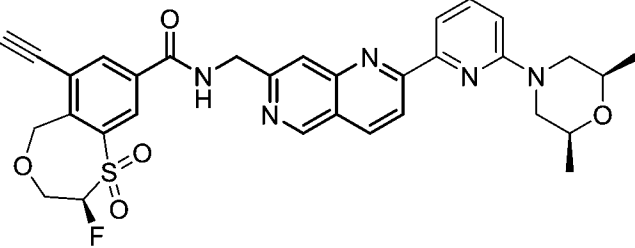
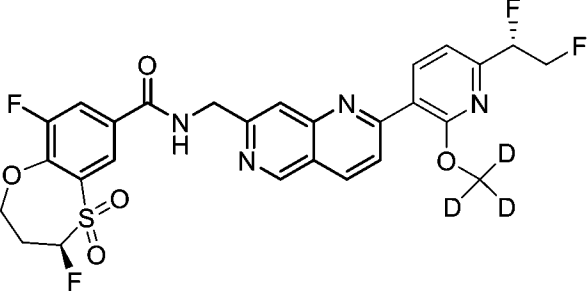
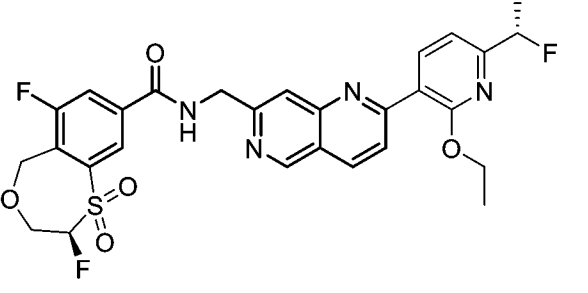
366	
367	
368	
369	
370	

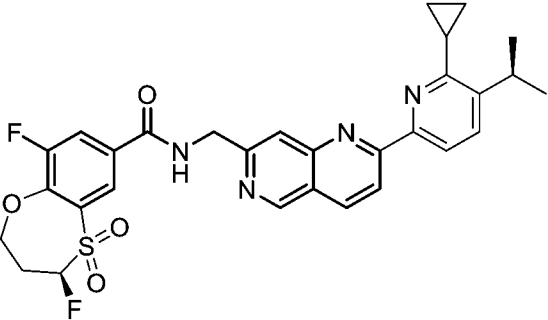
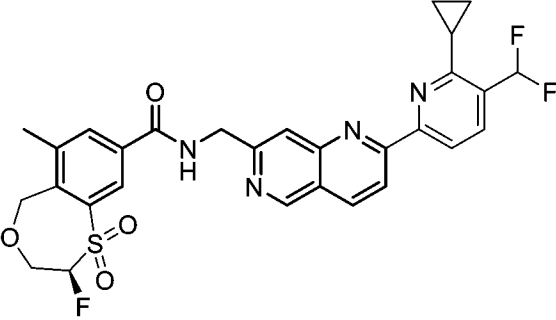
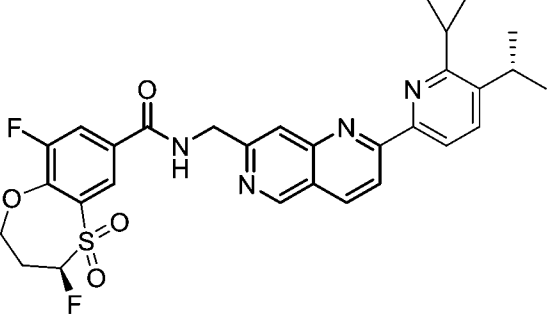
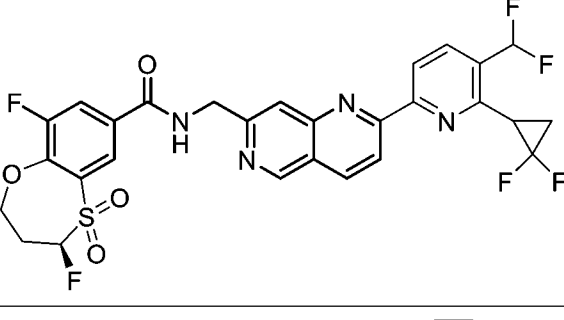
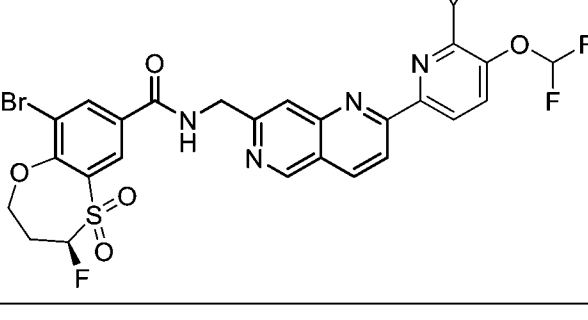
371	
372	
373	
374	
375	

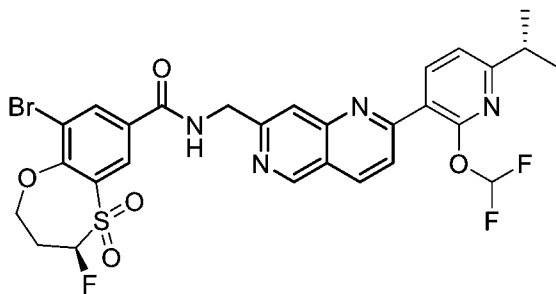
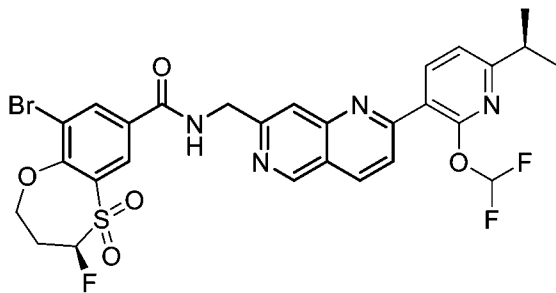
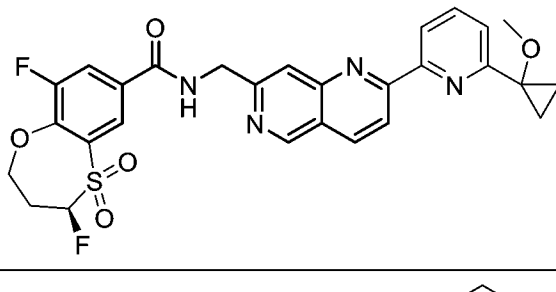
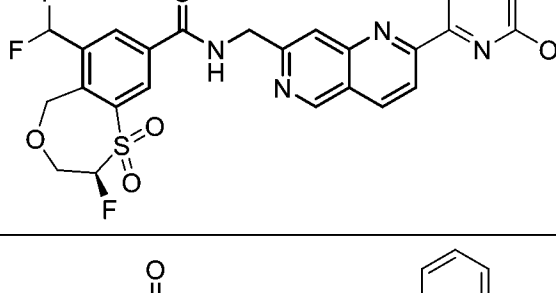
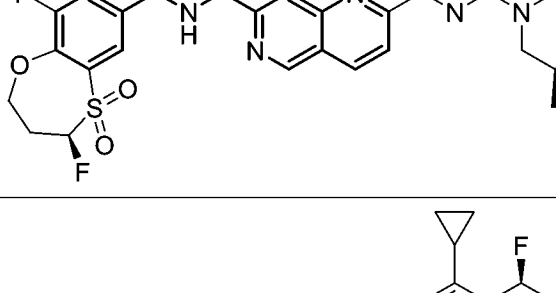
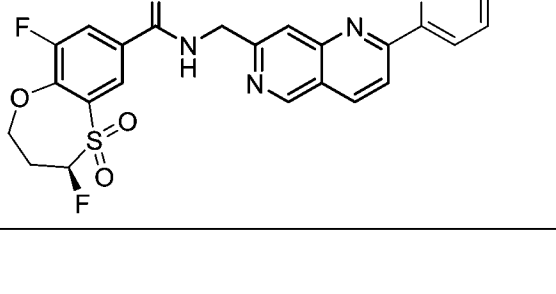
376	
377	
378	
379	
380	

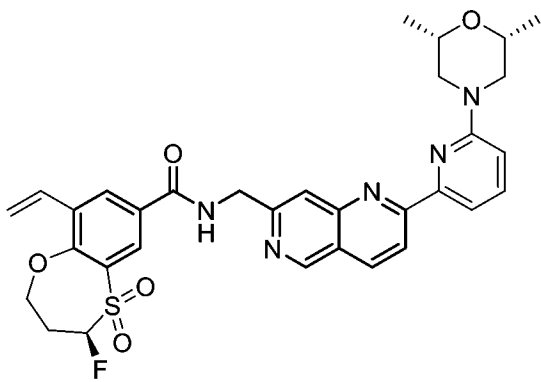
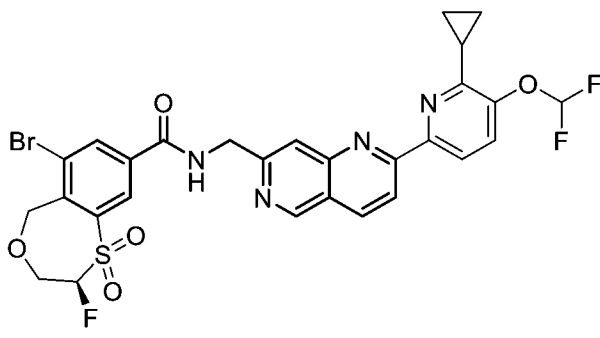
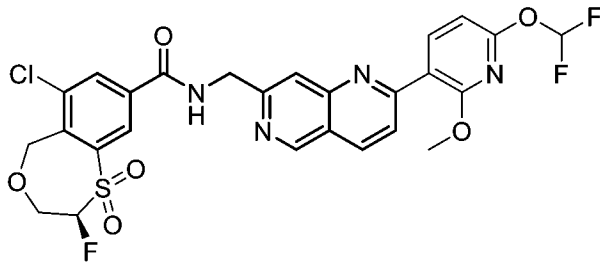
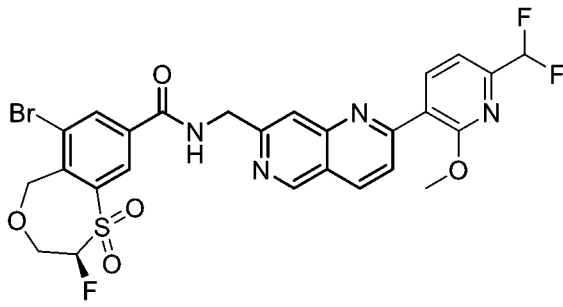
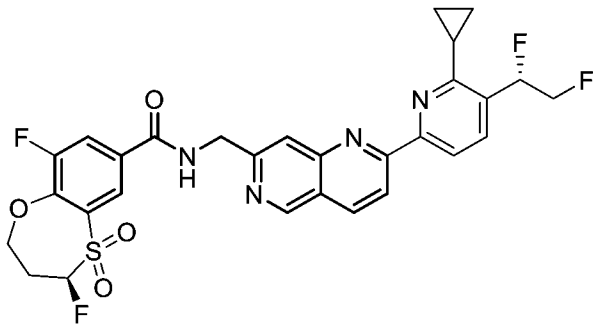
381	
382	
383	
384	
385	

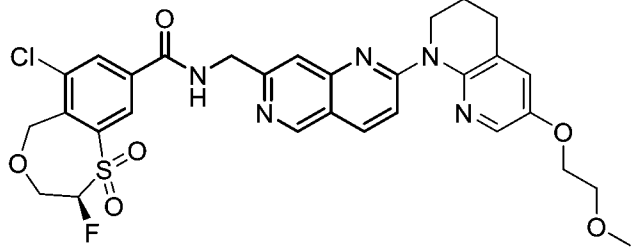
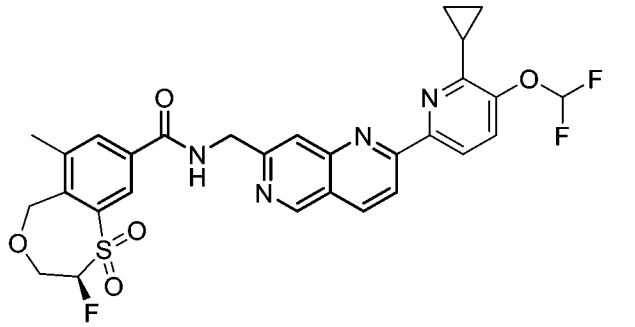
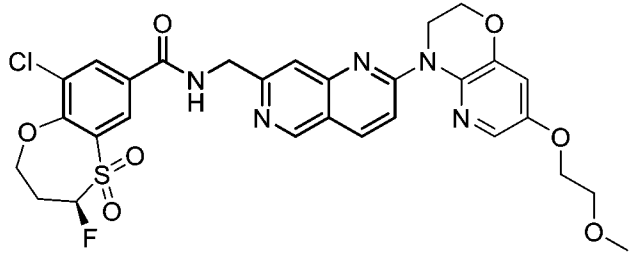
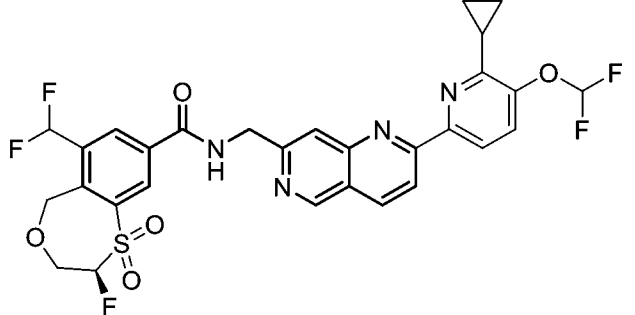
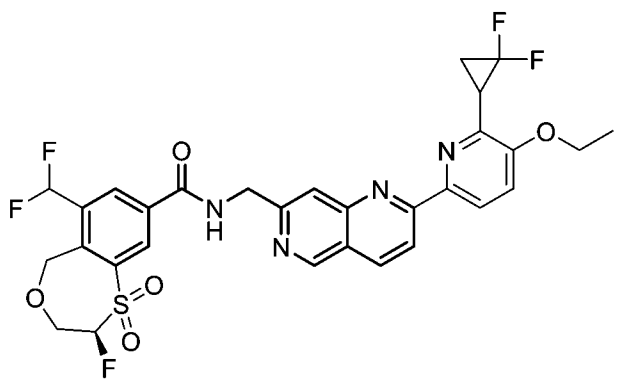
386	
387	
388	
389	
390	

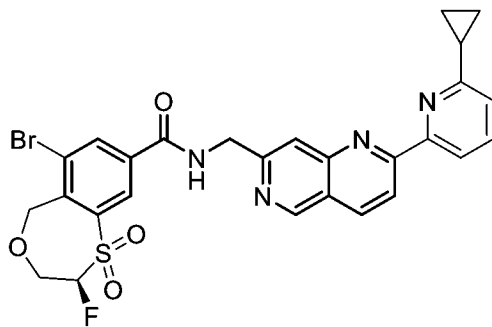
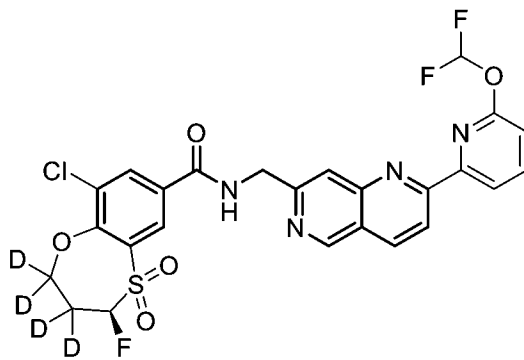
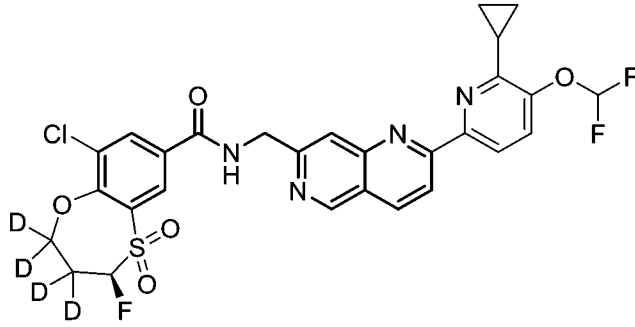
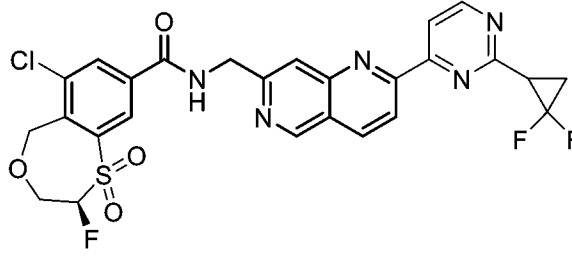
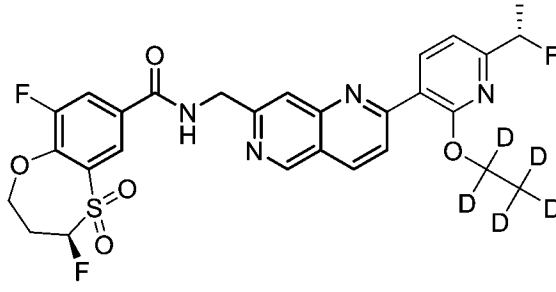
391	
392	
393	
394	
395	

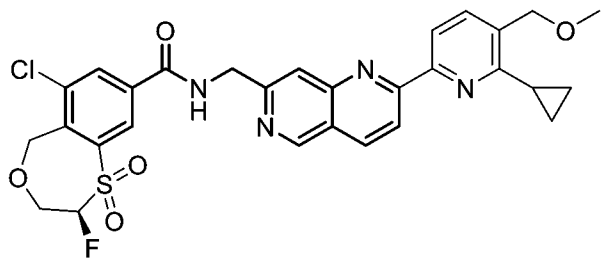
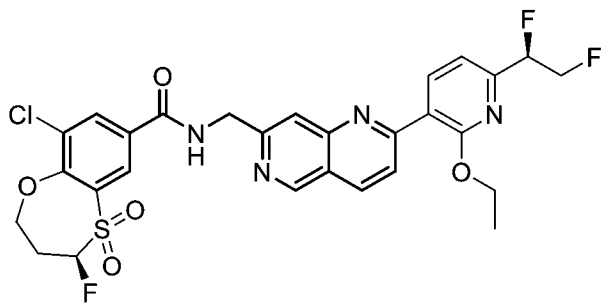
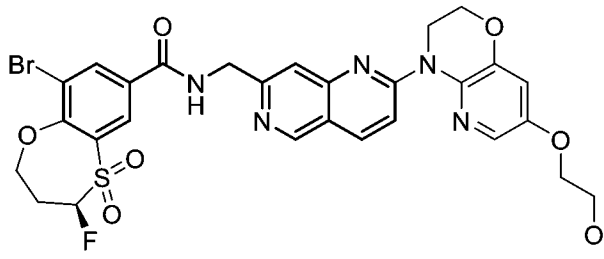
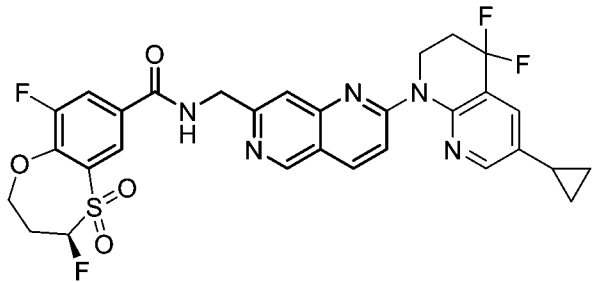
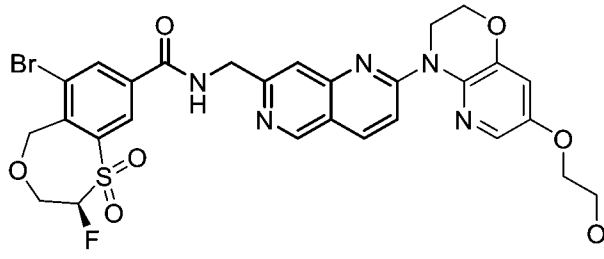
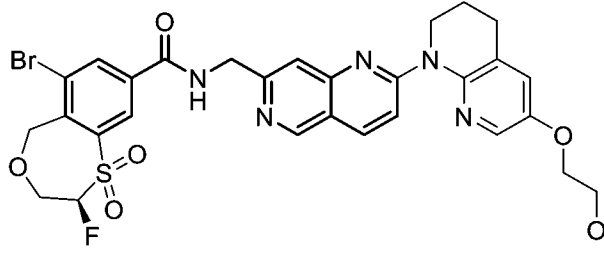
396	
397	
398	
399	
400	

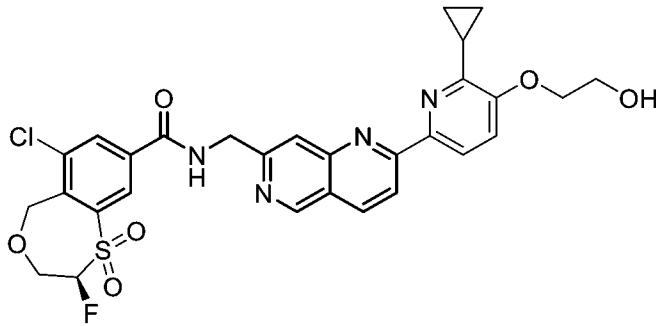
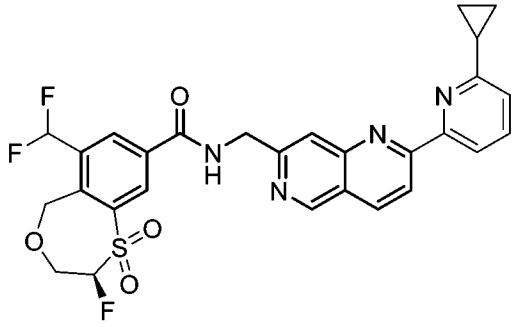
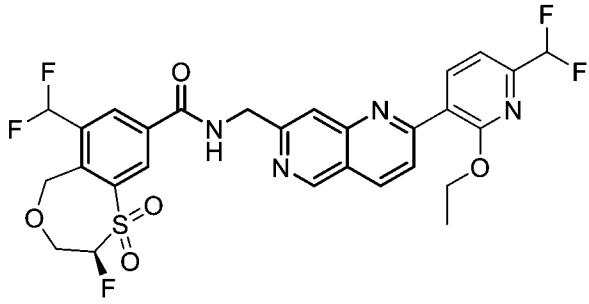
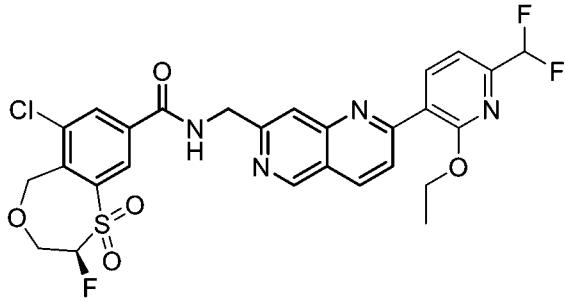
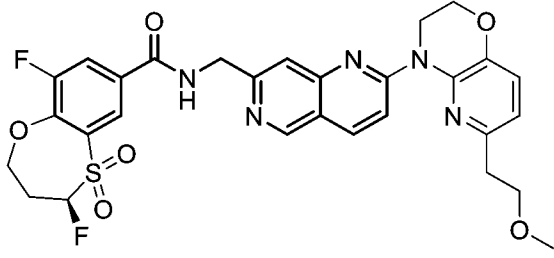
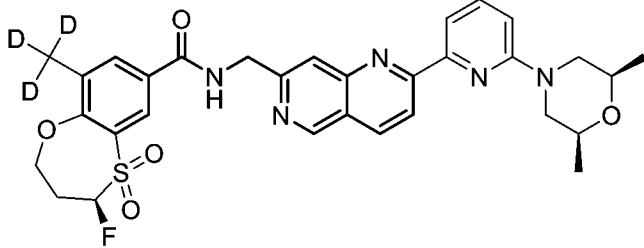
401	
402	
403	
404	
405	
406	

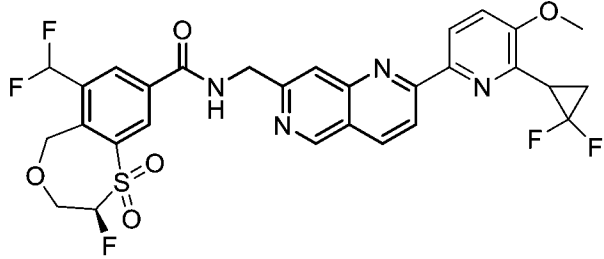
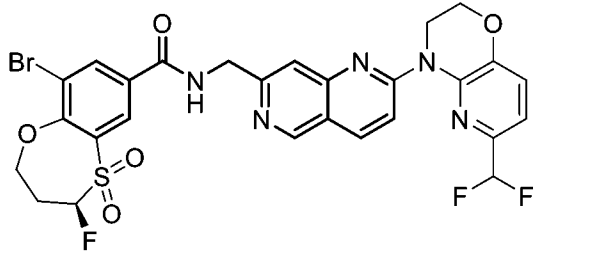
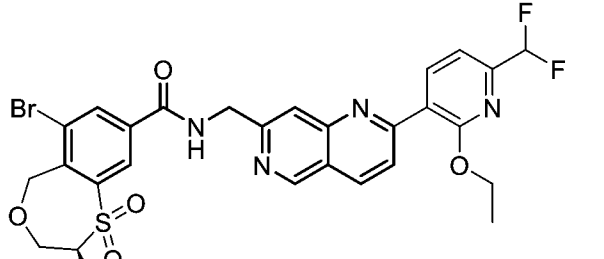
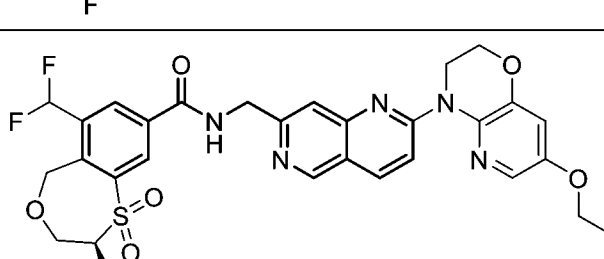
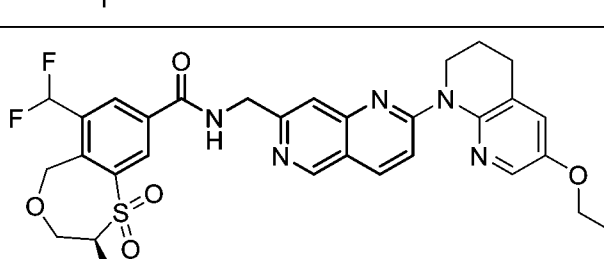
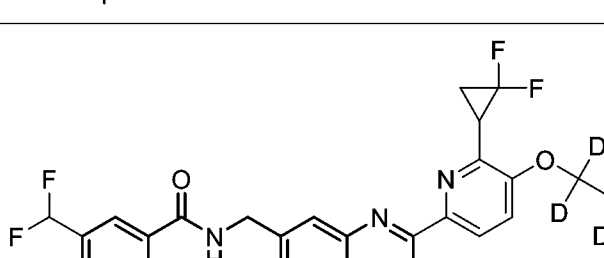
407	
408	
409	
410	
411	

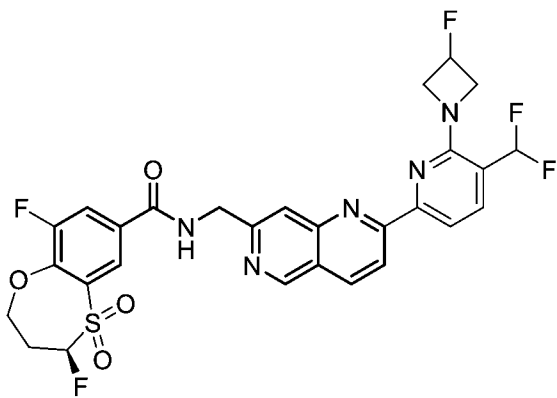
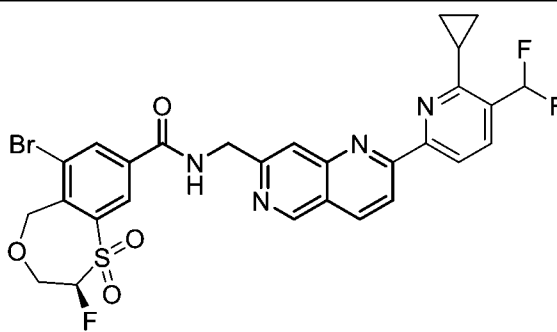
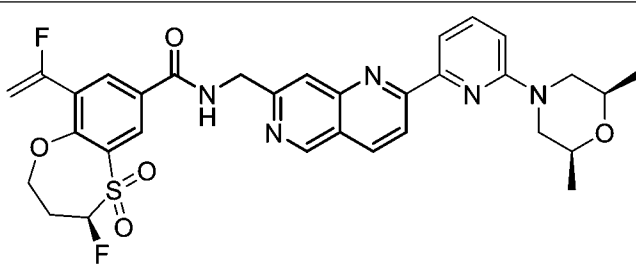
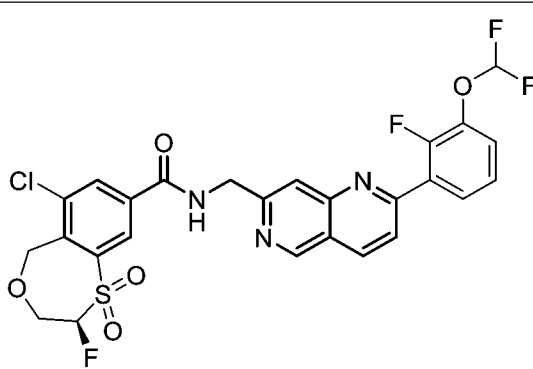
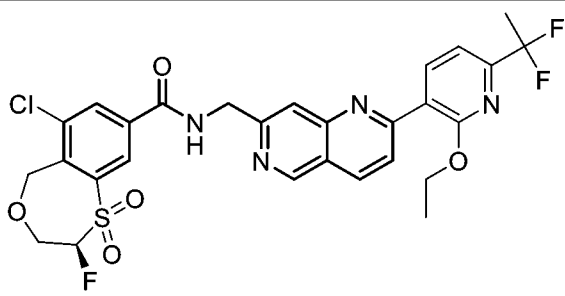
412	 <chem>COCCOc1cc2nc(NC3CCSC3c4cc(Cl)ccc4C(=O)NC5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N=C7C=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cnc2cc1</chem>
413	 <chem>COCCOc1cc2nc(NC3CCSC3c4cc(Cl)ccc4C(=O)NC5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N=C7C=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cnc2cc1</chem>
414	 <chem>COCCOc1cc2nc(NC3CCSC3c4cc(Cl)ccc4C(=O)NC5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N=C7C=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cnc2cc1</chem>
415	 <chem>COCCOc1cc2nc(NC3CCSC3c4cc(Cl)ccc4C(=O)NC5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N=C7C=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cnc2cc1</chem>
416	 <chem>COCCOc1cc2nc(NC3CCSC3c4cc(Cl)ccc4C(=O)NC5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N=C7C=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cnc2cc1</chem>

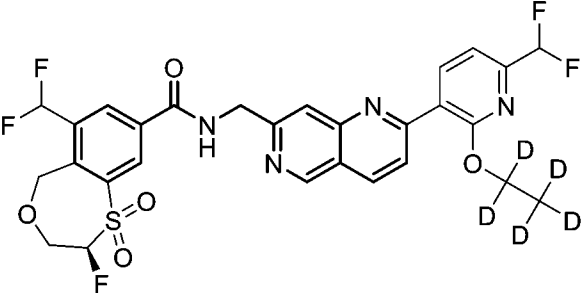
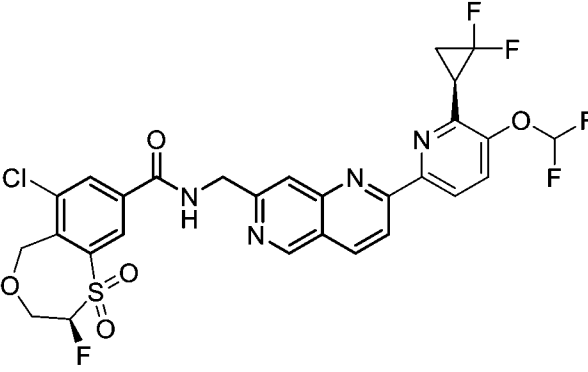
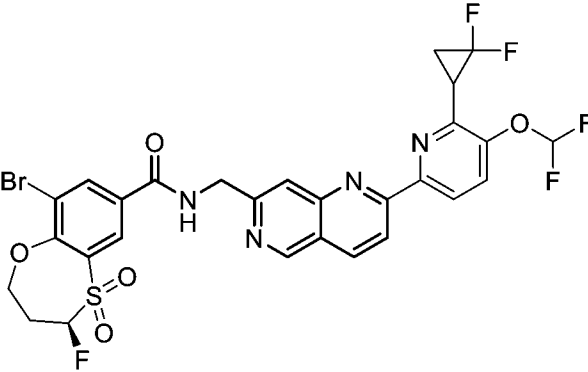
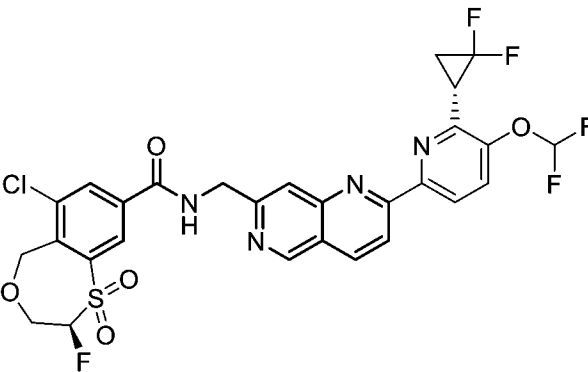
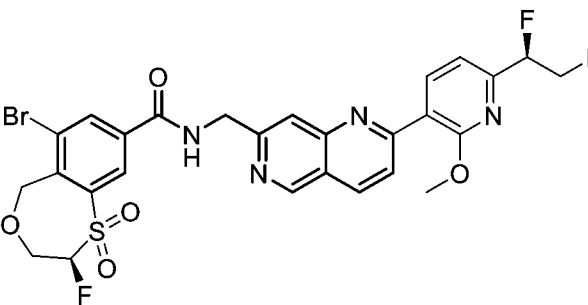
417	
418	
419	
420	
421	

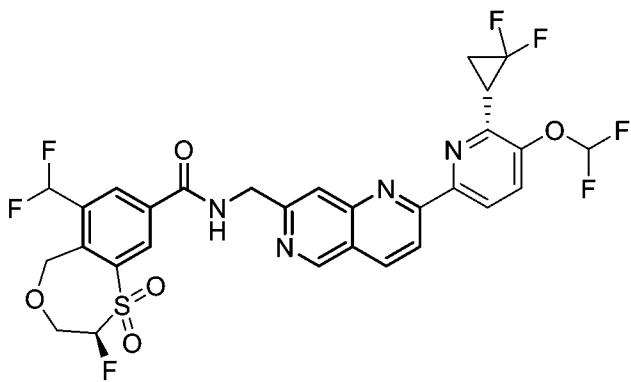
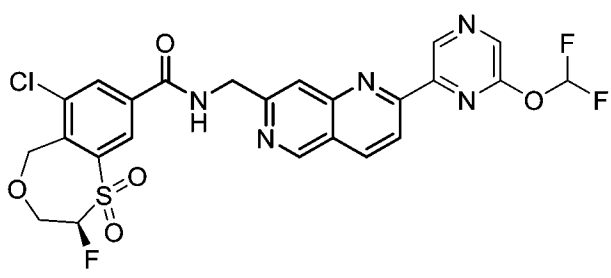
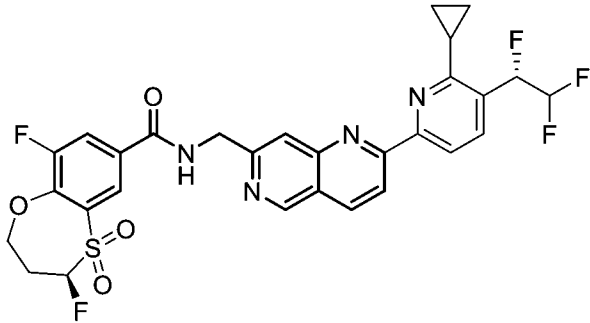
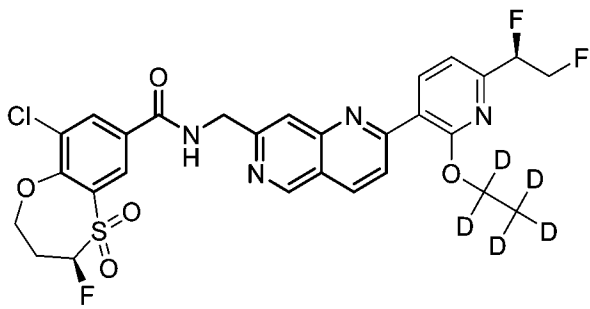
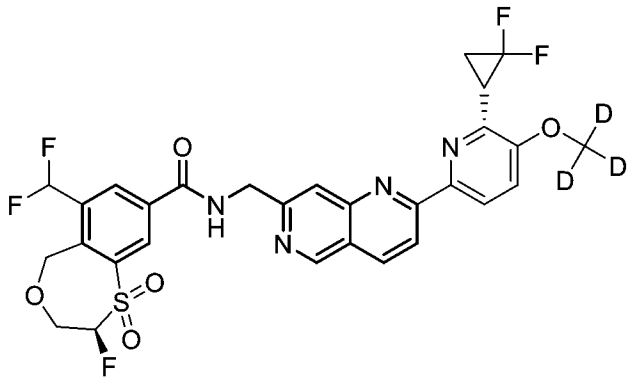
422	
423	
424	
425	
426	
427	

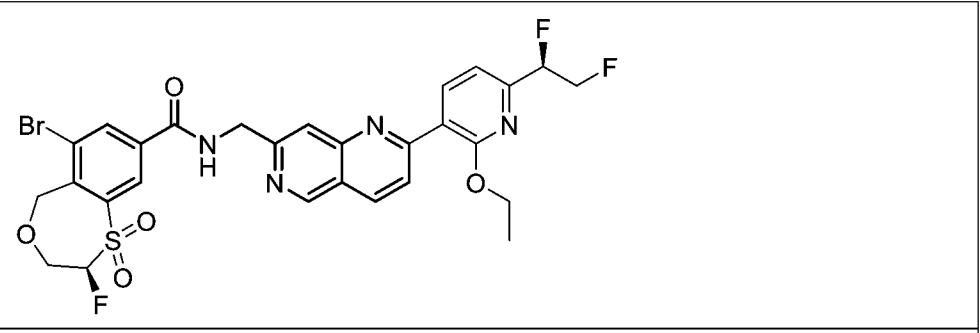
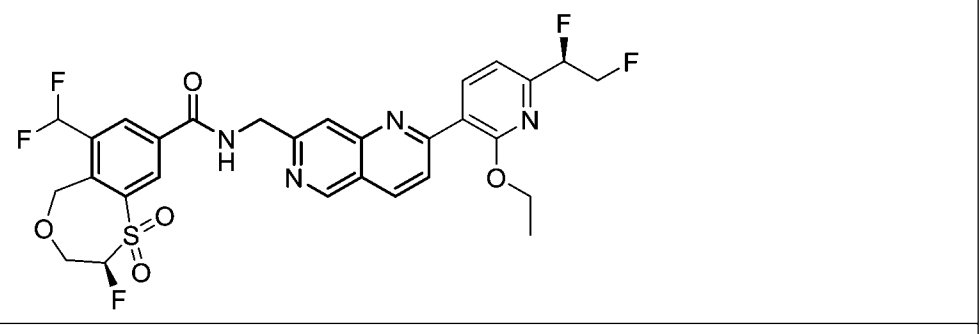
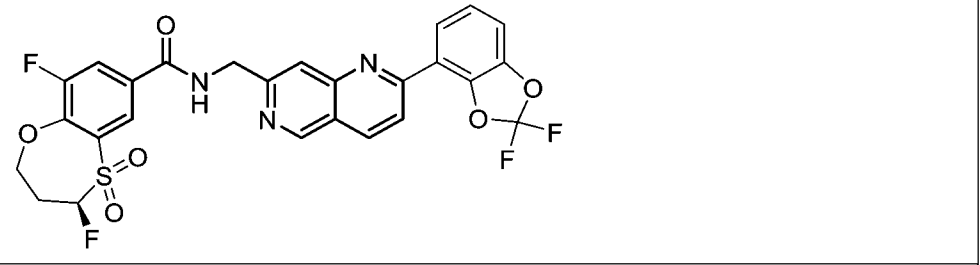
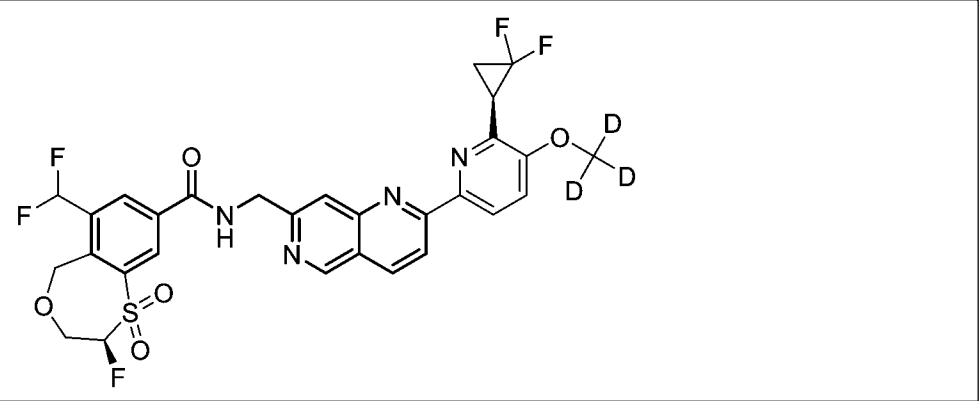
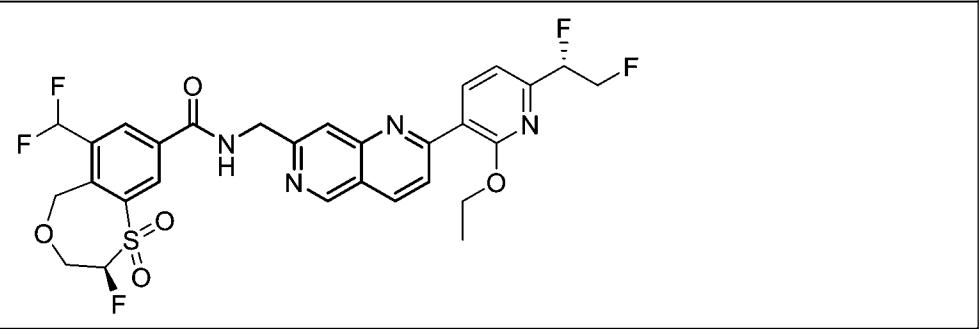
428	
429	
430	
431	
432	
433	

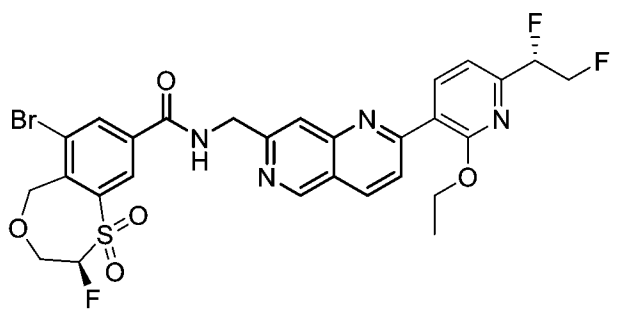
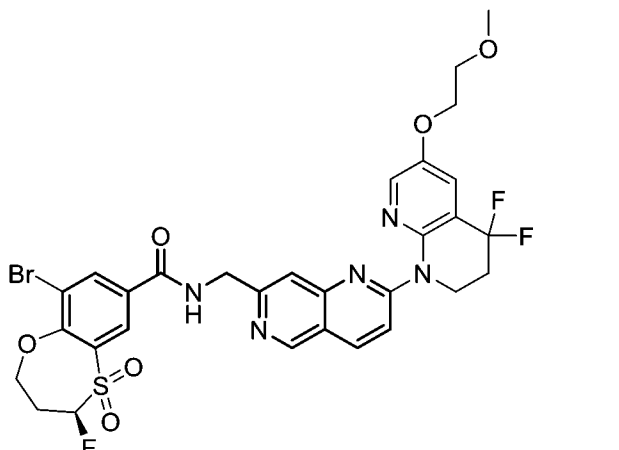
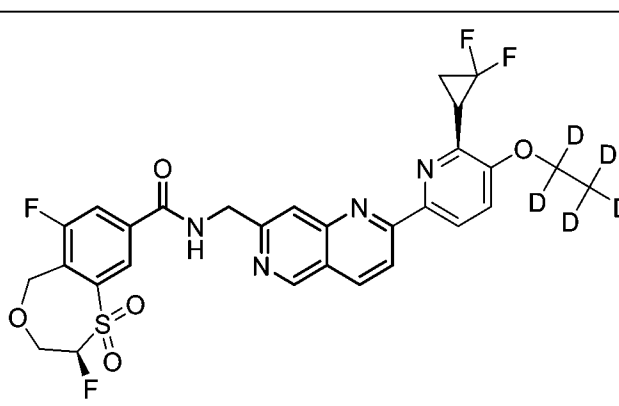
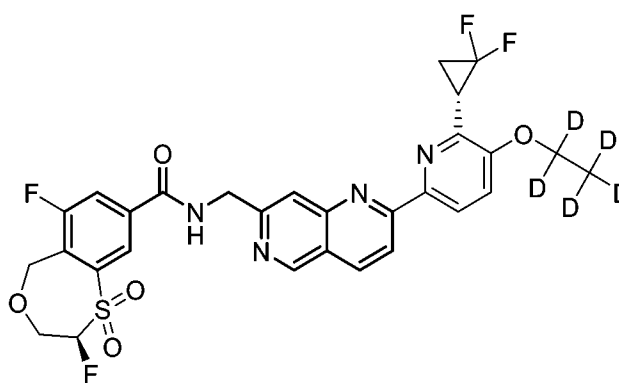
434	
435	
436	
437	
439	
440	

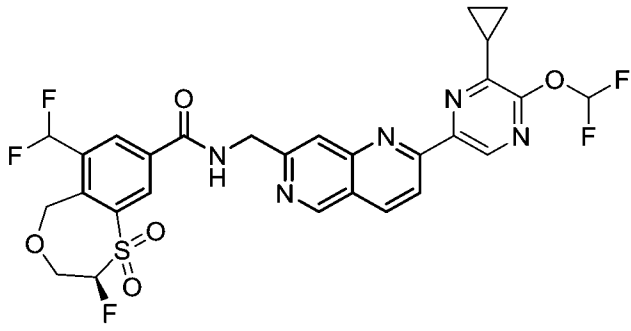
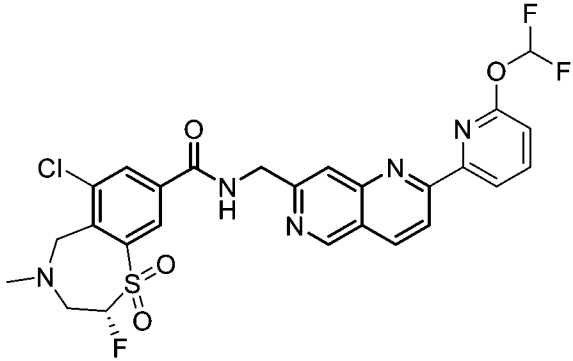
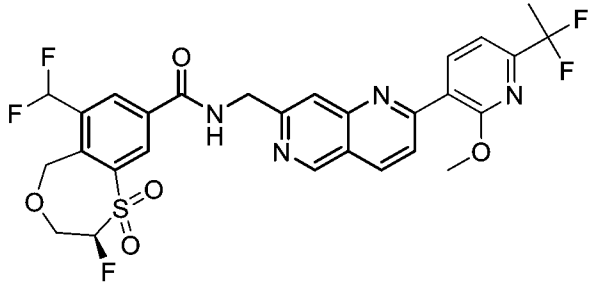
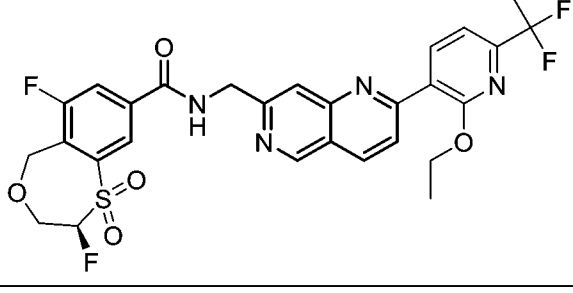
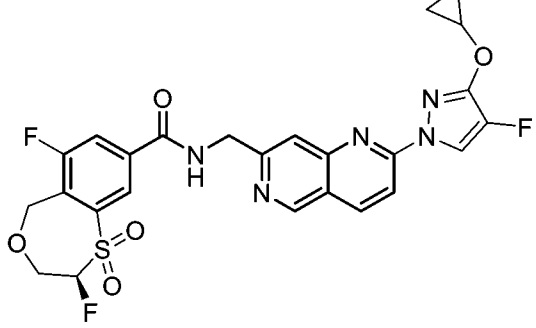
441	
442	
443	
444	
445	

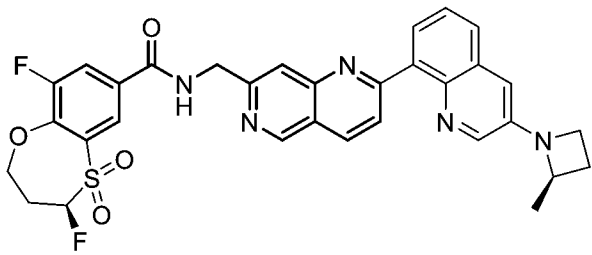
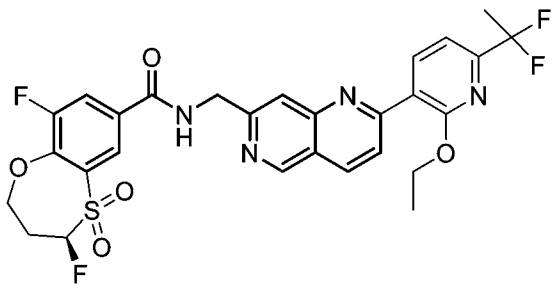
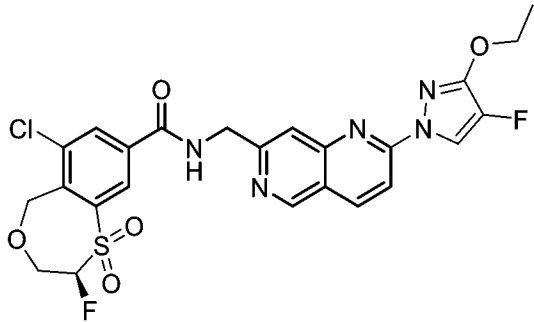
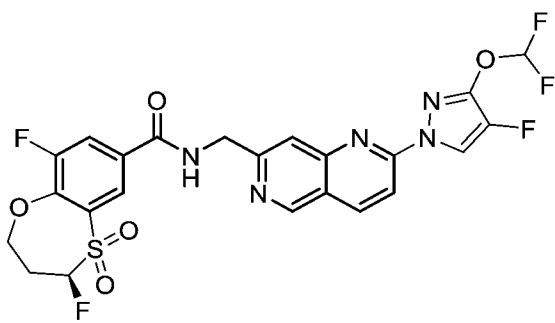
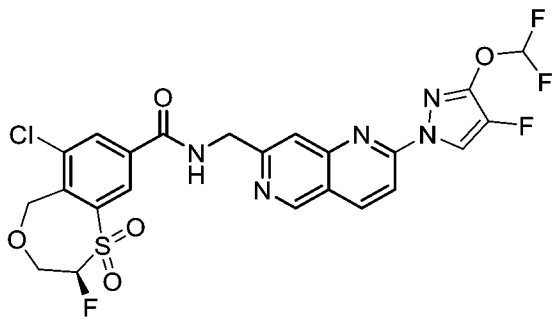
446	
447	
448	
449	
450	

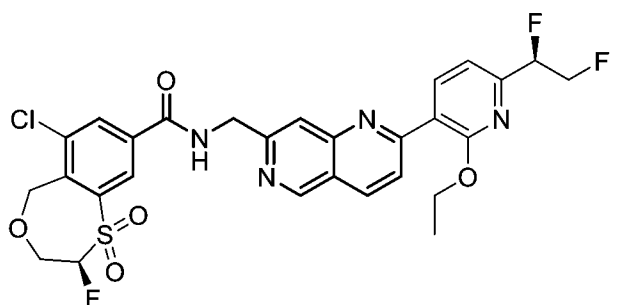
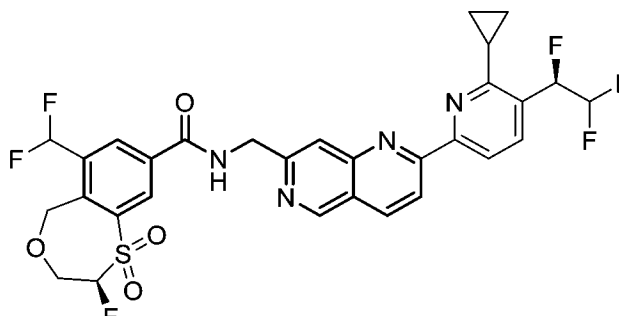
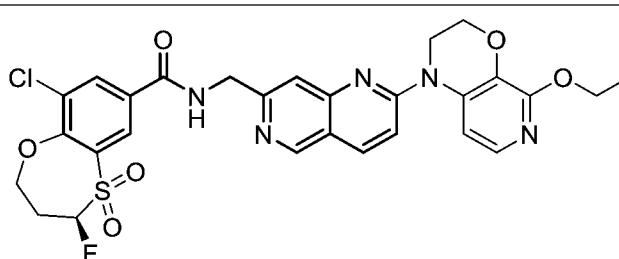
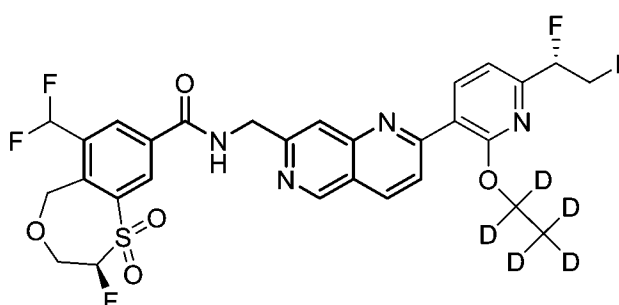
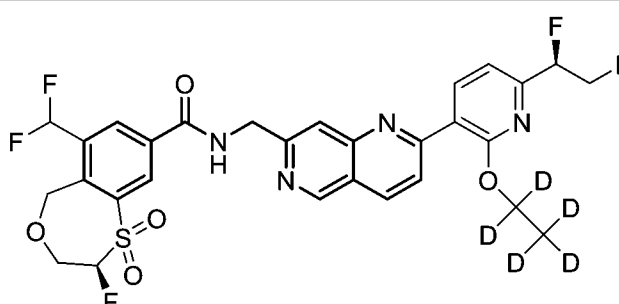
451	
452	
453	
454	
455	

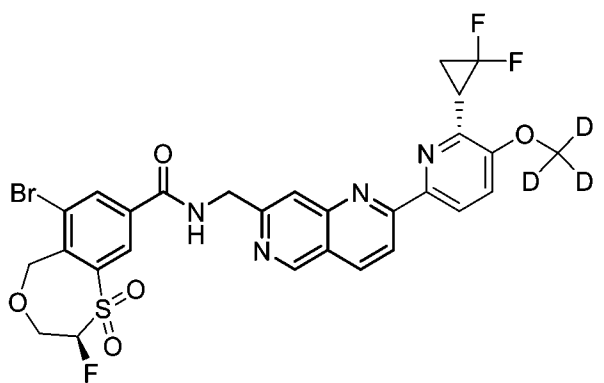
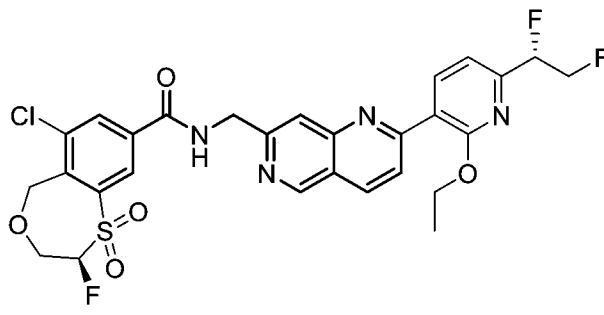
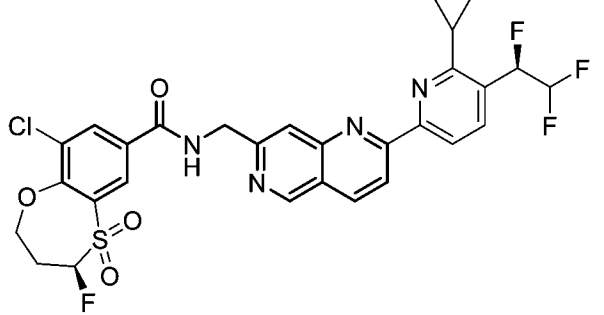
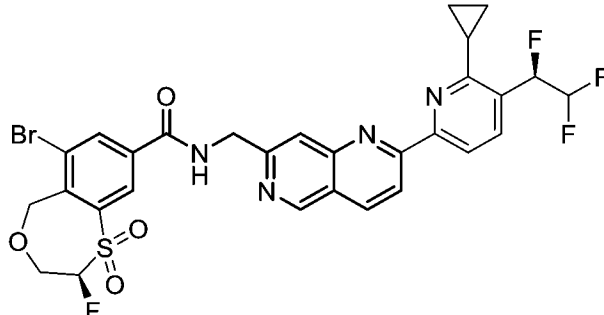
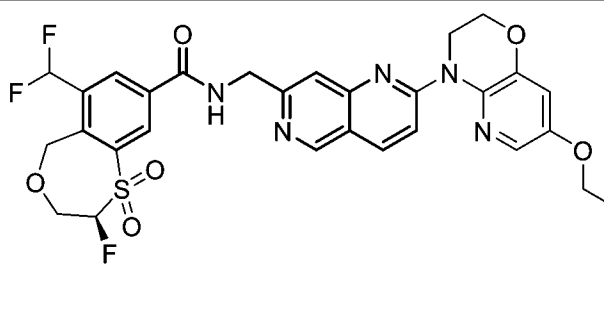
456	
457	
458	
459	
460	

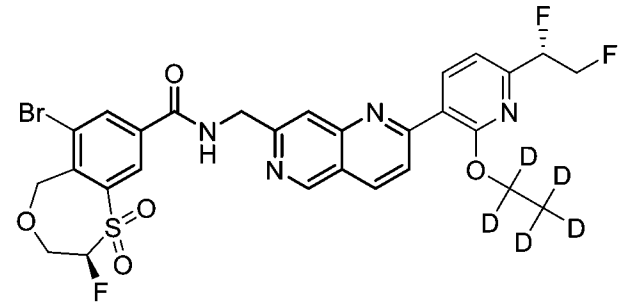
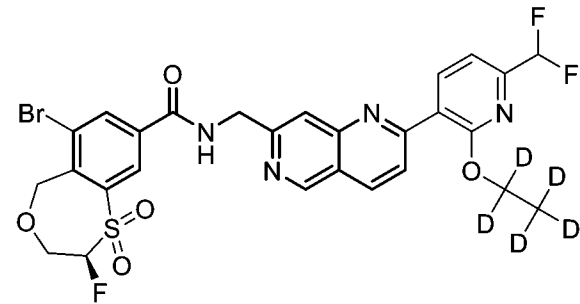
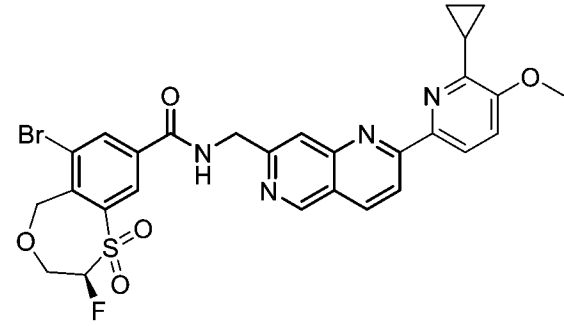
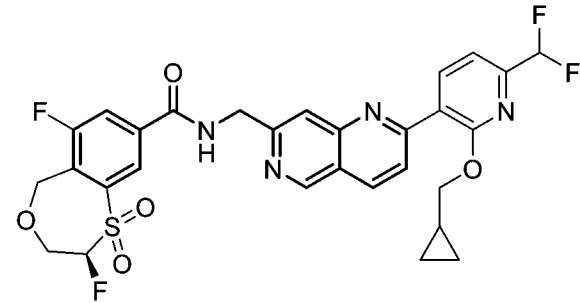
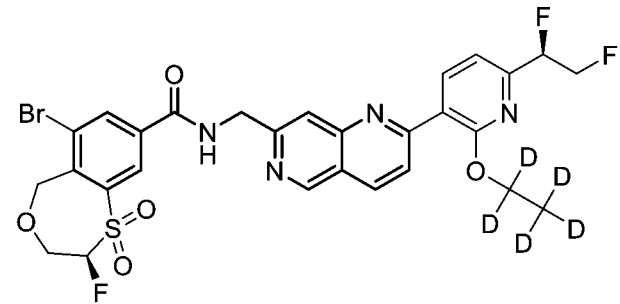
461	
462	
463	
464	

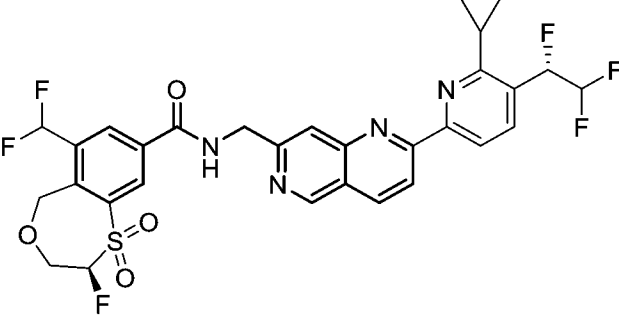
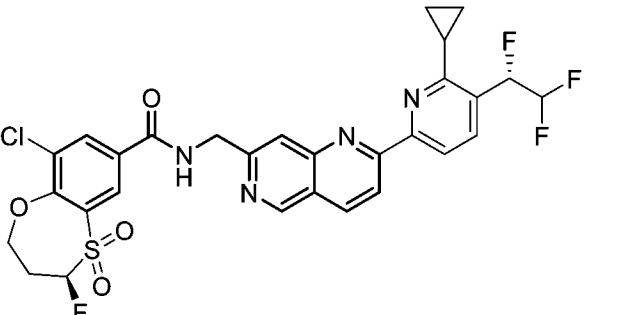
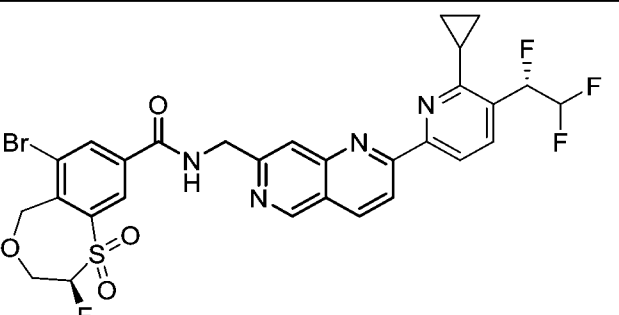
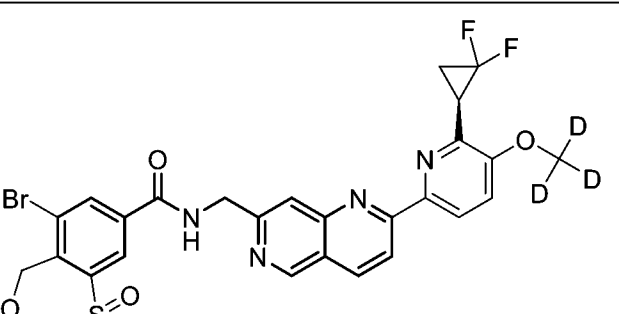
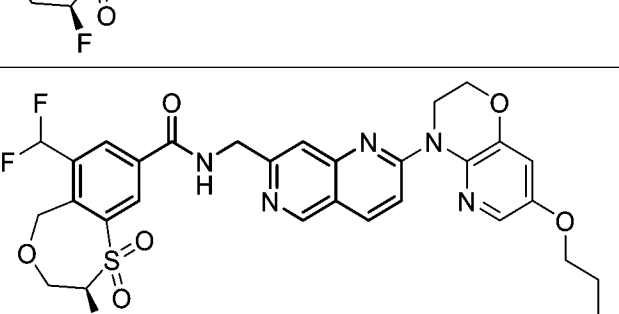
465	
466	
467	
468	
469	

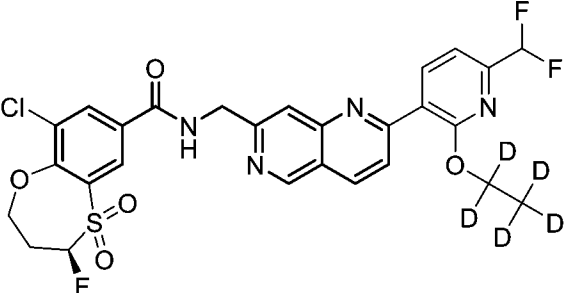
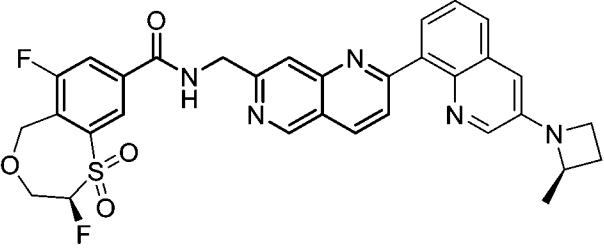
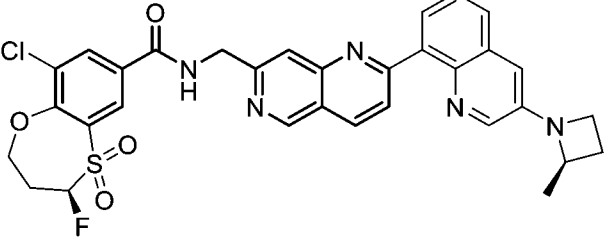
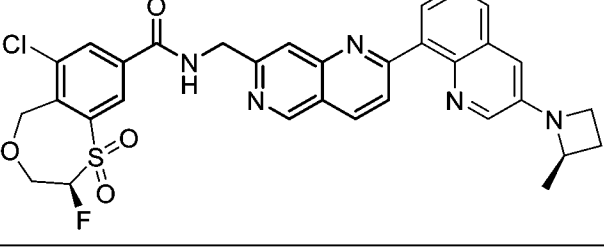
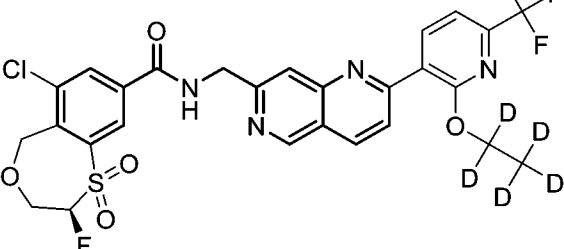
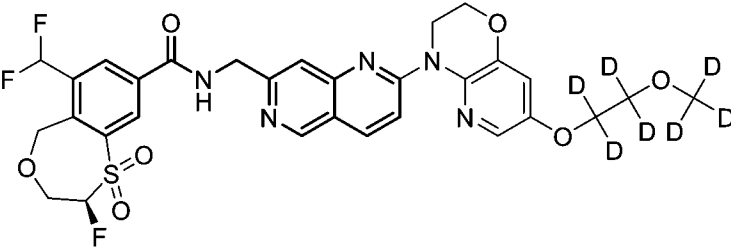
470	
471	
472	
473	
474	

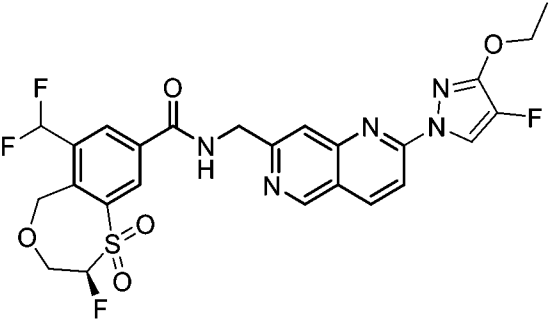
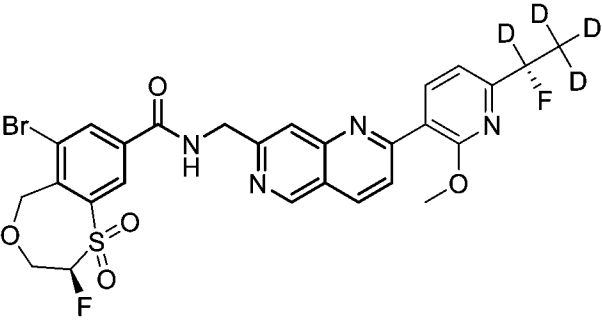
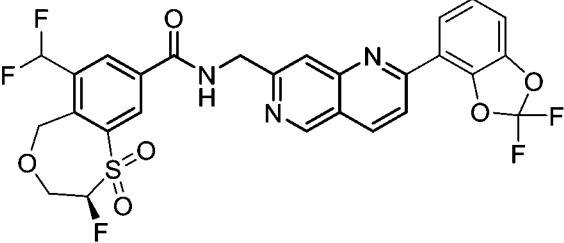
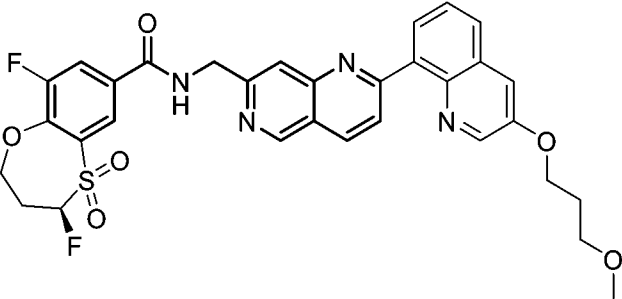
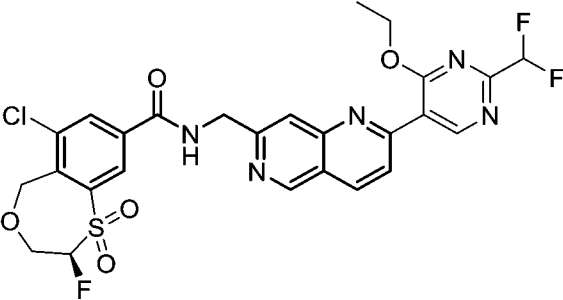
475	
476	
477	
478	
479	

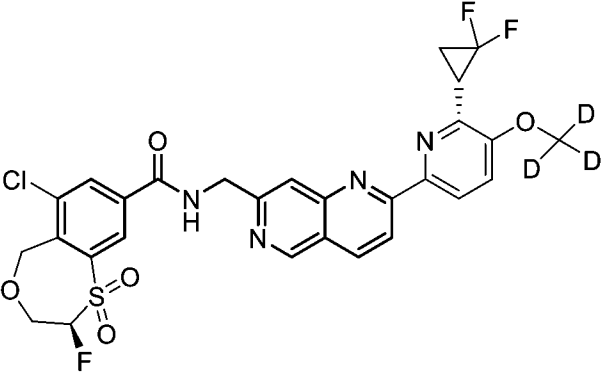
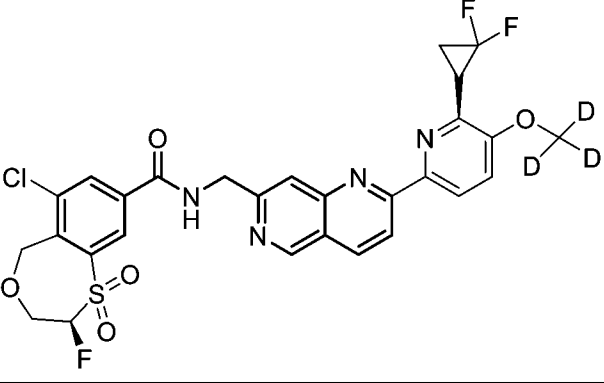
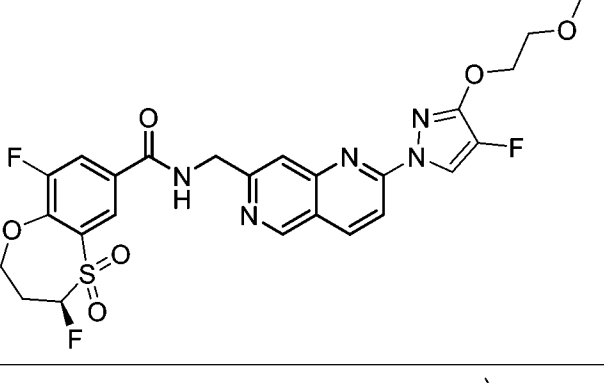
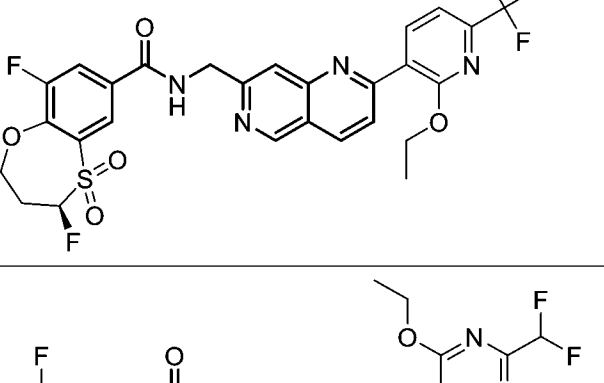
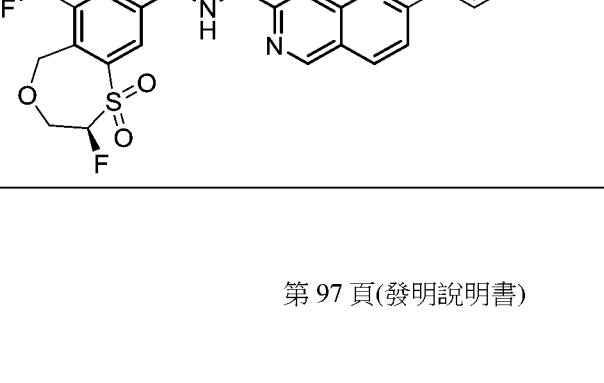
480	
481	
482	
483	
484	

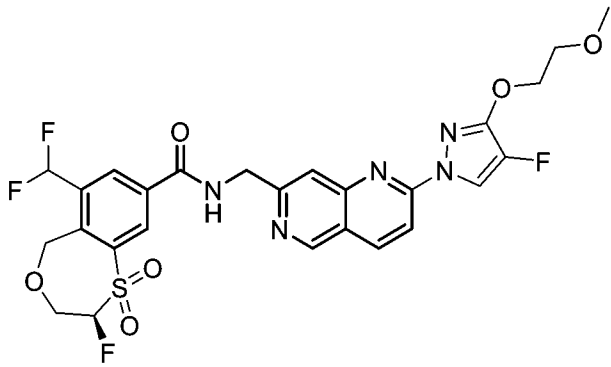
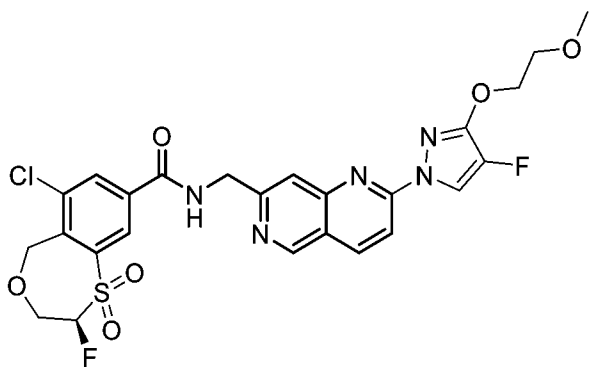
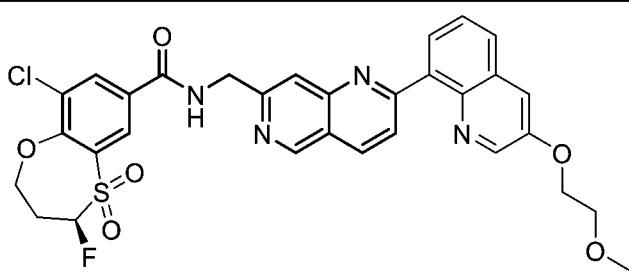
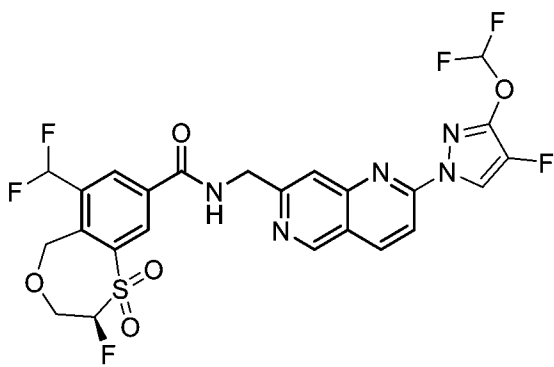
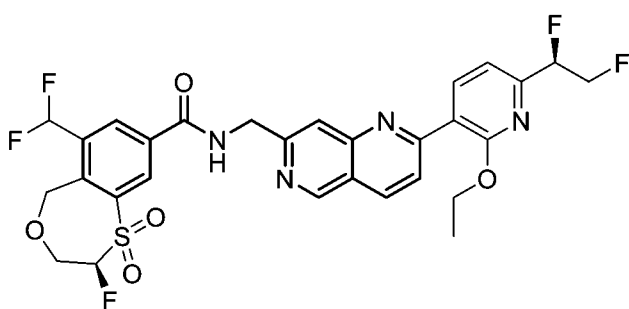
485	
486	
487	
488	
489	

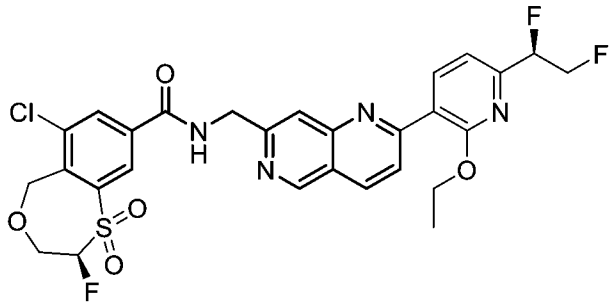
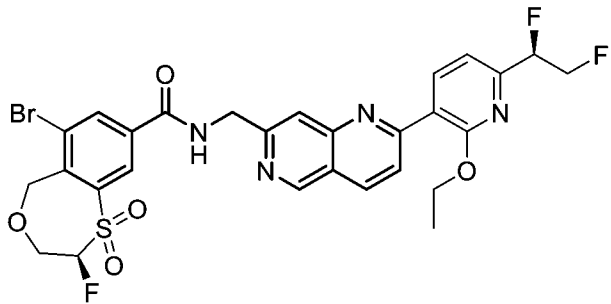
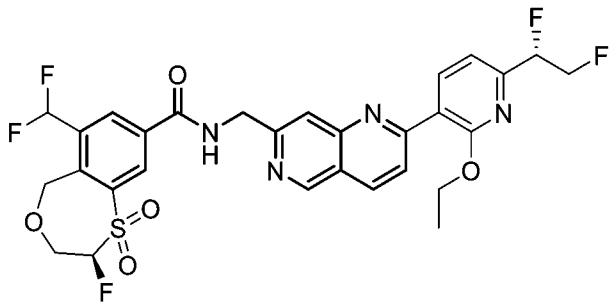
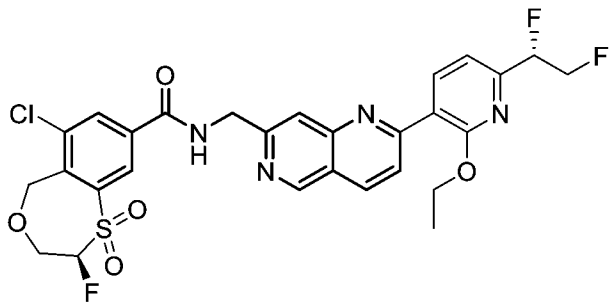
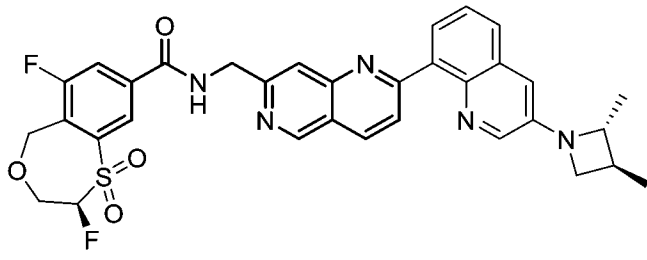
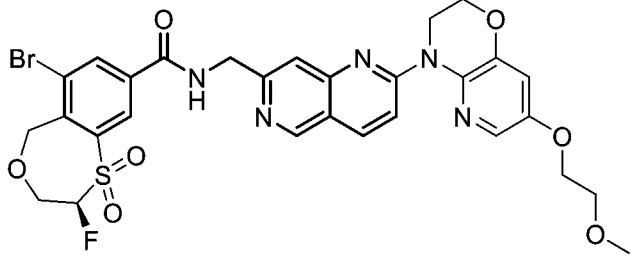
490	
491	
492	
493	
494	

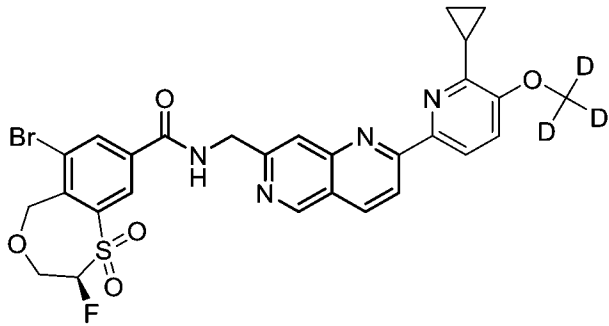
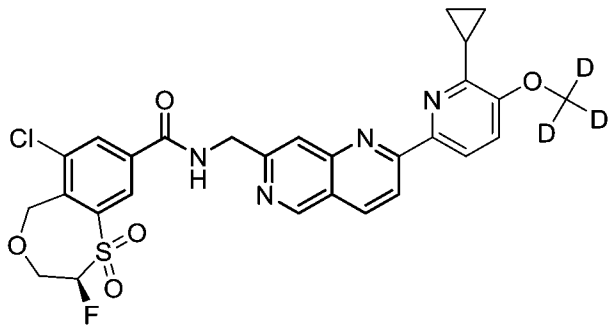
495	
496	
497	
498	
499	
500	

501	
502	
503	
504	
505	

506	
507	
508	
509	
510	

511	
512	
513	
514	
515	

516	
517	
518	
519	
520	
521	

522	
523	

【0057】 在一些實施例中，化合物具有至少5之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少7之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少10之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少15之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少20之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少25之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。在一些實施例中，該化合物具有至少30之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。

【0058】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種醫藥組合物，其包括上文化合物中之任一者及醫藥上可接受之賦形劑。

【0059】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種降低細胞中BAF複合物之活性之方法，該方法涉及使該細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。

【0060】 在一些實施例中，細胞係癌細胞。

【0061】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於有此需要之個體中治療BAF複合物相關疾患之方法，該方法涉及對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0062】 在一些實施例中，BAF複合物相關疾患係癌症。

【0063】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種抑制BRM之方法，該方法涉及使細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。在一些實施例中，該細胞係癌細胞。

【0064】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種抑制BRG1之方法，該方法涉及使細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。在一些實施例中，該細胞係癌細胞。

【0065】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種抑制BRM及BRG1之方法，該方法涉及使細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。在一些實施例中，該細胞係癌細胞。

【0066】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於有此需要之個體中治療與BRG1功能喪失突變相關之疾患之方法，該方法涉及對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0067】 在一些實施例中，與BRG1功能喪失突變相關之疾患係癌症。在其他實施例中，確定該個體患有BRG1功能喪失疾患，例如，確定患有BRG1功能喪失癌症(例如，已確定該癌症包括喪失BRG1功能之癌細胞)。

【0068】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於細胞中誘導細胞凋亡之方法，該方法涉及使該細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。在一些實施例中，該細胞係癌細胞。

【0069】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於有此需要之個體中治療癌症之方法，該方法包括對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0070】 在前述方法之任一者之一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌、食管胃癌、胰臟癌、肝膽管癌、軟組織肉瘤、卵巢癌、頭頸癌、腎細胞癌、骨癌、非何傑金氏(non-Hodgkin)淋巴瘤、小細胞肺癌、前列腺癌、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、胃腸神經內分泌腫瘤、子宮肉瘤、胃腸道間質瘤、CNS癌症、胸腺腫瘤、腎上腺皮質癌、闌尾癌、小腸癌或陰莖癌。

【0071】 在前述方法之任一者之一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌或陰莖癌。

【0072】 在前述方法之任一者之一些實施例中，癌症係耐藥性癌症或對先前療法(例如，維羅非尼(vemurafenib)、達卡巴嗪(dacarbazine)、CTLA4抑制劑、PD1抑制劑、干擾素療法、BRAF抑制劑、MEK抑制劑、放射療法、替莫唑胺(temozolimide)、伊立替康(irinotecan)、CAR-T療法、赫賽汀(herceptin)、帕捷特(perjeta)、他莫昔芬(tamoxifen)、希羅達(xeloda)、多西紫杉醇(docetaxol)、鉑藥劑(諸如卡鉑(carboplatin))、紫杉烷類(諸如紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel))、ALK抑制劑、MET抑制劑、力比泰(alimta)、白蛋白結合型紫杉醇(abraxane)、Adriamycin®、吉西他濱(gemcitabine)、安維汀(avastin)、海樂衛

(halaven)、來那替尼(neratinib)、PARP抑制劑、ARN810、mTOR抑制劑、托泊替康(topotecan)、健擇(gemzar)、VEGFR2抑制劑、葉酸受體拮抗劑、登賽珠單抗(demcizumab)、康普瑞汀(fosbretabulin)或PDL1抑制劑)已無反應。

【0073】 在前述方法之任一者之一些實施例中，癌症具有或已確定具有BRG1突變。在前述方法之任一者之一些實施例中，該等BRG1突變為純合的。在前述方法之任一者之一些實施例中，該癌症不具有或已確定不具有表皮生長因子受體(EGFR)突變。在前述方法之任一者之一些實施例中，該癌症不具有或已確定不具有間變性淋巴瘤激酶(ALK)驅動突變。在前述方法之任一者之一些實施例中，該癌症具有或已確定具有KRAS突變。在前述方法之任一者之一些實施例中，該BRG1突變係於蛋白質之ATP酶催化域中。在前述方法之任一者之一些實施例中，該BRG1突變係於BRG1之C末端處之缺失。

【0074】 在另一態樣中，本發明提供一種於有此需要之個體中治療與BAF相關之疾患(例如，癌症或病毒感染)之方法。此方法包括使細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥上可接受之鹽或前述醫藥組合物中之任一者接觸。在一些實施例中，該疾患係病毒感染，其係以下病毒之感染：反轉錄病毒科(Retroviridae family)，諸如慢病毒(lentivirus) (例如，人類免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)及δ反轉錄病毒(deltaretrovirus) (例如，人類T細胞白血病毒I (human T cell leukemia virus I, HTLV-I)、人類T細胞白血病毒II (human T cell leukemia virus II, HTLV-II))、嗜肝DNA病毒科(Hepadnaviridae family) (例如，B型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV))、黃病毒科(Flaviviridae

family) (例如，C型肝炎病毒(hepatitis C virus，HCV))、腺病毒科(Adenoviridae family) (例如，人類腺病毒(Human Adenovirus))、疱疹病毒科(Herpesviridae family) (例如，人類巨細胞病毒(Human cytomegalovirus，HCMV)、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein-Barr virus)、單純疱疹病毒1 (herpes simplex virus 1，HSV-1)、單純疱疹病毒2 (herpes simplex virus 2，HSV-2)、人類疱疹病毒6 (human herpesvirus 6，HHV-6)、疱疹病毒K* (Herpesvirus K*)、CMV、水痘帶狀疱疹病毒(varicella-zoster virus))、乳頭瘤病毒科(Papillomaviridae family) (例如，人類乳頭瘤病毒(Human Papillomavirus) (HPV、HPV E1))、細小病毒科(Parvoviridae family) (例如，細小病毒B19 (Parvovirus B19))、多瘤病毒科(Polyomaviridae family) (例如，JC病毒及BK病毒)、副黏病毒科(Paramyxoviridae family) (例如，麻疹病毒(Measles virus))、披膜病毒科(Togaviridae family) (例如，風疹病毒(Rubella virus))。在一些實施例中，該疾患係科芬西裡斯症候群(Coffin Siris)、神經纖維瘤病(例如，NF-1、NF-2或神經鞘瘤病)或多發性腦膜瘤。

【0075】 在另一態樣中，本發明提供一種用於在有此需要之個體中治療病毒感染之方法。此方法包括對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥上可接受之鹽或前述醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，該病毒感染係以下病毒之感染：反轉錄病毒科，諸如慢病毒(例如，人類免疫缺陷病毒(HIV)及 δ 反轉錄病毒(例如，人類T細胞白血病病毒I (HTLV-I)、人類T細胞白血病病毒II (HTLV-II))、嗜肝DNA病毒科(例如，B型肝炎病毒(HBV))、黃病毒科(例如，C型肝炎病毒(HCV))、腺病毒科(例如，人類腺病毒)、疱疹病毒科(例如，人類巨細胞病毒(HCMV)、

艾司坦氏-巴爾氏病毒、單純皰疹病毒1 (HSV-1)、單純皰疹病毒2 (HSV-2)、人類皰疹病毒6 (HHV-6)、皰疹病毒K*、CMV、水痘帶狀皰疹病毒)、乳頭瘤病毒科(例如，人類乳頭瘤病毒(HPV、HPV E1))、細小病毒科(例如，細小病毒B19)、多瘤病毒科(例如，JC病毒及BK病毒)、副黏病毒科(例如，麻疹病毒)或披膜病毒科(例如，風疹病毒)。

【0076】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於有此需要之個體中治療黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液癌症之方法，該方法包括對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0077】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種於有此需要之個體中減少黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液癌症之腫瘤生長，該方法包括對該個體投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0078】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種抑制個體中黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液癌症之轉移性進展之方法，該方法包括投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0079】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種抑制個體中黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液癌症之轉移性定殖之方法，該方法包括投與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物。

【0080】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種降低黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液癌細胞中BRG1及/或BRM之含量及/或活性之方法，該方法包括使該細胞與有效量之前述化合物中之任一者或其醫藥組合物接觸。

【0081】 在上文態樣之任一者之一些實施例中，黑色素瘤、前列腺

癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌或血液細胞係於個體中。

【0082】 在上文態樣之任一者之一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRG1之含量及/或活性降低至少5%（例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%）。在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRG1之含量及/或活性降低至少50%（例如，55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%）。在一些實施例中，有效量之化合物將BRG1之含量及/或活性降低至少90%（例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%）。

【0083】 在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRG1之含量及/或活性降低至少5%（例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%），歷時至少12小時（例如，14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、30小時、36小時、48小時、72小時或更久）。在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRG1之含量及/或活性降低至少5%（例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%），歷時至少4天（例如，5天、6天、7天、14天、28天或更久）。

【0084】 在上文態樣之任一者之一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRM之含量及/或活性降低至少5%（例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、

60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)。在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRM之含量及/或活性降低至少50% (例如，55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)。在一些實施例中，有效量之化合物將BRM之含量及/或活性降低至少90% (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)。

【0085】 在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRM之含量及/或活性降低至少5% (例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)，歷時至少12小時(例如，14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、30小時、36小時、48小時、72小時或更久)。在一些實施例中，相較於參考，有效量之化合物將BRM之含量及/或活性降低至少5% (例如，6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)，歷時至少4天(例如，5天、6天、7天、14天、28天或更久)。

【0086】 在一些實施例中，個體患有癌症。在一些實施例中，該癌症表現BRG1及/或BRM蛋白及/或細胞或個體已鑑定為表現BRG1及/或BRM。在一些實施例中，該癌症表現BRG1蛋白及/或細胞或個體已鑑定為表現BRG1。在一些實施例中，該癌症表現BRM蛋白及/或細胞或個體已鑑定為表現BRM。在一些實施例中，該癌症係黑色素瘤(例如，葡萄膜黑色素瘤、黏膜黑色素瘤或皮膚黑色素瘤)。在一些實施例中，該癌症係前列腺癌。在一些實施例中，該癌症係血液癌症，例如，多發性骨髓瘤、大細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症

候群、免疫球蛋白A λ 骨髓瘤、瀰漫性混合組織細胞性及淋巴球性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病(例如，T細胞急性淋巴母細胞白血病或B細胞急性淋巴母細胞白血病)、瀰漫性大細胞淋巴瘤或非何傑金氏淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症係乳癌(例如，ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、三陽性乳癌或三陰性乳癌)。在一些實施例中，該癌症係骨癌(例如，尤文氏肉瘤)。在一些實施例中，該癌症係腎細胞癌(例如，小眼畸形轉錄因子(MITF)家族易位腎細胞癌(tRCC))。在一些實施例中，該癌症係轉移性的(例如，該癌症已擴散至肝)。該轉移性癌症可包括顯示遷移細胞之遷移及/或入侵之細胞及/或包括顯示內皮細胞募集及/或血管生成之細胞。在其他實施例中，該遷移癌症係細胞遷移癌症。在又其他實施例中，該細胞遷移癌症係非轉移性細胞遷移癌症。該轉移性癌症可為經由接種腹膜、胸膜、心包或蛛網膜下腔之表面擴散之癌症。或者，該轉移性癌症可為經由淋巴系統擴散之癌症，或血液擴散之癌症。在一些實施例中，本發明之化合物之有效量係有效抑制該癌症轉移性定殖至肝之量。

【0087】 在一些實施例中，癌症攜載GNAQ中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載GNA11中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載PLCB4中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載CYSLTR2中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載BAP1中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載SF3B1中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載EIF1AX中之突變。在一些實施例中，該癌症攜載TFE3易位。在一些實施例中，該癌症攜載TFEB易位。在一些實施例中，該癌症攜載MITF易位。在一些實施例中，該癌症攜載EZH2突變。在一些實施例中，該癌症攜載SUZ12突變。在一些實施例中，該癌症攜載EED突變。

【0088】 在前述方法之任一者之一些實施例中，該方法進一步包括對個體投與抗癌療法(例如，化學治療劑或細胞毒性劑、免疫療法、手術、放射療法、熱療或雷射光凝，或其組合)或使細胞與該抗癌療法接觸。在一些實施例中，該抗癌療法係化學治療劑或細胞毒性劑，例如，抗代謝物、抗有絲分裂物、抗腫瘤抗生素、天冬醯胺特異性酶、雙膦酸鹽、抗腫瘤物、烷化劑、DNA修復酶抑制劑、組蛋白脫乙酰酶抑制劑、皮質類固醇、脫甲基劑、免疫調節物、傑納斯(janus)相關激酶抑制劑、磷酸肌醇3-激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑或酪氨酸激酶抑制劑，或其組合。

【0089】 在前述方法之任一者之一些實施例中，本發明之化合物係與用於治療葡萄膜黑色素瘤之另一抗癌療法(諸如手術、MEK抑制劑及/或PKC抑制劑)組合使用。例如，在一些實施例中，該方法進一步包括在投與本發明之化合物之前、之後或同時進行手術。在一些實施例中，該方法進一步包括在投與本發明之化合物之前、之後或同時投與MEK抑制劑及/或PKC抑制劑。

【0090】 在一些實施例中，抗癌療法及本發明之化合物係彼此於28天內及各以一起有效治療個體之量投與。

【0091】 在一些實施例中，個體或癌症已具有及/或已鑑定為具有BRG1功能喪失突變。

【0092】 在一些實施例中，癌症係對一或多種化學治療劑或細胞毒性劑耐藥(例如，已鑑定該癌症對化學治療劑或細胞毒性劑耐藥，諸如由基因標誌物，或很可能對化學治療劑或細胞毒性劑耐藥，諸如對化學治療劑或細胞毒性劑已無反應之癌症)。在一些實施例中，該癌症對一或多種化學治療劑或細胞毒性劑已無反應。在一些實施例中，該癌症係對達卡巴

噻、替莫唑胺(temozolomide)、順鉑(cisplatin)、蘇消安(treosulfan)、福莫司汀(fotemustine)、IMCgp100、CTLA-4抑制劑(例如，伊匹木單抗(ipilimumab))、PD-1抑制劑(例如，納武單抗(Nivolumab)或帕博利珠單抗(pembrolizumab))、PD-L1抑制劑(例如，阿替利珠單抗(atezolizumab)、阿維單抗(avelumab)或度伐利尤單抗(durvalumab))、絲裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑(例如，司美替尼(selumetinib)、比美替尼(binimetinib)或曲美替尼(tametinib))及/或蛋白激酶C (PKC)抑制劑(例如，索曲妥林(sotrastaurin)或IDE196)耐藥或已無反應。

【0093】 在一些實施例中，癌症係對用於治療葡萄膜黑色素瘤之先前投與之治療劑(諸如MEK抑制劑或PKC抑制劑)耐藥或無反應。例如，在一些實施例中，該癌症係對絲裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑(例如，司美替尼、比美替尼或曲美替尼)及/或蛋白激酶C (PKC)抑制劑(例如，索曲妥林或IDE196)耐藥或無反應。

【0094】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於療法中。

【0095】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於降低細胞中BAF複合物之活性。

【0096】 在一些實施例中，BAF複合物係於癌細胞中。

【0097】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於治療BAF複合物相關疾患。

【0098】 在一些實施例中，BAF複合物相關疾患係癌症或病毒感染。

【0099】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於抑制細胞中之BRM。

【0100】 在一些實施例中，細胞係癌細胞。

【0101】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於治療與BRG1功能喪失突變相關之疾患。

【0102】 在一些實施例中，與BRG1功能喪失突變相關之疾患係癌症。

【0103】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於誘導細胞中之細胞凋亡。

【0104】 在一些實施例中，細胞係癌細胞。

【0105】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0106】 在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌、食管胃癌、胰臟癌、肝膽管癌、軟組織肉瘤、卵巢癌、頭頸癌、腎細胞癌、骨癌、非何傑金氏淋巴瘤、小細胞肺癌、前列腺癌、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、胃腸神經內分泌腫瘤、子宮肉瘤、胃腸道間質瘤、CNS癌症、胸腺腫瘤、腎上腺皮質癌、闌尾癌、小腸癌或陰莖癌。

【0107】 在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌或陰莖癌。

【0108】 在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症係軟組織肉瘤。

【0109】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於治療選自由以下組成之群之癌症：黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌及血液癌症。

【0110】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於減少選自由以下組成之群之癌症之腫瘤生長：黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌及血液癌症。

【0111】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於抑制選自由以下組成之群之癌症之轉移性進展：黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌及血液癌症。

【0112】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於抑制選自由以下組成之群之癌症之轉移性定殖：黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌及血液癌症。

【0113】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於降低選自由以下組成之群之癌細胞中BRM之含量及/或活性：黑色素瘤、前列腺癌、乳癌、骨癌、腎細胞癌及血液癌症。

【0114】 在一些實施例中，細胞係於個體中。

【0115】 在一些實施例中，癌症係轉移性的。

【0116】 在一些實施例中，用途進一步包括抗癌療法。

【0117】 在一些實施例中，抗癌療法係化學治療劑或細胞毒性劑、免疫療法、手術、放射療法、熱療或雷射光凝。

【0118】 在一些實施例中，抗癌療法係手術。

【0119】 在一些實施例中，抗癌療法係化學治療劑或細胞毒性劑。

【0120】 在一些實施例中，化學治療劑或細胞毒性劑係抗代謝物、抗有絲分裂物、抗腫瘤抗生素、天冬醯胺特異性酶、雙膦酸鹽、抗腫瘤物、烷化劑、DNA修復酶抑制劑、組蛋白脫乙酰酶抑制劑、皮質類固醇、脫甲基劑、免疫調節物、傑納斯相關激酶抑制劑、磷酸醯肌醇3-激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑或酪胺酸激酶抑制劑。

【0121】 在一些實施例中，一或多種化學治療劑或細胞毒性劑係達卡巴嗪、替莫唑胺、順鉑、蘇消安、福莫司汀、IMCgp100、CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、絲裂原活化蛋白激酶抑制劑及/或蛋白激酶C抑制劑。

【0122】 在一些實施例中，抗癌療法及如技術方案1至93中任一項之化合物或如技術方案94之醫藥組合物係彼此於28天內及各以一起有效治療個體之量投與。

【0123】 在一些實施例中，個體或癌症具有及/或已鑑定為具有BRG1功能喪失突變。

【0124】 在一些實施例中，癌症在投與一或多種化學治療劑或細胞毒性劑後已無反應或進展。

【0125】 在一些實施例中，癌症係對一或多種化學治療劑耐藥或預測耐藥。

【0126】 在一些實施例中，一或多種化學治療劑或細胞毒性劑係達卡巴嗪、替莫唑胺、順鉑、蘇消安、福莫司汀、IMCgp100、CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、絲裂原活化蛋白激酶抑制劑及/或蛋白激酶C抑制劑。

【0127】 在一些實施例中，癌症係黑色素瘤。在一些實施例中，該黑色素瘤係葡萄膜黑色素瘤。在一些實施例中，該黑色素瘤係黏膜黑色素瘤。在一些實施例中，該黑色素瘤係皮膚黑色素瘤。在一些實施例中，該癌症係血液癌症。在一些實施例中，該血液癌症係多發性骨髓瘤、大細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症候群、免疫球蛋白A λ 骨髓瘤、瀰漫性混合組織細胞性及淋巴球性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病、瀰漫性大細胞淋巴瘤或非何傑金氏淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症係前列腺癌。在一些實施例中，該癌症係乳癌。在一些實施例中，該乳癌係ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、三陽性乳癌或三陰性乳癌。在一些實施例中，該癌症係骨癌。在一些實施例中，該骨癌係尤文氏肉瘤。在一些實施例中，該癌症係腎細胞癌。在一些實施例中，該腎細胞癌係小眼畸形轉錄因子(MITF)家族易位腎細胞癌。

【0128】 在一態樣中，本發明提供本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本文揭示之醫藥組合物，其用於治療病毒感染。

【0129】 在一些實施例中，病毒感染係以下病毒之感染：反轉錄病毒科、嗜肝DNA病毒科、黃病毒科、腺病毒科、疱疹病毒科、乳頭瘤病毒科、細小病毒科、多瘤病毒科、副黏液病毒科或披膜病毒科。

【0130】 在一態樣中，本發明提供前述化合物中之任一者(例如，BRM/BRG1雙重抑制劑化合物或BRM選擇性化合物)或其醫藥上可接受之

鹽或前述醫藥組合物中之任一者於製造藥劑之用途。在一些實施例中，該用途係如針對本文描述之方法描述。

【0131】

化學術語

本文採用之術語係出於描述特定實施例之目的且非旨在限制。

【0132】 針對下列化學定義中之任一者，原子符號後之數字指示特定化學部分中存在之元素之原子的總數。如將瞭解，其他原子(諸如H原子)或取代基(如本文描述)視需要可存在，以滿足該等原子之化合價。例如，未經取代之C₂烷基具有式-CH₂CH₃。當與本文定義之基團一起使用時，提及碳原子之數量包括縮醛及縮酮基團中之二價碳但不包括醯基、酯基、碳酸酯基或胺甲酸酯基中之羰基碳。提及雜芳基中氧、氮或硫原子之數量僅包括彼等形成雜環之一部分之原子。

【0133】 如本文使用之術語「醯基」表示透過羰基(如本文定義)附接至母體分子基團之H或烷基，及係由甲醯基(即，甲醛基團)、乙醯基、三氟乙醯基、丙醯基及丁醯基例示。例示性未經取代之醯基包括1至6、1至11或1至21個碳。

【0134】 如本文使用之術語「烷基」係指具有1至20個碳原子(例如，1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至6個碳原子或1至3個碳原子)之分支鏈或直鏈單價飽和脂族烴基。

【0135】 伸烷基係二價烷基。如本文使用之單獨或與其他基團組合的術語「烯基」係指具有碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(例如，2至16個碳原子、2至10個碳原子、2至6個碳原子或2個碳原子)之直鏈或分支鏈烴殘基。

【0136】如本文使用之單獨或與其他基團組合的術語「炔基」係指具有碳碳三鍵且具有2至20個碳原子(例如，2至16個碳原子、2至10個碳原子、2至6個碳原子或2個碳原子)之直鏈或分支鏈烴殘基。

【0137】如本文使用之術語「胺基」表示 $-N(R^{N1})_2$ ，其中各 R^{N1} 獨立地係H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保護基、烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基、環烷基、醯基(例如，乙醯基、三氟乙醯基或本文描述之其他)，其中此等列舉之 R^{N1} 基團中之各者可視需要經取代；或兩個 R^{N1} 組合以形成伸烷基或伸雜烷基，且其中各 R^{N2} 獨立地係H、烷基或芳基。本發明之胺基可為未經取代之胺基(即， $-NH_2$)或經取代之胺基(即， $-N(R^{N1})_2$)。

【0138】如本文使用之術語「芳基」係指具有6至12個碳原子之芳族單碳環或聚碳環基團，其具有至少一個芳族環。當多環時，該芳基含有2或3個環。此等基團之實例包括(但不限於)苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、1,2-二氫萘基、二氫茚基及1H-茚基。

【0139】如本文使用之術語「芳基烷基」表示經芳基取代之烷基。未經取代之芳基烷基含有7至30個碳(例如，7至16或7至20個碳，諸如 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_{10} 烷基 C_6 - C_{10} 芳基或 C_1 - C_{20} 烷基 C_6 - C_{10} 芳基)，諸如，苯甲基及苯乙基。在一些實施例中，該烷基及該芳基各進一步經1、2、3或4個取代基取代，化合價允許，如本文針對各別基團定義。

【0140】如本文使用之術語「疊氮基」表示 $-N_3$ 基團。

【0141】如本文使用之術語「橋接多環烷基」係指具有5至20個碳，含有1至3個橋之橋接多環基團。橋接多環烷基可如本文針對環烷基定義未經取代或經取代。

【0142】如本文使用之術語「氰基」表示-CN基團。

【0143】如本文使用之術語「碳環基」係指非芳族C₃-C₁₂單環、雙環或三環結構，其中該等環係由碳原子形成。碳環基結構包括環烷基及不飽和碳環基。

【0144】如本文使用之術語「環烷基」係指具有3至10，較佳3至6個碳原子之飽和、非芳族及單價單環、二環或三環基團。該環烷基可為完全飽和或含有1或多個雙鍵或三鍵，限制條件為無環為芳族的。此術語係進一步由諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降冰片基及金剛烷基之基團例示。

【0145】如本文使用之術語「鹵基」意指氟(氟基)、氯(氯基)、溴(溴基)或碘(碘基)。

【0146】如本文使用之術語「雜烷基」係指如本文定義之烷基，其中組成碳原子中之一或多者已經氮、氧或硫置換。在一些實施例中，該雜烷基係進一步經1、2、3或4個如本文針對烷基描述之取代基取代。雜烷基之實例係「烷氧基」，其如本文使用係指烷基-O- (例如，甲氧基及乙氧基)。仲雜烷基係二價雜烷基。如本文使用之術語「雜烯基」係指如本文定義之烯基，其中該等組成碳原子中之一或多者已經氮、氧或硫置換。在一些實施例中，該雜烯基係進一步經1、2、3或4個取代基取代，化合價允許，如本文針對烯基描述。雜烯基之實例係「烯氧基」，其如本文使用係指烯基-O-。仲雜烯基係二價雜烯基。如本文使用之術語「雜炔基」係指如本文定義之炔基，其中該等組成碳原子中之一或多者已經氮、氧或硫置換。在一些實施例中，該雜炔基係進一步經1、2、3或4個取代基取代，化合價允許，如本文針對炔基描述。雜炔基之實例係「炔氧基」，其

如本文使用係指炔基-O-。仲雜炔基係二價雜炔基。

【0147】如本文使用之術語「雜芳基」係指具有5至12個原子之單環、雙環或三環基團，其具有至少一個芳族環且含有1、2或3個選自氮、氧及硫之環原子及剩餘環原子為碳。該雜芳基之一或兩個環碳原子可經羰基置換。雜芳基之實例係吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噁唑基及噻唑基。

【0148】如本文使用之術語「雜芳基烷基」表示經雜芳基取代之烷基。未經取代之雜芳基烷基含有7至30個碳(例如，7至16或7至20個碳，諸如C₁-C₆烷基C₂-C₉雜芳基、C₁-C₁₀烷基C₂-C₉雜芳基或C₁-C₂₀烷基C₂-C₉雜芳基)。在一些實施例中，該烷基及該雜芳基各進一步經1、2、3或4個取代基取代，化合價允許，如本文針對各別基團定義。

【0149】如本文使用之術語「雜芳基環烷基」表示經雜芳基取代之環烷基。例示性未經取代之雜芳基環烷基係5至30個碳(例如，5至17個碳，諸如C₂-C₉雜芳基C₃-C₈環烷基)。在一些實施例中，該環烷基及該雜芳基各可進一步經1、2、3或4個如本文針對各別基團定義之取代基取代。

【0150】如本文使用之術語「雜芳基乙炔基」表示式-R^A-R^B-之基團，其中R^A係雜芳基，及R^B係乙炔基。視需要經取代之雜芳基乙炔基係雜芳基乙炔基，其中該雜芳基部分係視需要如本文針對雜芳基定義經取代。

【0151】如本文使用之術語「雜芳基乙烯基」表示式-R^A-R^B-之基團，其中R^A係雜芳基，及R^B係乙烯基。視需要經取代之雜芳基乙烯基係雜芳基乙烯基，其中該雜芳基部分係視需要如本文針對雜芳基定義經取

代。

【0152】如本文使用之術語「雜環基」係指具有3至12個原子之單環、雙環或三環基團，其具有至少一個環，該環含有1、2、3或4個選自N、O或S之環原子，其中無環為芳族的。雜環基之實例包括(但不限於)嗎啉基、硫嗎啉基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡咯啶基、四氫哌喃基、四氫呋喃基及1,3-二噁烷基。

【0153】如本文使用之術語「雜環基烷基」表示經雜環基取代之烷基。未經取代之雜環基烷基含有7至30個碳(例如，7至16或7至20個碳，諸如C₁-C₆烷基C₂-C₉雜環基、C₁-C₁₀烷基C₂-C₉雜環基或C₁-C₂₀烷基C₂-C₉雜環基)。在一些實施例中，該烷基及該雜環基各進一步經1、2、3或4個如本文針對各別基團定義之取代基取代。

【0154】如本文使用之術語「羥烷基」表示經-OH基團取代之烷基。

【0155】如本文使用之術語「羥基」表示-OH基團。

【0156】如本文使用之術語「N-保護基」表示彼等旨在於合成過程中保護胺基免受非所需反應之基團。常用之N-保護基係揭示於Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版(John Wiley & Sons, New York, 1999)中。N-保護基包括(但不限於)醯基、芳醯基或胺甲醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、新戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、酞醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、 α -氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基，及對掌性助劑，諸如受保護或不受保護之D、L或D、L-胺基酸，諸如丙胺酸、白胺酸及苯基丙胺酸；含有磺醯基之基團，諸如苯磺醯

基及對甲苯磺醯基；胺甲酸酯形成基團，諸如苯甲氧基羰基、對氯苯甲氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、對硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、對溴苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、二異丙基甲氧基羰基、異丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、萸基-9-甲氧基羰基、環戊氧基羰基、金剛烷氧基羰基、環己氧基羰基及苯基硫羰基，芳基烷基，諸如苯甲基、三苯基甲基及苯甲氧基甲基，及矽基，諸如三甲基矽基。較佳之N-保護基係烯丙氧基羰基(alloc)、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、新戊醯基、第三丁基乙醯基、丙胺醯基、苯基磺醯基、苯甲基、第三丁氧基羰基(Boc)及苯甲氧基羰基(Cbz)。

【0157】 如本文使用之術語「硝基」表示-NO₂基團。

【0158】 如本文使用之術語「側氧基」表示二價氧原子(例如，側氧基之結構可以=O顯示)。例如，羰基係經側氧基取代之碳(例如，烷基碳、烯基碳、炔基碳、雜烷基碳、雜烯基碳、雜炔基碳、碳環基碳等)。或者，硫可經一或兩個側氧基取代(例如，經取代之雜烷基、雜烯基、雜炔基或雜環基內之-SO-或-SO₂-)。

【0159】 如本文使用之術語「巰基」表示-SH基團。

【0160】 烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基(例如，環烷基)、芳基、雜芳基及雜環基可經取代或未經取代。除非另有說

明，否則當經取代時，將存在1、2、3、4或5個取代基，化合價允許。該1至5個取代基各獨立地選自由以下組成之群：鹼基、烷基(例如，未經取代及經取代，其中該等取代基包括本文描述之任何基團，例如，芳基、鹵基、羥基)、烯基、炔基、芳基(例如，經取代及未經取代之苯基)、碳環基(例如，經取代及未經取代之環烷基)、鹵基(例如，氟)、羥基、雜烷基(例如，經取代及未經取代之甲氧基、乙氧基或硫烷氧基)、雜烯基、雜炔基、雜芳基、雜環基、胺基(例如， NH_2 或單或二烷基胺基)、疊氮基、氰基、硝基、巰基及側氧基。該等取代基中之各者係未經取代或經如本文針對各各別基團定義之未經取代之取代基取代。在一些實施例中，烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基及雜炔基係視需要經1、2、3、4或5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：芳基(例如，經取代及未經取代之苯基)、碳環基(例如，經取代及未經取代之環烷基)、鹵基(例如，氟)、羥基、雜芳基、雜環基、胺基(例如， NH_2 或單或二烷基胺基)、疊氮基、氰基、硝基、巰基及側氧基。該等取代基中之各者係未經取代或經如本文針對各各別基團定義之未經取代之取代基取代。在一些實施例中，該等取代基本身係未經取代。

【0161】 本發明之化合物可具有一或多個非對稱碳原子且可以光學純對映體、對映體混合物(諸如，舉例而言，外消旋物)、光學純非對映體、非對映體混合物、非對映外消旋物或非對映外消旋物之混合物之形式存在。光學活性形式可(例如)藉由該等外消旋物之拆分、藉由非對稱合成或非對稱層析術(使用對掌性吸附劑或溶析液之層析術)獲得。即，本發明揭示之化合物中之某些可以各種立體異構形式存在。立體異構體係區別僅在其等空間排列之化合物。對映體係鏡像不可重疊之立體異構體對，最通

常因為其等含有充當對掌性中心之經非對稱取代之碳原子。「對映體」意謂一對彼此為鏡像且不可重疊之分子中之一者。非對映體係無鏡像關係之立體異構體，最通常因為其等含有兩個或更多個經非對稱取代之碳原子並表示一或多個對掌性碳原子周圍取代基之構型。化合物之對映體可(例如)藉由使用一或多種熟知的技術及方法，諸如，舉例而言，對掌性層析術及基於其之分離方法，自外消旋物分離對映體獲得。適用於自外消旋混合物分離本文描述之化合物之對映體技術及/或方法可由熟習此項技術者容易地確定。「外消旋物」或「外消旋混合物」意謂含有兩種對映體之化合物，其中此等混合物不顯示光學活性；即，其等不使偏振光之平面旋轉。

「幾何異構體」意謂取代基原子關於碳碳雙鍵、環烷基環或橋接雙環系統之取向不同之異構體。碳碳雙鍵各側上之原子(除H外)可以E (取代基係於該碳碳雙鍵之對側)或Z (取代基係於同側取向)構型。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「順式」及「反式」指示相對於核心分子之構型。本發明揭示之化合物中之某些可以阻旋異構形式存在。阻旋異構體係由圍繞單鍵之受阻旋轉產生之立體異構體，其中旋轉之空間應變屏障足夠高以容許構象異構體之分離。本發明之化合物可藉由異構體特異性合成或自異構混合物拆分成個別異構體製備。習知拆分技術包括使用光學活性酸形成異構對之各異構體之游離鹼的鹽(接著該游離鹼之分化結晶及再生)、使用光學活性胺形成異構對之各異構體之酸形式的鹽(接著游離酸之分化結晶及再生)、使用光學純酸、胺或醇形成異構對之異構體中之各者之酯或醃胺(接著對掌性助劑之層析分離及移除)或使用各種熟知的層析方法拆分起始材料或最終產物之異構混合物。當本發明揭示之化合物之立體化學係由結構命名或繪示時，經命名或繪示之立體異構體相對於其他立體異構體係以

重量計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%。當單個對映體係由結構命名或繪示時，經繪示或命名之對映體係以重量計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光學純。當單個非對映體係由結構命名或繪示時，經繪示或命名之非對映體係以重量計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%純。光學純度百分比係該對映體之重量與該對映體之重量加其光學異構體之重量之比率。以重量計之非對映純度係一種非對映體之重量與所有非對映體之重量之比率。當本發明揭示之化合物之立體化學係由結構命名或繪示時，經命名或繪示之立體異構體相對於其他立體異構體係以莫耳分數計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%純。當單個對映體係由結構命名或繪示時，經繪示或命名之對映體係以莫耳分數計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%純。當單個非對映體係由結構命名或繪示時，經繪示或命名之非對映體係以莫耳分數計至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%純。以莫耳分數計之純度百分比係該對映體之莫耳數與該對映體之莫耳數加其光學異構體之莫耳數之比率。類似地，以莫耳分數計之純度百分比係該非對映體之莫耳數與該非對映體之莫耳數加其異構體之莫耳數之比率。當本發明揭示之化合物係由結構命名或繪示而不指示立體化學，且該化合物具有至少一個對掌性中心時，應瞭解該名稱或結構包含不含相應之光學異構體之化合物之對映體、該化合物之外消旋混合物或相對於其相應之光學異構體富含一種對映體之混合物。當本發明揭示之化合物係由結構命名或繪示而不指示立體化學且具有兩個或更多個對掌性中心時，應瞭解該名稱或結構包含不含其他非對映體之非對映體、許多不含其他非對映對之非對映體、非對映體混合物、非對映對之混合物、其中相對於其他非對映體富含一種非對映體之非對映體混合物或其中

相對於其他非對映體富含一或多種非對映體之非對映體混合物。本發明包括所有此等形式。

【0162】 本發明之化合物亦包括中間物或最終化合物中出現之原子之所有同位素。「同位素」係指由原子核中具有相同原子序但由於不同數量之中子產生之不同質量數之原子。例如，氫之同位素包括氕及氘。

【0163】 除非另說明，否則本文繪示之結構亦意欲包括區別僅存在一或多個同位素富集原子之化合物。可併入本發明之化合物內之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I及¹²⁵I。同位素標記化合物(例如，彼等經³H及¹⁴C標記者)可用於化合物或受質組織分佈分析中。氕化(即，³H)及碳-14 (即，¹⁴C)同位素由於其等易於製備及可偵測性而可係有用的。另外，經較重同位素(諸如氘(即，²H))之取代可提供某些由更高之代謝穩定性產生之治療優勢(例如，增加之活體內半衰期或減小之劑量需求)。在一些實施例中，一或多個氫原子係經²H或³H置換，或一或多個碳原子係經富含¹³C或¹⁴C之碳置換。正電子發射同位素(諸如¹⁵O、¹³N、¹¹C及¹⁸F)適用於正電子發射斷層掃描(PET)研究以檢查受質受體佔有率。同位素標記化合物之製備為熟習此項技術者已知。例如，同位素標記化合物一般可藉由類似於彼等針對本文描述之本發明之化合物揭示者的下列程序，藉由用同位素標記試劑替代未經同位素標記之試劑製備。

【0164】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。本文描述用於本發明中之方法及材料；亦可使用此項技術中已知的其他合適之方法及

材料。該等材料、方法及實例僅為說明性的，且非旨在限制。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫條目及其他參考文獻係以全文引用之方式併入本文中。在衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

【0165】

定義

在本申請案中，除非自內文顯而易見，否則(i)可瞭解術語「一」意謂「至少一種」；(ii)可瞭解術語「或」意謂「及/或」；及(iii)可瞭解術語「包括」包含逐項列舉之組件或步驟，無論由其等自身或連同一或多個另外組件或步驟一起呈現。

【0166】如本文使用，術語「約」及「大約」係指高於或低於描述值10%內的值。例如，術語「約5 nM」指示4.5至5.5 nM之範圍。

【0167】如本文使用，術語「投與」係指對個體或系統投與組合物(例如，化合物或包括如本文描述之化合物之製劑)。對動物個體(例如，對人類)投與可為藉由任何適當之途徑。例如，在一些實施例中，投與可為支氣管(包括藉由支氣管滴注)、口腔、腸內、真皮內(interdermal)、動脈內、皮內(intradermal)、胃內、髓內、肌內、鼻內、腹膜內、鞘內、腫瘤內、靜脈內、心室內、黏膜、經鼻、經口、直腸、皮下、舌下、局部、氣管(包括藉由氣管內滴注)、經皮、陰道及玻璃體。

【0168】如本文使用，術語「BAF複合物」係指人類細胞中之BRG1或HBRM相關因子複合物。

【0169】如本文使用，術語「BAF複合物相關疾患」係指由BAF複合物之活性程度引起或影響之疾患。

【0170】如本文使用，術語「BRG1功能喪失突變」係指BRG1中導致蛋白質活性降低之突變(例如，BRG1活性降低至少1%，例如BRG1活性降低2%、5%、10%、25%、50%或100%)。例示性BRG1功能喪失突變包括(但不限於)純合BRG1突變及於BRG1之C末端處之缺失。

【0171】如本文使用，術語「BRG1功能喪失疾患」係指顯示BRG1活性降低(例如，BRG1活性降低至少1%，例如BRG1活性降低2%、5%、10%、25%、50%或100%)之疾患(例如，癌症)。

【0172】術語「癌症」係指由惡性腫瘤細胞之增生引起之病症，諸如腫瘤、贅生物、癌、肉瘤、白血病及淋巴瘤。

【0173】如本文使用，「組合療法」或「組合投與」意謂兩種(或更多種)不同之藥劑或治療係作為用於特定疾病或病症之指定治療方案之部分對個體投與。該治療方案定義各藥劑之劑量及投與之週期性使得單獨藥劑對該個體之影響重疊。在一些實施例中，該兩種或更多種藥劑之遞送係同時或並發的且該等藥劑可經共調配。在一些實施例中，該兩種或更多種藥劑未經共調配且係以循序方式作為規定方案之部分投與。在一些實施例中，組合投與兩種或更多種藥劑或治療使得症狀，或與疾患相關之其他參數之減少係大於單獨或在缺乏另一者之情況下遞送一種藥劑或治療將觀察到者。該兩種治療之效應可為部分相加、完全相加或大於相加(例如，協同)。各治療劑之循序或大體上同時投與可藉由任何適當之途徑進行，包括(但不限於)經口途徑、靜脈內途徑、肌內途徑及透過黏膜組織直接吸收。該等治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，該組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而該組合之第二治療劑可經口投與。

【0174】「測定」蛋白質或RNA之「含量」意謂藉由此項技術中已

知的方法，直接或間接偵測蛋白質或RNA。「直接測定」意謂進行一個過程(例如，於樣本上進行分析或測試或如本文定義之術語「分析樣本」)以獲得物理實體或值。「間接測定」係指自另一方或來源(例如，直接獲取該物理實體或值之協力廠商實驗室)接收該物理實體或值。量測蛋白質含量之方法一般包括(但不限於)西方墨點法、免疫印漬術、酶聯免疫吸附測定(ELISA)、放射性免疫測定法(RIA)、免疫沈澱法、免疫螢光術、表面電漿子共振、化學發光、螢光偏振、磷光、免疫組織化學分析、基質輔助雷射解吸/電離飛行時間(MALDI-TOF)質譜法、液相層析術(LC)-質譜法、微量細胞測定法、顯微術、螢光活化細胞分選(FACS)及流式細胞分析技術，及基於蛋白質之性質之分析，包括(但不限於)酶活性或與其他蛋白質配偶體相互作用。量測RNA含量之方法為此項技術中已知且包括(但不限於)定量聚合酶鏈反應(qPCR)及北方墨點轉漬分析法。

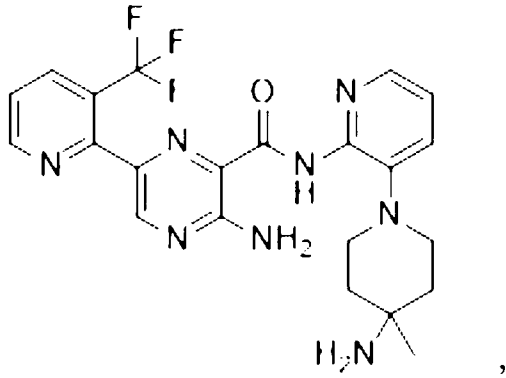
【0175】 蛋白質或RNA之「含量降低」或「含量增加」意謂相較於參考，蛋白質或RNA含量分別降低或增加(例如，相較於參考，降低或增加約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%或更大；降低或增加大於約10%、約15%、約20%、約50%、約75%、約100%或約200%；降低或增加小於約0.01倍、約0.02倍、約0.1倍、約0.3倍、約0.5倍、約0.8倍或更小；或增加大於約1.2倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.8倍、約2.0倍、約3.0倍、約3.5倍、約4.5倍、約5.0倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約100倍、約1000倍或更大)。蛋白質之含量可以質量/體積(例如，g/dL、

mg/mL、 $\mu\text{g/mL}$ 、 ng/mL)或相對於樣本中之總蛋白質之百分比表示。

【0176】「降低BAF複合物之活性」意謂降低與BAF複合物相關之活性程度，或相關下游效應。降低BAF複合物之活性之非限制性實例係Sox2活化。BAF複合物之活性程度可使用此項技術中已知的任何方法量測，例如，Kadoch等人Cell, 2013, 153, 71-85中描述之方法，該等方法係以引用之方式併入本文中。

【0177】如本文使用，術語「抑制BRM」係指阻斷或降低蛋白質之ATP酶催化結合域或溴域之含量或活性。BRM抑制可使用此項技術中已知的方法確定，例如，BRM ATP酶分析、Nano DSF分析或BRM螢光素酶細胞分析。

【0178】如本文使用，術語「LXS196」亦稱為IDE196，係指具有以下結構之PKC抑制劑：



或其醫藥上可接受之鹽。

【0179】如本文使用之術語「醫藥組合物」表示含有與醫藥上可接受之賦形劑一起調配之本文描述之化合物且適用於對哺乳動物(例如人類)投與之組合物。通常，醫藥組合物係在政府監管機構之批准下作為用於治療哺乳動物之疾病之治療方案之部分製造或銷售。醫藥組合物可經調配(例如)用於以單位劑型經口投與(例如，錠劑、膠囊、囊劑、囊形片或糖

漿)；用於局部投與(例如，作為藥膏、凝膠、洗劑或軟膏)；用於靜脈內投與(例如，作為不含顆粒性栓子之無菌溶液及以適用於靜脈內用途之溶劑系統)；或以任何其他醫藥上可接受之調配物。

【0180】 如本文使用之「醫藥上可接受之賦形劑」係指除本文描述之化合物外之任何成分(例如，可懸浮或溶解活性化合物之媒介物)且具有於病患中大體上無毒且非發炎之性質。例如，賦形劑可包括：抗黏附劑、抗氧化劑、黏合劑、包衣、壓縮助劑、崩解劑、染料(著色劑)、潤膚劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包衣劑、調味劑、芳香劑、助流劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、列印油墨、吸附劑、懸浮劑或分散劑、甜味劑及水合作用之水。

【0181】 如本文使用，術語「醫藥上可接受之鹽」意謂化合物(例如，任何式I化合物)之任何醫藥上可接受之鹽。本文描述之化合物中之任一者之醫藥上可接受之鹽可包括彼等於合理之醫學判斷之範圍內適用於與人類及動物之組織接觸使用而無過度之毒性、刺激性、過敏反應且係與合理之效益/風險比相稱者。醫藥上可接受之鹽為此項技術中熟知。例如，醫藥上可接受之鹽係描述於Berge等人，J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977及Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (P.H. Stahl及C.G. Wermuth編), Wiley-VCH, 2008中。該等鹽可在本文描述之化合物之最終分離及純化期間原位製備或藉由使游離鹼基團與合適之有機酸反應單獨製備。

【0182】 本發明之化合物可具有可電離基團使得能夠製備為醫藥上可接受之鹽。此等鹽可為涉及無機或有機酸之酸加成鹽或在本發明之化合物之酸性形式之情況下，該等鹽可由無機或有機鹼製備。通常，該等化合

物係製備為或用製備為醫藥上可接受之酸或鹼之加成產物之醫藥上可接受之鹽。適用於製備適當之鹽之醫藥上可接受之酸及鹼及方法為此項技術中熟知。鹽可由醫藥上可接受之無毒酸及鹼(包括無機及有機酸及鹼)製備。

【0183】 「參考」意謂用於比較蛋白質或RNA含量之任何有用之參考。該參考可為用於比較目的之任何樣本、標準、標準曲線或水準。該參考可為正常參考樣本或參考標準或水準。「參考樣本」可為(例如)對照，例如，預定陰性對照值，諸如「正常對照」或取自相同個體之先前樣本；來自正常健康個體之樣本，諸如正常細胞或正常組織；來自未患疾病之個體之樣本(例如，細胞或組織)；來自經診斷患有疾病，但尚未用本發明之化合物治療之個體之樣本；來自已經本發明之化合物治療之個體之樣本；或已知正常濃度下經純化之蛋白質或RNA (例如，本文描述之任何)之樣本。「參考標準或水準」意謂來源於參考樣本之值或數字。「正常對照值」係指示無疾病狀態之預定值，例如，健康對照個體中預期之值。通常，正常對照值係以範圍(「介於X與Y之間」)、高臨限值(「不高於X」)或低臨限值(「不低於X」)表示。針對特定生物標誌物具有於該正常對照值內之量測值之個體通常稱為針對該生物標誌物「於正常限值內」。正常參考標準或水準可為來源於未患疾病或疾患(例如，癌症)之正常個體；已經本發明之化合物治療之個體之值或數字。在較佳實施例中，該參考樣本、標準或水準係由下列標準中之至少一者與樣本個體樣本匹配：年齡、重量、性別、疾病階段及整體健康。於正常參考範圍內之經純化之蛋白質或RNA (例如，本文描述之任何)之含量的標準曲線亦可用作參考。

【0184】 如本文使用，術語「個體」係指(例如)出於實驗、診斷、預防及/或治療目的可投與根據本發明之組合物之任何有機體。典型個體

包括任何動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及人類)。個體可尋求治療或有治療需求、需要治療、正接受治療、未來將接受治療或為由訓練有素之專業人員針對特定疾病或病症進行照料之人類或動物。

【0185】 如本文使用，術語「治療(treat、treated、treating)」意謂治療性治療或目標在於減緩(減輕)非所需之生理病症、疾患或疾病，或獲得有利或所需之臨床結果之任何措施。有利或所需之臨床結果包括(但不限於)減輕症狀；降低病症、疾患或疾病之程度；使病症、疾患或疾病之狀態穩定(即，不惡化)；延遲病症、疾患或疾病進展之發作或減緩其；改善病症、疾患或疾病狀態或緩解(無論部分或全部)；改善至少一個未必可由病患辨別之可量測物理參數；或增強或改善病症、疾患或疾病。治療包括引起臨床顯著之反應而無過量之副作用。治療亦包括相較於未接受治療之預期生存期，延長生存期。本發明之化合物亦可用於在(例如)發展該疾患之風險增加之個體中「預防性治療」或「預防」疾患。

【0186】 如本文使用，術語「變體」及「衍生物」可互換使用且係指本文描述之化合物、肽、蛋白質或其他物質之天然生成、合成及半合成之類似物。本文描述之化合物、肽、蛋白質或其他物質之變體或衍生物可保留或改善原始材料之生物活性。

【0187】 下文描述中闡述本發明之一或多項實施例之細節。本發明之其他特徵、目的及優點將從本說明書及隨附申請專利範圍中顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0188】 圖1係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物A)抑制數個癌細胞系之細胞增生之圖。

【0189】 圖2A係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物A)、MEK抑制劑(司美替尼)及PKC抑制劑(LXS196)抑制葡萄膜黑色素瘤細胞系92-1之細胞增生之圖。

【0190】 圖2B係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物A)、MEK抑制劑(司美替尼)及PKC抑制劑(LXS196)抑制葡萄膜黑色素瘤細胞系MP41之細胞增生之圖。

【0191】 圖3係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物B)抑制數個癌細胞系之細胞增生之圖。

【0192】 圖4係繪示自經BRG1/BRM抑制劑治療之癌細胞系之劑量反應曲線計算之曲線下面積(AUC)之圖。

【0193】 圖5係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物B)抑制葡萄膜黑色素瘤及非小細胞肺癌細胞系之細胞增生之圖。

【0194】 圖6A係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物B)、MEK抑制劑(司美替尼)及PKC抑制劑(LXS196)抑制葡萄膜黑色素瘤細胞系92-1之細胞增生之圖。

【0195】 圖6B係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物B)、MEK抑制劑(司美替尼)及PKC抑制劑(LXS196)抑制葡萄膜黑色素瘤細胞系MP41之細胞增生之圖。

【0196】 圖7A係繪示由PKC抑制劑(LXS196)抑制親代及PKC抑制劑難治性葡萄膜黑色素瘤細胞系之細胞增生之圖。

【0197】 圖7B係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物B)抑制親代及PKC抑制劑難治性葡萄膜黑色素瘤細胞系之細胞增生之圖。

【0198】 圖8A係繪示由BRG1/BRM抑制劑(化合物C)抑制植入葡萄

膜黑色素瘤細胞系之小鼠中之腫瘤生長之圖。

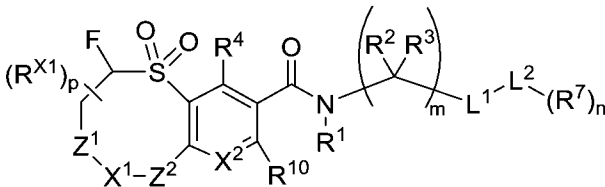
【0199】圖8B係來自植入葡萄膜黑色素瘤細胞系並給藥BRG1/BRM抑制劑(化合物C)之小鼠之腫瘤的尺寸之圖示。

【0200】圖8C係繪示植入葡萄膜黑色素瘤細胞系並給藥BRG1/BRM抑制劑(化合物C)之小鼠的體重變化之圖。

【實施方式】

【0201】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年5月11日申請之美國臨時申請案序列第63/340,927號之權益；其揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0202】 本發明的特徵為適用於抑制BRM及視需要BRG1之化合物。此等化合物可用於調節BAF複合物之活性，例如，用於治療BAF相關疾患，諸如癌症(例如，BRG1功能喪失疾患)。本文描述之例示性化合物包括具有根據式I之結構之化合物：



式I

其中

m係0、1、2或3；

n係0、1、2、3或4；

p係0、1、2或3；

X^1 係 O 、 NR^5 或 $(C(R^5)(R^6))$ ，且 Z^1 及 Z^2 中之各者獨立地係不存在或 $(C(R^9)_2)$ 或 O ，限制條件為，若 X^1 係 O ，則 Z^1 及 Z^2 中之各者獨立地係不存在或 $(C(R^9)_2)$ ；

X^2 係N或 CR^8 ；

各 R^{X1} 獨立地係氬、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基，或兩個變型 R^{X1} 基團連同其等結合之原子一起組合以形成羰基；

L^1 係視需要經取代之9或10員雙環雜環基、視需要經取代之9或10員雙環雜芳基、視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基、視需要經取代之單環6員雜芳基- C_3-C_8 -環烷基或視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基；

L^2 係不存在、視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R^1 係氬或視需要經取代之 C_1-C_6 烷基；

各 R^2 及各 R^3 獨立地係氬、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基；

R^4 係氬、鹵基、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；

R^5 係氬、氬或視需要經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^6 係氬、氬、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基，及各 R^9 獨立地係氬、氬、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基；或 R^6 及一個相鄰 R^9 連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之 C_3-C_8 環烷基，及剩餘之 R^9 基團(若存在)獨立地係氬、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基；

各 R^7 獨立地係視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基、鹵基、視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、視需要經取代之5至10員雜芳基、視需要經取代之4至10員雜環基、 $-N(R^{7A})_2$ 或 $-OR^{7A}$ ，其中各 R^{7A} 獨立地係H、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基、視

需要經取代之C₃-C₁₀環烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基，或兩個孿型R^{7A}基團連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R⁸係氫、鹵基、氰基、視需要經取代之C₁-C₆烷基、視需要經取代之C₂-C₆炔基、視需要經取代之C₁-C₆雜烷基或視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基；及

R¹⁰係氫或鹵基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0203】 在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽具有表1之化合物1至330中之任一者之結構。

【0204】 本文描述用於合成或產生此等化合物之其他實施例及例示性方法。

【0205】

醫藥用途

本文描述之化合物係適用於本發明之方法中，且儘管不受理論束縛，但仍據信發揮其調節BAF複合物之含量、狀態及/或活性(即，藉由抑制哺乳動物之BAF複合物內BRG1及/或BRM蛋白之活性)之能力。BAF複合物相關疾患包括(但不限於) BRG1功能喪失突變相關疾患。

【0206】 本發明之一態樣係關於在有此需要之個體中治療與BRG1功能喪失突變相關之疾患(諸如癌症(例如，非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌或陰莖癌))之方法。在一些實施例中，該化合物係以有

效導致以下中之一或多者(例如，兩者或更多者、三者或更多者、四者或更多者)之量及時間投與：(a)腫瘤尺寸減小，(b)腫瘤生長速率降低，(c)腫瘤細胞死亡增加，(d)腫瘤進展減少，(e)轉移之數量減少，(f)轉移之速率降低，(g)腫瘤復發減少，(h)個體之存活率增加，(i)個體之無進展存活率增加。

【0207】 治療癌症可導致腫瘤之尺寸或體積減小。例如，治療後，腫瘤尺寸相對於其治療前之尺寸減小5%或更大(例如，10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。腫瘤之尺寸可藉由任何可重現之量測方式量測。例如，腫瘤之尺寸可以該腫瘤之直徑量測。

【0208】 治療癌症可進一步導致腫瘤數量減少。例如，治療後，腫瘤數量相對於治療前之數量減少5%或更大(例如，10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。腫瘤數量可藉由任何可重現之量測方式量測，例如，腫瘤數量可藉由計數裸眼或指定放大倍數(例如，2x、3x、4x、5x、10x或50x)下可見之腫瘤量測。

【0209】 治療癌症可導致遠離原發性腫瘤位點之其他組織或器官中之轉移性結節之數量減少。例如，治療後，轉移性結節之數量相對於治療前之數量減少5%或更大(例如，10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。轉移性結節之數量可藉由任何可重現之量測方式量測。例如，轉移性結節之數量可藉由計數裸眼或指定放大倍數(例如，2x、10x或50x)下可見之轉移性結節量測。

【0210】 治療癌症可導致相較於未經治療之個體之群體，根據本發明治療之個體之群體之平均存活時間增加。例如，平均存活時間係增加大於30天(大於60天、90天或120天)。群體之平均存活時間之增加可藉由任

何可重現之方式量測。群體之平均存活時間之增加可(例如)藉由計算群體在開始使用本發明之化合物之治療後之平均存活長度量測。群體之平均存活時間之增加亦可(例如)藉由計算群體完成第一輪使用本發明之醫藥上可接受之鹽之治療後之平均存活長度量測。

【0211】 治療癌症亦可導致相較於未經治療之群體，經治療之個體之群體之死亡率降低。例如，死亡率係降低大於2% (例如，大於5%、10%或25%)。經治療之個體之群體之死亡率之降低可藉由任何可重現之方式量測，例如，藉由計算群體開始使用本發明之醫藥上可接受之鹽之治療後每單位時間與疾病相關之死亡的平均數量。群體之死亡率之降低亦可(例如)藉由計算群體完成第一輪使用本發明之醫藥上可接受之鹽之治療後每單位時間與疾病相關之死亡的平均數量量測。

【0212】 可藉由本發明治療之例示性癌症包括(但不限於)非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌、食管胃癌、胰臟癌、肝膽管癌、軟組織肉瘤、卵巢癌、頭頸癌、腎細胞癌、骨癌、非何傑金氏淋巴瘤、前列腺癌、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、胃腸神經內分泌腫瘤、子宮肉瘤、胃腸道間質瘤、CNS癌症、胸腺腫瘤、腎上腺皮質癌、闌尾癌、小腸癌及陰莖癌。

【0213】

組合調配物及其用途

本發明之化合物可與一或多種治療劑組合。特定言之，該治療劑可為治療或預防性治療本文描述之任何癌症者。

【0214】

組合療法

本發明化合物可單獨或與另外治療劑，例如，治療癌症或與其相關聯之症狀之其他藥劑組合，或與治療癌症之其他類型之治療組合使用。在組合治療中，治療化合物中之一或多者之劑量可自單獨投與時之標準劑量減少。例如，劑量可由藥物組合及排列根據經驗確定或可藉由等輻射分析推斷(例如，Black等人，Neurology 65:S3-S6, 2005)。在此情況下，該等化合物之劑量在組合時應提供治療效應。

【0215】 在一些實施例中，第二治療劑係化學治療劑(例如，適用於治療癌症之細胞毒性劑或其他化學化合物)。此等包括烷化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼、表鬼臼毒素、抗生素、L-門冬醯胺酶、拓撲異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位錯合物、經蔥醌取代之脲、甲基胍衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、助孕素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。亦包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、菊白葉酸(LV)、伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡培他濱(capecitabine)、紫杉醇及多西他賽(doxetaxel)。化學治療劑之非限制性實例包括烷化劑，諸如塞替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、甲基多巴(meturedopa)及脲多巴(uredopa)；仲乙基亞胺及羥甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺、三仲乙基蜜胺、三仲乙基磷醯胺、三仲乙基硫代磷醯胺及三羥甲蜜胺；番荔枝內酯(尤其布拉它辛(bullatacin)及布拉它辛酮)；喜樹鹼(包括合成類似物托泊替康)；苔蘚抑

素(bryostatin)；卡利司他丁(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；隱藻素(cryptophycin) (特別隱藻素1及隱藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物，KW-2189及CB1-TM1)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙胺(mechlorethamine)、氧化甲基二氯乙胺鹽酸鹽、美法崙(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、烏拉莫司汀(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯佐菌素(chlorozotocin)、福莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ (calicheamicin gammall)及卡奇黴素 ω (calicheamicin omegall) (例如，參見Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；及新製癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關發色蛋白烯二炔抗生素發色團(related chromoprotein enediyne antibiotic chromophore)、阿克那黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲黴素(authramycin)、氮雜絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素(cactinomycin)、卡比星(carabycin)、卡米諾黴素

(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、Adriamycin® (阿黴素(doxorubicin)、包括嗎啉基-阿黴素、氰基嗎啉基-阿黴素、2-吡咯啉基-阿黴素及脫氧阿黴素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin) (諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如氨魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛斯坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯

(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安丫啟(amsacrine)；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；亞絲醯(diaziquone)；依氟烏胺酸(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；脛基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登素，諸如美坦辛(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；尼曲吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；苯那美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)（尤其T-2毒素、疣孢菌素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine)）；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)（「Ara-C」）；環磷醯胺；塞替派；紫杉烷，例如，Taxol®紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABraxane®、紫杉醇之不含克列莫佛(cremophor-free)、經白蛋白工程化之奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)及Taxotere®多西他賽(Rhone-Poulenc Rorer,

Antony, France)；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；Gemzar®吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑配位錯合物，諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；Navelbine®長春瑞濱；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；氨喋呤(aminopterin)；希羅達；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(例如，CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視網酸(retinoic acid)；卡培他濱；及上文任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。兩種或更多種化學治療劑可用於與本文描述之第一治療劑組合投與之混合物中。組合化學療法之合適之給藥方案為此項技術中已知且描述於(例如) Saltz等人(1999) Proc ASCO 18:233a及Douillard等人(2000) Lancet 355:1041-7中。

【0216】 在一些實施例中，第二治療劑係生物治療劑，諸如癌症治療中使用之細胞介素(例如，干擾素或介白素(例如，IL-2))。在一些實施例中，該生物治療劑為抗血管生成劑，諸如抗VEGF藥劑，例如，貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin®)。在一些實施例中，該生物治療劑為基於免疫球蛋白之生物治療劑，例如，單株抗體(例如，人類化抗體、完全人類抗體、Fc融合蛋白或其功能片段)，其促效標靶以刺激抗癌反應，或拮抗對癌症而言重要之抗原。此等藥劑包括美羅華(Rituxan) (利妥昔單抗(Rituximab))；賽尼哌(Zenapax) (達克利珠單抗(Daclizumab))；舒萊(Simulect) (巴厘昔單抗(Basiliximab))；西那吉斯(Synagis) (帕利珠單抗(Palivizumab))；類克(Remicade) (英夫利昔單抗(Infliximab))；赫賽汀

(曲妥珠單抗(Trastuzumab))；麥羅塔(Mylotarg) (吉妥珠單抗奧唑米星(Gemtuzumab ozogamicin))；坎帕斯(Campath) (阿崙單抗(Alemtuzumab))；澤娃靈(Zevalin) (替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan))；修美樂(Humira) (阿達木單抗(Adalimumab))；索雷爾(Xolair) (奧馬珠單抗(Omalizumab))；百克沙(Bexxar) (托西莫單抗-I-131(Tositumomab-I-131))；瑞體膚(Raptiva) (依法利珠單抗(Efalizumab))；愛必妥(Erbitux) (西妥昔單抗(Cetuximab))；安維汀(貝伐珠單抗)；渤健(Tysabri) (那他珠單抗(Natalizumab))；阿克泰(Actemra) (托西珠單抗(Tocilizumab))；維必施(Vectibix) (帕尼單抗(Panitumumab))；樂明睛(Lucentis) (雷珠單抗(Ranibizumab))；舒立瑞(Soliris) (依庫珠單抗(Eculizumab))；希敏佳(Cimzia) (培塞利珠單抗(Certolizumab pegol))；欣普尼(Simponi) (戈利木單抗(Golimumab))；易來力(Ilaris) (卡那津單抗(Canakinumab))；喜達諾(Stelara) (烏司奴單抗(Ustekinumab))；亞捨拉(Arzerra) (奧法木單抗(Ofatumumab))；普羅力(Prolia) (地諾單抗(Denosumab))；紐麥克斯(Numax) (莫維組單抗(Motavizumab))；阿布斯拉克斯(ABThrax) (瑞西巴庫單抗(Raxibacumab))；倍力騰(Benlysta) (貝利尤單抗(Belimumab))；易普利姆瑪(Yervoy) (伊匹木單抗)；安適利(Adcetris) (維布妥昔單抗(Brentuximab Vedotin))；帕捷特(Perjeta) (帕妥珠單抗(Pertuzumab))；赫賽萊(Kadcyla) (恩美曲妥珠單抗(Ado-trastuzumab emtansine))；及佳羅華(Gazyva) (奧妥珠單抗(Obinutuzumab))。亦包括抗體-藥物結合物。

【0217】第二藥劑可為非藥物治療之治療劑。例如，該第二治療劑係放射療法、冷凍療法、熱療及/或腫瘤組織之手術切除。

【0218】 第二藥劑可為查核點抑制劑。在一項實施例中，查核點之抑制劑為抑制抗體(例如，單特異性抗體，諸如單株抗體)。該抗體可為(例如)人類化或完全人類的。在一些實施例中，該查核點之抑制劑為融合蛋白，例如，Fc-受體融合蛋白。在一些實施例中，該查核點之抑制劑為與查核點蛋白相互作用的藥劑(諸如抗體)。在一些實施例中，該查核點之抑制劑為與查核點蛋白之配體相互作用的藥劑(諸如抗體)。在一些實施例中，該查核點之抑制劑係CTLA-4之抑制劑(例如，抑制抗體或小分子抑制劑)(例如，抗CTLA4抗體，諸如伊匹木單抗/易普利姆瑪或替西木單抗(tremelimumab))。在一些實施例中，該查核點之抑制劑係PD-1之抑制劑(例如，抑制抗體或小分子抑制劑)(例如，納武單抗/Opdivo®；帕博利珠單抗/Keytruda®；匹地利珠單抗(pidilizumab)/CT-011)。在一些實施例中，該查核點之抑制劑係PDL1之抑制劑(例如，抑制抗體或小分子抑制劑)(例如，MPDL3280A/RG7446；MEDI4736；MSB0010718C；BMS 936559)。在一些實施例中，該查核點之抑制劑係PDL2之抑制劑(例如，PDL2/Ig融合蛋白，諸如AMP 224)(例如，抑制抗體或Fc融合蛋白或小分子抑制劑)。在一些實施例中，該查核點之抑制劑係B7-H3(例如，MGA271)、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7家族配體，或其組合之抑制劑(例如，抑制抗體或小分子抑制劑)。

【0219】 在本文描述之組合實施例之任一者中，第一及第二治療劑係以任一順序同時或循序投與。該第一治療劑可在該第二治療劑之前或之後立即、長達1小時、長達2小時、長達3小時、長達4小時、長達5小時、長達6小時、長達7小時、長達8小時、長達9小時、長達10小時、長達11

小時、長達12小時、長達13小時、長達14小時、長達16小時、長達17小時、長達18小時、長達19小時、長達20小時、長達21小時、長達22小時、長達23小時、長達24小時或長達1至7、1至14、1至21或1至30天投與。

【0220】

醫藥組合物

本發明之化合物係較佳調配成用於以適用於活體內投與之生物可相容形式對哺乳動物(較佳人類)投與之醫藥組合物。因此，在一態樣中，本發明提供一種包含與合適之稀釋劑、載劑或賦形劑混合之本發明之化合物之醫藥組合物。

【0221】 本發明之化合物可以游離鹼之形式、以鹽、溶劑合物之形式及以前藥的形式使用。所有形式均於本發明之範圍內。根據本發明之方法，如熟習此項技術者將瞭解，取決於選定之投與途徑，本發明描述之化合物或其鹽、溶劑合物或前藥可以多種形式對病患投與。本發明之化合物可(例如)藉由經口、非經腸、經口腔、舌下、經鼻、經直腸、藥膏、泵或經皮投與進行投與及經調配的醫藥組合物亦如此。非經腸投與包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、經直腸及局部投與模式。非經腸投與可藉由於選定之時間期內連續輸注。

【0222】 本發明之化合物可經口投與，例如，與惰性稀釋劑或與可同化可食用載劑一起，或其可封閉於硬質或軟質殼明膠膠囊中，或其可壓縮成錠劑，或其可直接與飲食中之食物合併。針對經口治療投與，本發明之化合物可與賦形劑合併並以可攝取錠劑、口頰錠、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿及薄片之形式使用。本發明之化合物亦可非經腸投與。本發

明之化合物之溶液可於水中適當地與表面活性劑混合製備。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可含有防腐劑以預防微生物之生長。用於選擇及製備合適調配物之習知程序及成分係描述(例如)於 Remington's Pharmaceutical Sciences (2003，第20版)及於1999年出版之美國藥典：美國國家處方集(USP 24 NF19)中。適用於可注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情況下，該形式均必須為無菌且必須為流體以在一定程度上可經由注射器容易地投與。用於經鼻投與之組合物可便利地調配成噴霧劑、滴劑、凝膠及粉末。噴霧劑調配物通常包括活性物質於生理上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或精細懸浮液且通常以無菌形式以單劑量或多劑量數量存在於密封容器中，該密封容器可採取與霧化裝置一起使用之藥筒或替換物形式。或者，該密封容器可為單一分配裝置，諸如單劑量鼻吸入器或配備預期在使用後丟棄之計量閥之噴霧劑分配器。在劑型包含噴霧劑分配器之情況下，其將含有推進劑，其可為壓縮氣體，諸如壓縮空氣或有機推進劑。噴霧劑劑型亦可採取泵式霧化器之形式。適用於口腔或舌下投與之組合物包括錠劑、含片及丸粒，其中活性成分係與載劑一起調配。用於經直腸投與之組合物係便利地以含有習知栓劑基質之栓劑之形式。本文描述之化合物可腫瘤內投與，例如，作為腫瘤內注射。腫瘤內注射係直接注射至腫瘤脈管系統內且經特別審慎考慮用於離散、實體、可觸及腫瘤。局部、區域或全身投與亦可為適當的。本文描述之化合物可有利地藉由隔開(例如)大約1 cm間隔對腫瘤投與一次注射或多次注射接觸。在手術干預之情況下，可於術前使用本發明，諸如以使無法手術之腫瘤可經受切除術。視需要亦可施加連續投與，例如，藉由將導管植入腫瘤或腫瘤脈管系統

內。

【0223】 本發明之化合物可單獨或與醫藥上可接受之載劑組合對動物(例如，人類)投與，如本文指出，其比例係由該化合物之溶解度及化學性質、選定之投與途徑及標準醫藥實務確定。

【0224】

劑量

本發明之化合物及/或包含本發明之化合物之組合物之劑量可取決於許多因素而變化，諸如該化合物之藥效學性質；投與模式；接受者之年齡、健康及重量；症狀之性質及程度；治療之頻率及並存治療(若存在)之類型；及待治療之動物中該化合物之廓清率。熟習此項技術者可基於上文因素確定適當之劑量。本發明之化合物可最初以合適之劑量投與，該劑量可取決於臨床反應視需要進行調整。一般而言，當本發明之化合物係以(例如)介於0.05 mg與3000 mg之間的每日劑量對人類投與時，可獲得令人滿意之結果。劑量範圍包括(例如)介於10至1000 mg之間。

【0225】 或者，劑量可使用病患之體重計算。例如，對病患投與之化合物或其醫藥組合物之劑量可在0.1至100 mg/kg之範圍內。

【0226】

實例

下列方案及本文別處所使用之定義為：

MeCN或ACN	乙腈
AIBN	偶氮雙異丁腈
Boc	第三丁氧基羰基
t-BuOK	第三丁醇鉀

DAST	三氟化二乙胺基硫
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DCPP-2HBF ₄	1,3-雙(二環己基膦基)丙烷雙(四氟硼 酸酯)
DEA	N,N-二乙胺
DMP	戴斯-馬丁(Dess-martin)過碘烷
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIEA或DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
dppf	雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDCI	1-乙基-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
鹽酸鹽	
ESI	電灑游離
Et ₃ N或TEA	三乙胺
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸

FCC	急驟管柱層析術
g	公克
HATU	2-(3H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -3-
基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗	
HCl	鹽酸
HOAc	乙酸
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析術
IPA	異丙醇
L	公升
LCMS	液相層析術/質譜法
m-CPBA	3-氯過氧苯甲酸
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mg	毫克
MHz	兆赫
MS	質譜法
MTBE	甲基第三丁基醚
m/z	質荷比
NBS	N-溴琥珀醯亞胺

NIS	N-碘琥珀醯亞胺
nm	奈米
NMR	核磁共振
PE	石油醚
PhMe	甲苯
ppm	百萬分率
rt	室溫
RT	滯留時間
SFC	超臨界流體層析術
SPhos Pd G3	(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯
苯) [2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈰(II)	
TBS	第三丁基二甲基矽基
TBSCl	第三丁基二甲基氯矽烷
TBDMS	第三丁基二甲基氯矽烷
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TMSCN	三甲基矽基氰化物
TosMIC	甲苯磺醯基甲基異氰化物
Ziram	二甲基二硫代胺甲酸鋅

表1列舉使用本文描述之方法製備之本發明之化合物。

【0227】

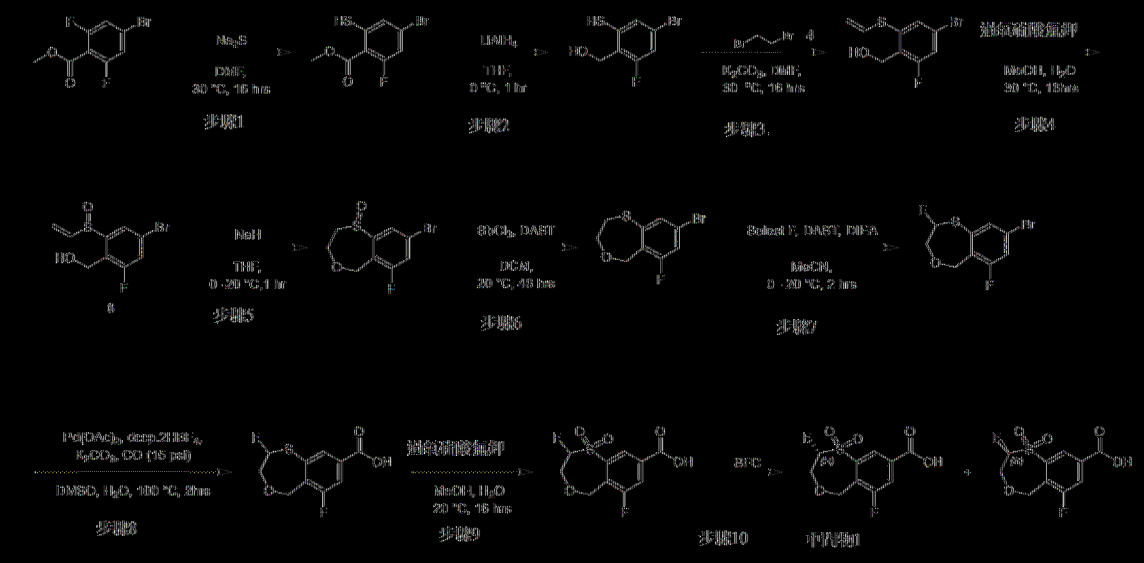
材料

除非另有說明，否則所有材料均獲自商業供應商且無需進一步純化即可使用。所有涉及對空氣或水分敏感之試劑的反應均在氮氣氛下進行。

[(0228)]

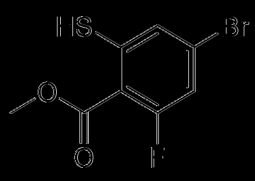
實例1：化合物之製備

(2R)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氟-2H-4,1λ6-苯并噻嗪[8,8'-羧酸。



[(0229)]

步驟1：4-溴-2-氟-6-氟硫基-苯甲酸2-甲酯之製備

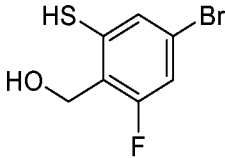


[(0230)] 向4-溴-2,6-二氟-苯甲酸甲酯(100 g, 398.37 mmol)於DMF (1000 mL)中之溶液添加Na₂S (34.54 g, 398.37 mmol, 90%純度)，在30℃下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入水(1500 mL)中並用MTBE (1500 mL * 2)萃取。用1 N HCl將水相調整至pH = 2並用MTBE (1500 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用水(2000 mL * 2)及鹽水(5000 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色油之4-溴-2-氟

-6-氫硫基-苯甲酸2-甲酯(105 g，粗)。LCMS (ESI) m/z: $[\text{Br}^{79}\text{M}+\text{H}]^+ = 232.9$

【0231】

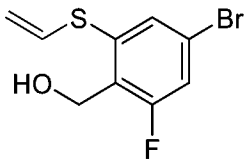
步驟2：3-(4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯基)甲醇之製備



【0232】 在0℃下在N₂下向4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯甲酸2-甲酯(105 g，396.08 mmol)於THF (1000 mL)中之溶液添加LiAlH₄ (15.03 g，396.08 mmol)，在0℃下將該混合物攪拌1 hr。將該混合物倒入1 N HCl (1000 mL)中並用EtOAc (1000 mL * 2)萃取。經組合之有機相係用鹽水 (2000 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之3-(4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯基)甲醇(93 g，粗)。

【0233】

步驟3：5-(4-溴-2-氟-6-乙基氫硫基-苯基)甲醇之製備

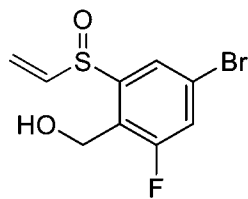


【0234】 向4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯甲酸2-甲酯(93 g，392.26 mmol)於DMF (1800 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (162.64 g，1.18 mol)及1,2-二溴乙烷(221.07 g，1.18 mol，88.78 mL)，在30℃下將該混合物攪拌16 hr。該反應物係用水(2000 mL)淬滅。該混合物係用乙酸乙酯(2000 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化，濃縮該溶液以

產生呈黃色油之5-(4-溴-2-氟-6-乙炔基氫硫基-苯基)甲醇(56 g , 212.83 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.33 (s, 1H), 7.19 - 7.17(m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.54 - 5.42 (m, 2H), 4.78 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H) ppm

【0235】

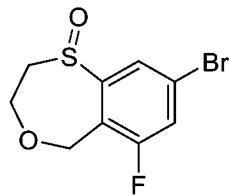
步驟4：4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇之製備



【0236】 向5-(4-溴-2-氟-6-乙炔基氫硫基-苯基)甲醇(10 g , 38.00 mmol)於MeOH (100 mL)及H₂O (100 ml)中之溶液添加過氧硫酸氫鉀(11.68 g , 19.00 mmol)，在30℃下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入水(1 L)中，該溶液係用EA (1 L * 3)萃取，經組合之有機層係用飽和Na₂SO₃ (1 L)及鹽水(1 L)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色油之6-(4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇(10.61 g , 粗)。LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 263.0

【0237】

步驟5：1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1 λ 4-苯并噁噻呼之製備

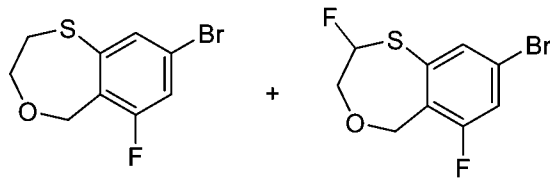


【0238】 在0℃下向6-(4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇(10.6 g , 37.98 mmol)於THF (110 mL)中之溶液添加NaH (3.04 g , 75.95 mmol , 60%純度)，然後在20℃下將該混合物攪拌1 hr。將該反應混合物

倒入NH₄Cl (500 mL)中，該溶液係用EA (500 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(1000 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生棕褐色殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化，濃縮該溶液以產生呈白色固體之1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪(5.5 g，19.70 mmol，51.89%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H) ppm

【0239】

步驟6：1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪及8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪之製備



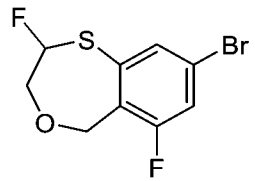
【0240】向1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪(1.9 g，6.81 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液添加SbCl₃ (46.58 mg，204.21 μmol)及然後添加DAST (2.19 g，13.61 mmol，1.80 mL)。在20℃下將該混合物攪拌16 hr。然後添加DAST (5.49 g，34.03 mmol，4.50 mL)，在20℃下將該混合物攪拌16 hr。添加SbCl₃ (1.55 g，6.81 mmol)及DAST (10.97 g，68.07 mmol，8.99 mL)，在20℃下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃溶液(200 mL)中，該溶液係用EA (200 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(500 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20:1至5:1)純化，濃縮峰1溶析液以產生呈黃色油之1-氧化8-溴-6-氟-

3,5-二氫-2H-4,1λ4- 苯并噁噻呼(1.2 g , 4.56 mmol , 67.00%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H) ppm

【0241】濃縮峰2溶析液以產生呈黃色固體之8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1- 苯并噁噻呼(600 mg , 2.13 mmol , 31.36%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

【0242】

步驟7：8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1- 苯并噁噻呼之製備

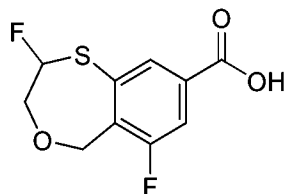


【0243】向1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4- 苯并噁噻呼(上文峰1) (1.2 g , 4.56 mmol)於MeCN (25 mL)中之溶液添加Select F (2.02 g , 5.70 mmol)及然後在冰浴下添加DAST (147.02 mg , 912.11 μmol , 120.51 μL)。在20℃下將該溶液攪拌1 hr。然後在0℃下向該混合物添加DIEA (884.11 mg , 6.84 mmol , 1.19 mL)，然後在20℃下將該混合物攪拌1 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃溶液(200 mL)中並用EA (200 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(500 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20:1至5:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色固體之8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1- 苯并噁噻呼(500 mg , 1.78 mmol , 39.00%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m,

1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

【0244】

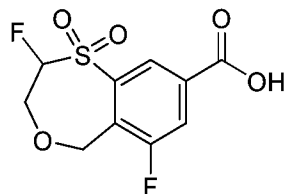
步驟8：2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪-8-羧酸之製備



【0245】 向8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪(1.3 g, 4.62 mmol)於DMSO (20 mL)及H₂O (4 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (958.71 mg, 6.94 mmol)、二環己基(3-二環己基磷鎢基丙基)磷鎢；二四氟硼酸酯(283.13 mg, 462.44 μmol)及Pd(OAc)₂ (103.82 mg, 462.44 μmol)。在真空下將懸浮液脫氣並用CO吹掃數次。在CO (15 psi)下在100°C下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃溶液(100 mL)中並用EA (100 mL * 2)萃取。用1 N HCl將水相調整至pH=1並用EA (50 mL * 2)萃取，經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色固體之2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪-8-羧酸(1.1 g, 粗)，其無需純化即可使用。

【0246】

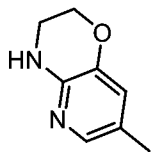
步驟9：2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ⁶-苯并噻嗪-8-羧酸之製備



【0247】 向2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪-8-羧酸(1.1 g,

【0253】

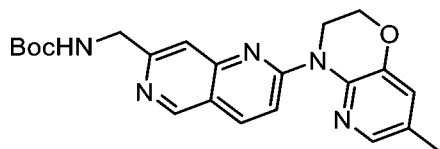
步驟1：7-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪之製備



【0254】 向7-溴-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(350 mg, 1.63 mmol)及甲基硼酸(292.28 mg, 4.88 mmol)於二噁烷(5.6 mL)及H₂O (1.4 mL)中之溶液添加二第三丁基(環戊基)磷烷；二氯化鈮；鐵(106.07 mg, 162.76 μ mol)及K₃PO₄ (1.04 g, 4.88 mmol)。在80°C下將該反應物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入H₂O (5 mL)中，該溶液係用EA (5 mL * 2)萃取，經組合之有機層係用鹽水(6 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術使用0至80%乙酸乙酯/石油之梯度純化。在真空下濃縮所需溶析液以產生呈黃色油之7-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(200 mg, 1.33 mmol, 81.83%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 151.1。

【0255】

步驟2：((2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備

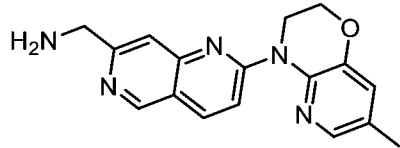


【0256】 向N-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(200 mg, 680.86 μ mol)及7-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(122.70 mg, 817.03 μ mol)於二噁烷(4 mL)中之溶液添加Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.40 mmol)及Xantphos (78.79 mg, 136.17 μ mol)及Pd₂(dba)₃ (62.35 mg,

68.09 μmol ，0.1當量)。在 100°C 下將該反應物攪拌12 hr。過濾該反應混合物。在真空下濃縮濾液以產生粗殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶析液以36 mL/min之梯度)純化。在真空下濃縮該溶析液以產生呈黃色固體之((2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(250 mg，531.33 μmol ，78.04%產率)。
LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 408.1$ 。

【0257】

步驟3：(2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備

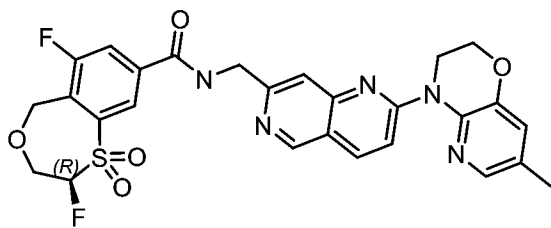


【0258】向((2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(250 mg，613.55 μmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液添加HCl/二噁烷(4 M, 4 mL)。在 25°C 下將該反應物攪拌1 hr。在真空下濃縮該反應混合物以產生呈黃色固體之(2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(150 mg，粗，HCl)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 308.1$ 。

【0259】

步驟4：(R)-1,1-二氧化2,6-二氟-N-((2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-2,3-二氫-5H-苯并[e][1,4]噁嗪-8-甲醯胺之製備

(化合物6)



【0260】 向(2R)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ6-苯并噻噠-8-羧酸(中間物1，上文描述) (40.46 mg，145.43 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液添加(2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(50 mg，145.43 μmol)、DIEA (187.95 mg，1.45 mmol，253.31 μL)及EDCI (55.76 mg，290.86 μmol)、HOBT (39.30 mg，290.86 μmol)。在25℃下將該反應物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入水(5 mL)中及該混合物係用EtOAc (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(10 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由製備型HPLC (FA條件；管柱：Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：17%至50%，11 min)純化。凍乾所需溶離份以產生呈黃色固體之(R)-1,1-二氟-2,6-二氟-N-((2-(7-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-2,3-二氫-5H-苯并[e][1,4]噻噠-8-甲酰胺(34.84 mg，56.78 μmol，39.04%產率，FA)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺= 568.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 4H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 2.25 (s, 3H) ppm。

【0261】 表2中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備化合物6者之程序製備。

表2：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
326	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.73 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.33 (br s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 4H), 1.65 - 1.62 (m, 1H) ppm
3	599.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.82 - 9.61 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 - 8.21 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 - 5.80 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 4H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H) ppm
8	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 2H), 0.78 - 0.64 (m, 2H) ppm
9	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.70-9.67 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.34(m, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H) ppm
11	598.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 3H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.74 - 4.73 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 6H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm
13	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 3H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H) ppm。
17	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.26 (m, 6H), 3.32 (br s, 4H), 1.10 - 1.07 (m, 6H) ppm
25	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 6.05 - 5.65 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.88 (mz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 6H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (br s, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
26	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.76 - 9.69 (m, 1H), 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 5.73 (m, 2H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.16 - 1.13 (m, 2H) ppm
27	614.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.73 - 9.70 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 6H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm
28	619.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.57 - 9.54 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.09 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 - 5.98 (m, 1H), 5.20 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.24 (m, 6H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
30	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 4H), 4.20 - 3.89 (m, 2H) ppm
32	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.23 (m, 3H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 - 6.90 (m, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 6H) ppm °
33	597.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.67 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 5H), 2.89 (s, 6H) ppm
39	576.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.64-9.61(m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.02-1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.77(m, 2H) ppm °
41	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.14 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H), 0.99 - 0.97 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (m, 1H) ppm
48	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.68Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
50	659.00	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 3H), 5.01-5.00 (m, J = 2.2, 14.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 3H) ppm
56	632.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.12 (m, 1H), 5.59 - 5.37 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 4H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.99 - 3.84 (m, 2H) ppm
58	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.70 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 2H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 6H) ppm
59	599.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.76 (m, 1H), 9.29 - 9.27 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 2H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 4H) ppm
61	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.09 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.77 - 0.60 (m, 2H) ppm
62	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.71 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.36 - 8.34 (m, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.36 (m, 4H) ppm
63	627.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 2H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 5.24 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 6H), 3.96 - 3.90 (m, 2H) ppm
72	594.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.30 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H) ppm
74	630.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.10 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H) ppm
76	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 3H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H) ppm

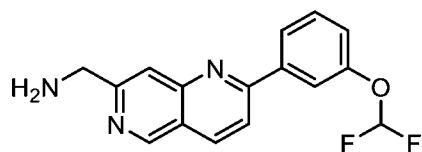
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
78	599.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 4H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H) ppm
88	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.368 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 2H), 4.75 - 4.73 (m, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 3H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H) ppm
102	572.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 3H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 4H), 3.44 (s, 1H) ppm
112	689.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H) ppm
116	630.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 3H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 6H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H) ppm
121	675.00	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ = 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 5.57 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 2H), 5.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 3H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 1H) ppm
132	612.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71-9.68 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.33(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26-6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92-4.73 (m, 4H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H) ppm
140	606.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.77 - 9.63 (m, 1H), 9.18 - 9.13 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.68 (m, 1H), 6.33 - 6.09 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 6H) ppm
146	620.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.12- 8.09 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.77-6.67 (m, 1H), 5.37(d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.53 - 4.31 (m, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (s, 6H) ppm
163	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ= 9.72 - 9.70 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 4H)ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
175	655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.81-9.78 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4Hz, 3H) ppm
199	607.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.71 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.68 (m, 1H), 6.34 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 4H) ppm
207	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 4H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.49 - 1.44 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H) ppm
208	620.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.74 - 9.72 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.76 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 6H) ppm
209	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.18 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.03 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 2H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H) ppm
237	600.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.60 - 9.057 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 6H), 2.52 - 2.51 (m, 3H) ppm
239	592.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.70-9.68 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.11 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 2.06 (s, 3H) ppm
260	618.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.89 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 6H), 1.63 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
272	620.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.65-9.62 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.62- 4.58 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 4H), 4.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H) ppm

【0264】 將N-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(208.40 mg, 709.46 μmol)、[3-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(200 mg, 1.06 mmol)、二第三丁基(環戊基)磷烷；二氯化鈹；鐵(46.24 mg, 70.95 μmol)及 K_3PO_4 (451.78 mg, 2.13 mmol)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃3次，及然後在 80°C 下在 N_2 氣氛下將該混合物攪拌14 hr。該反應混合物用 H_2O (15mL)稀釋並用EA (15 mL*3)萃取。經組合之有機層係經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/2)純化，在減壓下濃縮溶離份以獲得呈棕色油之((2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(255 mg, 635.27 μmol , 89.54%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+= 402.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.36 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.21 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm。

【0265】

步驟2：(2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備

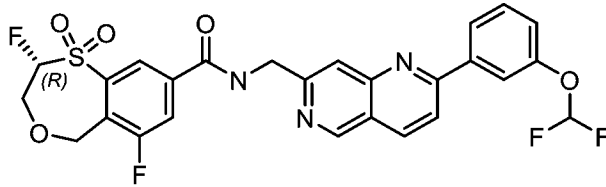


【0266】 向((2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(250 mg, 622.81 μmol)於TFA (1 mL)及DCM (3 mL)中之溶液。在 25°C 下將該混合物攪拌0.5 hr。將該混合物倒入 NaHCO_3 (10 mL)水溶液中，然後用EA (10 mL * 3)萃取，經組合之有機層係經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得呈棕色固體之(2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1,6-萘啶

-7-基)甲胺(185 mg , 614.03 μmol , 98.59%產率) 。 LCMS (ESI) m/z :
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.1$ 。

【0267】

步驟3：(2R)-N-[[2-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1 λ 6-苯并噁噻呼-8-甲醯胺之製備



【0268】 向(2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(50 mg , 165.95 μmol)於DCM (1mL)中之溶液添加(2R)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1 λ 6-苯并噁噻呼-8-羧酸(46.17 mg , 165.95 μmol)、EDCI (47.72 mg , 248.93 μmol)、HOBt (33.64 mg , 248.93 μmol)及DIEA (107.24 mg , 829.76 μmol)。在25℃下將該混合物攪拌14 hr。該反應混合物係用 H_2O (5 mL)稀釋，用DCM (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由逆相HPLC (乙腈及水以0.1% FA條件)純化。然後在減壓下濃縮該溶液及然後凍乾以產生呈灰白色固體之(2R)-N-[[2-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1 λ 6-苯并噁噻呼-8-甲醯胺(20.83 mg , 37.10 μmol , 22.35%產率) 。 LCMS (ESI) m/z :
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.68 (m, 3H), 4.53 - 4.32

(m, 2H) ppm。對掌性SFC：OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.1cm；Rt = 2.427 min，ee% = 100.00%。

【0269】表3中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備化合物297者之程序製備。

表3：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
327	550.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 6.14 - 6.02 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 2H), 4.84 - 4.83 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 5H) ppm
12	610.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 -7.68 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 6H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 3H) ppm
21	606.3	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.21 (d, J = 4 Hz, 6H) ppm。
23	582.3	¹ H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 9.33 (s, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.48 (m, 1H), 5.88 - 5.54 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.07 (s, 3H) ppm
29	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.85 - 9.65 (m, 1H), 9.53 - 9.28 (m, 1H), 8.72 - 8.58 (m, 1H), 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 6.77 (m, 1H), 6.45 - 6.01 (m, 1H), 5.41 - 5.12 (m, 1H), 4.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 - 4.40 (m, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 3H) ppm
43	618.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 2H), 8.49 - 8.33 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 6.84 - 6.40 (m, 1H), 6.17 - 5.83 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 3H) ppm
44	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.80 - 9.72 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 6.06 - 5.80 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.86 (m, 3H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
46	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.74 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.13 (m, 1H), 6.07 - 5.77 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.86 (m, 3H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm
53	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm
54	614.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 - 9.72 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.22 - 4.87 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 2H) ppm °
64	642.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86-9.85 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 3H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66-7.39 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.31 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.0Hz, 6H) ppm
73	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.07 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.77 (m, 3H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 2.53 (s, 3H) ppm
75	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.75 (m, 1H), 9.44 - 9.43 (m, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.01 - 2.00 (m, 3H) ppm
77	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 4H) ppm
79	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.57 - 8.49 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 2H), 1.22 (d, J = 4.0 Hz, 6H) ppm
85	603.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.48 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.29 (br s, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm
95	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.19 (m, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
103	580.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.39 (m, 2H) ppm
111	552.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.39 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 2.41 - 2.36 (m, 2H) ppm
114	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.13 - 1.02 (m, 4H) ppm
118	536.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 - 6.14 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 4.90 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H) ppm
127	595.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.72 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.03 (s, 3H) ppm
128	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 2H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H) ppm
131	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.63 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.85 (m, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 5.22 - 4.95 (m, 2H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.51 (br s, 3H) ppm
137	576.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.81 (m, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm °
144	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.68 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 - 8.45 (m, 4H), 8.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 6.33 - 6.12 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 3H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm
158	544.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 6.32 - 6.11 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
167	595.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 6.81 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 3H), 4.46 (br s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.04 (s, 3H) ppm
170	541.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm
174	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.08 (m, 1H), 5.84 - 5.59 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H) ppm
193	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H) ppm
195	574.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H) ppm
205	563.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 2H), 8.32 - 7.85 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 3H), 4.53 - 4.34 (m, 2H) ppm
221	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm
225	579.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.27 - 7.89 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H) ppm
228	553.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 2.42 - 2.34 (m, 2H) ppm
234	609.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.90 - 9.86 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 2H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.12-6.84 (m, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.29-5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm

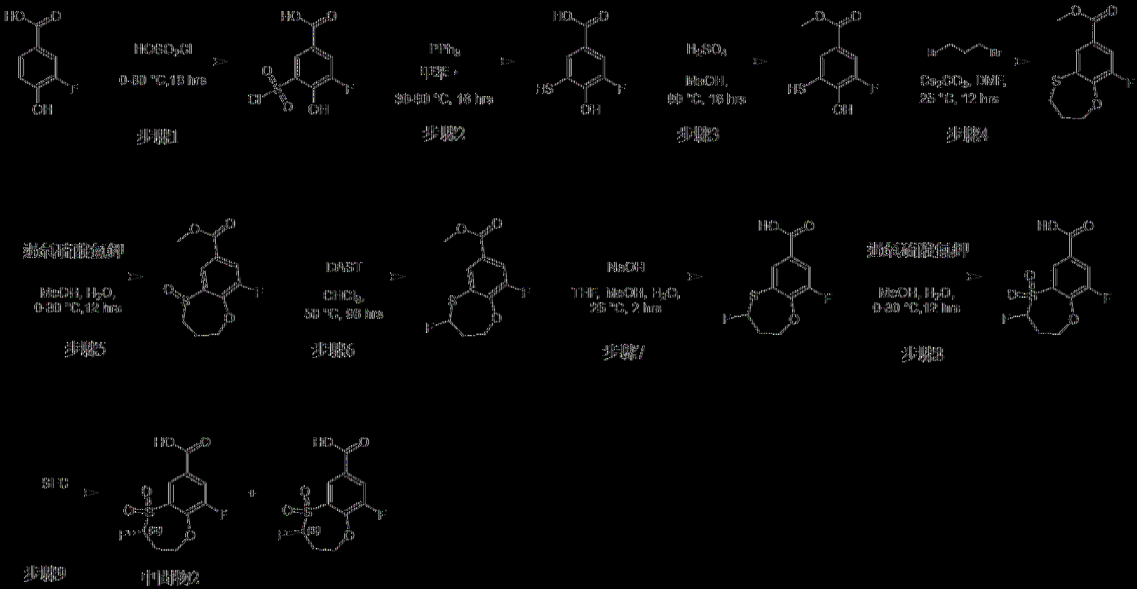
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
238	538.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.78- 9.76(m, 1H), 9.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.79 - 8.76 (m, 2H), 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m,2H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.16 - 1.14 (m, 4H) ppm
242	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.78 - 7.75 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 5.87 - 5.59 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 3H) ppm
251	623.00	¹ H NMR (400 MHz , 甲醇-d4) δ = 9.34 (s, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 2H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 6.52 - 6.11 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 3H) ppm
253	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.60 (m, 2H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.11 (m, 1H), 5.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 3H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H) ppm
270	527.1	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ =9.76 - 9.74 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.06 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) ppm
280	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.81 - 9.65 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.14 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm
290	564.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.81-9.79 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29- 8.26 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.28-6.17 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48-4.36(m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.26 (s, 6H) ppm
294	619.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.77 - 9.38 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.60 - 8.54 (m, 2H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H) ppm
297	562.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.68 (m, 3H), 4.53 - 4.32 (m, 2H) ppm
301	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.80-9.77 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77-8.67 (m, 2H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.34 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.29-7.02 (m, 1H), 6.28-6.18 (m, 1H), 5.43 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 4.14 (s, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/MS-100)	¹ H NMR
302	553.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 9.79 ~ 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 ~ 8.66 (m, 1H), 8.64 ~ 8.60 (m, 1H), 8.58 (d, J : ~ 1.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J : ~ 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J : ~ 7.6 Hz, 1H), 7.91 ~ 7.82 (m, 2H), 7.47 (d, J : ~ 7.6 Hz, 1H), 6.30 ~ 6.15 (m, 1H), 5.41 (d, J : ~ 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J : ~ 14.8 Hz, 1H), 4.83 ~ 4.82 (m, 2H), 4.51 ~ 4.39 (m, 2H), 2.27 ~ 2.20 (m, 1H), 1.12 ~ 1.03 (m, 4H) ppm
307	581.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 9.80 ~ 9.77 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.78 (d, J : ~ 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J : ~ 7.6 Hz, 1H), 8.51 ~ 8.49 (m, 2H), 8.29 ~ 8.22 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, J : ~ 8.0 Hz, 1H), 6.28 ~ 6.18 (m, 1H), 5.25 (d, J : ~ 14.4 Hz, 1H), 4.92 ~ 4.84 (m, 3H), 4.48 ~ 4.39 (m, 2H) ppm

[(02/0)]

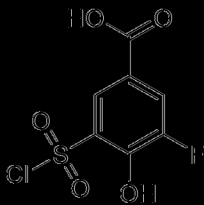
中間物2 (4R)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氧-2H-1,5 λ 6-苯并噁嗪

呼吸羧酸之製備



[(02/1)]

步驟1：3-氯磺酰基-5-氟-4-羥基-苯甲酸之製備。



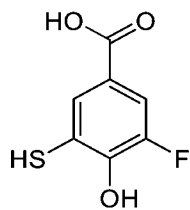
[(02/2)]

在0℃下以10份向 HOSO_2Cl (175.00 g, 1.50 mol, 100 mL)之溶液添加3-氟-4-羥基-苯甲酸(12 g, 76.87 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌16 hr及然後在80℃下攪拌2 hr。將該反應溶液滴加至冰水(100

mL)。過濾該混合物，濾餅係用水(3 * 10 mL)清洗並在真空中乾燥以產生呈黃色固體之3-氯磺醯基-5-氟-4-羥基-苯甲酸(15 g，55.97 mmol，72.81%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.52-11.09 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H) ppm。

【0273】

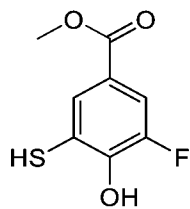
步驟2：3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸之製備。



【0274】 在30℃下向3-氯磺醯基-5-氟-4-羥基-苯甲酸(15 g，58.91 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液添加PPh₃ (54.08 g，206.19 mmol)，在90℃下將該混合物16 hr。該反應混合物係藉由添加飽和NaHCO₃ (100 mL)淬滅並用MTBE (100 mL * 3)萃取。由12N HCl將水層調整至pH=3並用EA (100 mL * 3)萃取。EA層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸(8.5 g，45.17 mmol，76.68%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.96-12.89 (m, 1H), 11.57-11.51 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 1H) ppm。

【0275】

步驟3：3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸甲酯之製備。

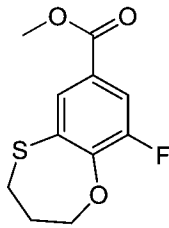


【0276】 向3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸(8 g，42.51 mmol)於MeOH (80 mL)中之溶液添加H₂SO₄ (14.72 g，150.08 mmol，8 mL)。在

80 °C 下將該混合物攪拌 16 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以移除 MeOH。殘餘物係用 H₂O (100 mL) 稀釋。用 NaHCO₃ 水溶液將 pH 調整至 3 並用 EA (100 mL * 3) 萃取。經組合之有機層係經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®；80 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，0~100% 乙酸乙酯/石油醚之溶析液以 100 mL/min 之梯度)純化，在減壓下濃縮該溶析液以產生呈白色固體之 3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸酯(8 g，19.78 mmol，93.06% 產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 202.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.27 - 11.29 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.43 (m, 1H), 3.81 (d, J = 8.4 Hz, 3H) ppm。

【0277】

步驟4：9-氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁噻呼-7-羧酸甲酯之製備。

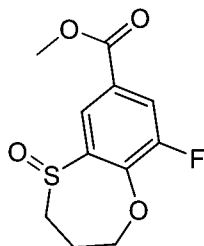


【0278】 向 3-氟-4-羥基-5-氫硫基-苯甲酸甲酯(7 g，34.62 mmol)及 1,3-二溴丙烷(6.99 g，34.62 mmol，3.53 mL)於 DMF (350 mL) 中之溶液添加 Cs₂CO₃ (56.40 g，173.09 mmol)。在 25 °C 下將該混合物攪拌 12 hr。該混合物係用 H₂O (200 mL) 稀釋並用 MTBE (200 mL * 2) 萃取。經組合之有機層係經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)純化。濃縮溶析液以提供呈黃色油之 9-氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁噻呼-7-羧酸甲酯(7.5 g，30.96 mmol，89.42% 產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 242.9。 ¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H) ppm。

【0279】

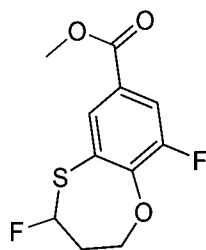
步驟5：9-氟-5-側氧基-3,4-二氫-2H-1,5 λ 4-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯之製備。



【0280】 在0℃下向9-氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯 (7 g, 28.89 mmol)於MeOH (140 mL)及H₂O (70 mL)中之溶液添加過氧硫酸氫鉀(9.77 g, 15.89 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用H₂O (300 mL)稀釋並用EA (300 mL * 2)萃取。經組合之有機層係用飽和Na₂SO₃ (300 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化。濃縮溶析液以提供呈白色固體之9-氟-5-側氧基-3,4-二氫-2H-1,5 λ 4-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯(7 g, 27.10 mmol, 93.81%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =258.9。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.19-8.18 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.40-2.39(m, 1H) ppm。

【0281】

步驟6：4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯之製備。

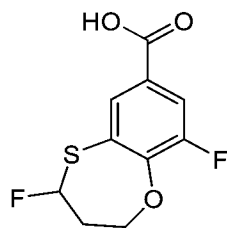


【0282】 向9-氟-5-側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ4-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯(500 mg, 1.94 mmol)於CHCl₃ (5 mL)中之溶液添加DAST (6.10 g, 37.84 mmol, 5.00 mL)。在50℃下將該混合物攪拌96 hr。將該反應混合物與另四個批次組合以進行。在0℃下將該反應混合物添加至飽和NaHCO₃ (200 mL)並用DCM (200 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)純化。濃縮溶析液以提供呈黃色固體之4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.3 g, 5.00 mmol, 51.60%產率)。

【0283】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94-7.93 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 5.96-5.83 (m, 1H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 2H) ppm。

【0284】

步驟7: 4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸之製備。

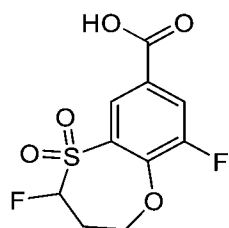


【0285】 向4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.95 g, 7.49 mmol)於THF (10 mL)、MeOH (5 mL)及H₂O (5 mL)中之混合物添加NaOH (599.41 mg, 14.99 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 hr。

該混合物係用H₂O (50 mL)稀釋並添加1 N HCl以調整pH=3，然後用EA (50 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以提供呈白色固體之4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸(1.8 g，7.31 mmol，97.57%產率)，其係直接用於下一步驟中。

【0286】

步驟8：4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁嗪呼-7-羧酸之製備



【0287】 在0℃下向4,9-二氟-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁嗪呼-7-羧酸(1.8 g，7.31 mmol)於MeOH (40 mL)及H₂O (20 mL)中之溶液添加過氧硫酸氫鉀(13.48 g，21.93 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用H₂O (100 mL)稀釋並用DCM (100 mL * 2)萃取。經組合之有機層係用Na₂SO₃水溶液(100 mL)清洗及經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以提供呈白色固體之4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁嗪呼-7-羧酸(1.9 g，6.83 mmol，93.42%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.33-8.25 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H) ppm。

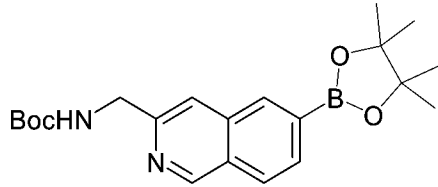
【0288】

步驟9：中間物2 (4R)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁嗪呼-7-羧酸及(4S)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁嗪呼-7-羧酸之製備

mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，PE:EA = 20:1至1:1)純化，在減壓下濃縮溶離份以獲得呈白色固體之(2S,6R)-4-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-嗎啉(1.2 g，5.27 mmol，78.52%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 228.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.40 - 8.23 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.17 - 1.14 (m, 6H) ppm。

【0294】

步驟2：N-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-3-異喹啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯之製備

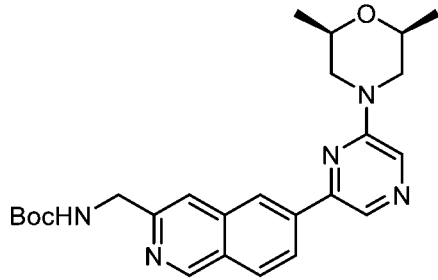


【0295】 將N-[(6-溴-3-異喹啉基)甲基]胺甲酸第三丁酯(200 mg，593.10 μmol)，4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(180.73 mg，711.72 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (43.40 mg，59.31 μmol)及KOAc (174.62 mg，1.78 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣並用N₂吹掃3次，及然後在100℃下在N₂氣氛下將該混合物攪拌2 hr。該混合物係用H₂O (30 mL)稀釋並用EA (30 mL*2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以提供呈棕色油之N-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-3-異喹啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯(220 mg，粗)，其係直接用於下一步驟中。

【0296】

步驟3：N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異喹

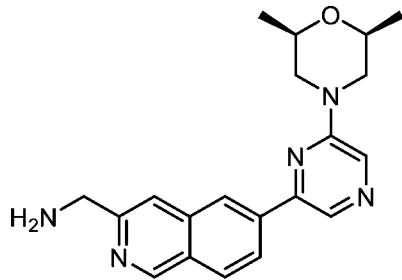
啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯之製備



【0297】 將(2S,6R)-4-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-嗎啉(來自步驟1) (100 mg , 439.19 μmol)、N-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-3-異噁啉基]甲基]胺甲酸酯(202.53 mg , 527.03 μmol)、 K_3PO_4 (279.68 mg , 1.32 mmol)及二第三丁基(環戊基)膦；二氯化鈹；鐵(28.62 mg , 43.92 μmol)於二噁烷(2.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃3次，及然後在 100°C 下將該混合物攪拌12 hr。將該反應混合物倒入 H_2O (30 mL)中並用EA (30 mL*3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(60 mL)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 ，PE:EA = 20:1至1:1)純化，在減壓下濃縮溶離份以獲得呈黃色固體之N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異噁啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯(150 mg , 333.67 μmol ，75.97%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.1$ 。

【0298】

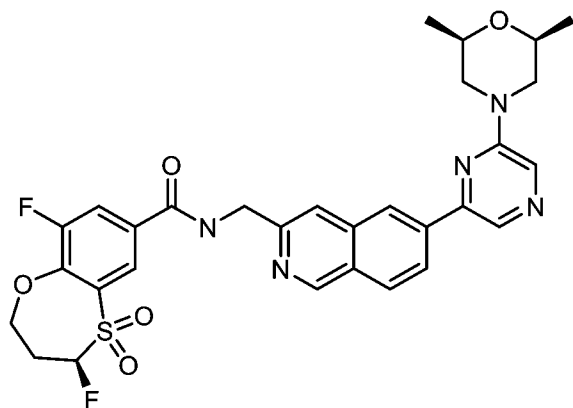
步驟4：[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異噁啉基]甲胺之製備



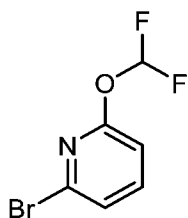
【0299】 向N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異喹啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯(150 mg, 333.67 μ mol)於二噁烷(2 mL)中之溶液添加HCl /二噁烷(4 M, 4 mL)。在25°C下將該混合物攪拌1 h。濃縮該反應混合物以獲得呈淡黃色固體之[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異喹啉基]甲胺(120 mg, 粗, HCl鹽), 其無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 350.2

【0300】

步驟5: (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異喹啉基]甲基]-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁噻呼-7-甲醯胺(化合物19)之製備



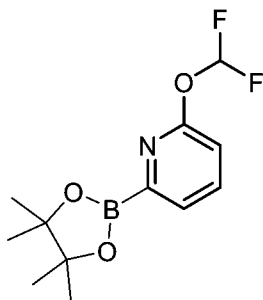
【0301】 向[6-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]吡嗪-2-基]-3-異喹啉基]甲胺鹽酸鹽(70 mg, 200.33 μ mol)於DCM (2 mL)中之溶液添加(4R)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁噻呼-7-羧酸(中間物2) (55.74 mg, 200.33 μ mol)、EDCI (76.81 mg, 400.65 μ mol)、HOBt (54.14 mg, 400.65 μ mol)及DIEA (155.35 mg, 1.20 mmol, 209.36 μ L)。在25°C下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入水(15 mL)中並用EA (15 mL*3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(20 mL)清洗, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。該殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex



【0304】 向1-[[溴(二氟)甲基]-乙氧基-磷醯基]氧基乙烷(3.38 g，12.64 mmol)於MeCN (20 mL)中之溶液添加6-溴吡啶-2-醇(2.00 g，11.49 mmol)及KF (1.34 g，22.99 mmol)。在25°C下將該混合物攪拌16 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物，然後殘餘物係用H₂O (100 mL*3)稀釋，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物，其係藉由管柱層析術(SiO₂，PE/EA=50/1至5/1)純化。在減壓下濃縮溶析液以產生呈無色油之2-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶(1.2 g，5.36 mmol，46.61%產率)。LCMS (ESI) m/z: [81BrM+H]⁺ = 226.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm。

【0305】

步驟2：2-(二氟甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶之製備

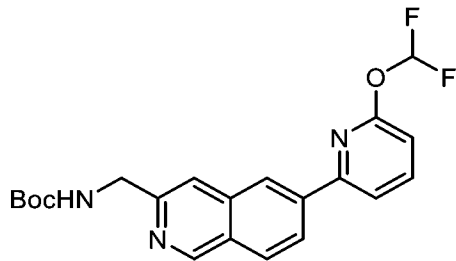


【0306】 向XPhos (106.41 mg，223.21 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加Pd₂(dba)₃ (81.76 mg，89.28 μmol)，然後將該混合物脫氣並N₂吹掃3次，及然後在25°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌30 min。然後將2-

溴-6-(二氟甲氧基)吡啶(200 mg , 892.85 μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(272.07 mg , 1.07 mmol)及KOAc (262.88 mg , 2.68 mmol)添加至該混合物。在80℃下將所得混合物攪拌2 hr。過濾該反應混合物並用EA (20 mL * 3)清洗濾餅。在減壓下濃縮經組合之濾液以產生呈棕色油之2-(二氟甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(240 mg , 885.39 μmol , 99.16%產率)，其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

【0307】

步驟3：N-[[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯之製備

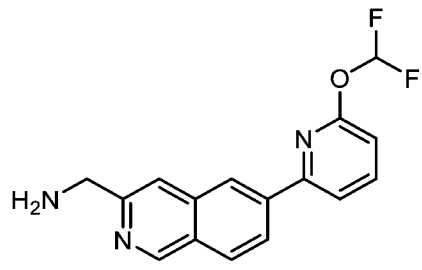


【0308】 向2-(二氟甲氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(240 mg , 885.39 μmol)於二噁烷(2 mL)及H₂O (0.2 mL)中之溶液添加N-[(6-溴-3-異喹啉基)甲基]胺甲酸第三丁酯(149.28 mg , 442.69 μmol)、二第三丁基(環戊基)磷烷；二氯化鈣；鐵(28.85 mg , 44.27 μmol)及K₃PO₄ (281.91 mg , 1.33 mmol)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃3次，及然後在80℃下在N₂氣氛下將該混合物攪拌16 hr。該混合物係用H₂O (30 mL)稀釋並用EA (50 mL * 3)萃取。經組合之有機相係用鹽水(50 mL * 2)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生殘餘物，其係藉由管柱層析術(SiO₂ , PE/EA=10/1至1/3)純化。在減壓下濃縮溶析液以產生呈黃色固體之N-[[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲基]胺甲

酸第三丁酯(160 mg , 398.60 μmol , 90.04%產率) 。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.25$ (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.49 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm 。

【0309】

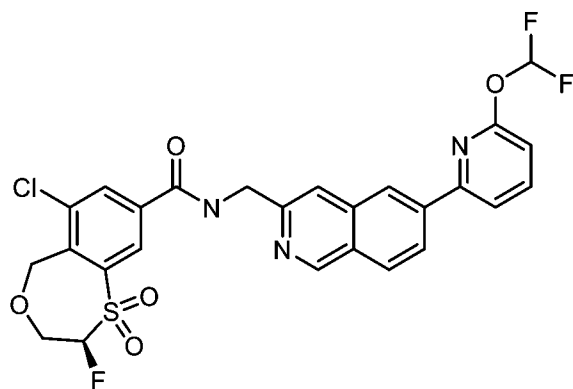
步驟4：[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲胺之製備



【0310】 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下將N-[[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲基]胺甲酸第三丁酯(160 mg , 398.60 μmol)於HCl/二噁烷(4 M)中之混合物攪拌2 hr 。在減壓下濃縮該反應混合物以產生呈灰色固體之[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲胺(130 mg , 384.90 μmol , 96.56%產率, HCl) , 其係直接用於下一步驟且無需進一步純化 。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.1$ 。

【0311】

步驟5：(2R)-6-氯-N-[[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異喹啉基]甲基]-2-氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1 λ 6-苯并噁噻吩-8-甲醯胺之製備



【0312】 向[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異噁啉基]甲胺(30 mg, 88.82 μmol)及(2R)-6-氯-2-氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ6-苯并噁噻呼-8-羧酸(中間物1) (31.41 mg, 106.59 μmol)於DCM (1 mL)中之混合物添加EDCI (22.14 mg, 115.47 μmol)、HOBt (15.60 mg, 115.47 μmol)及DIEA (68.88 mg, 532.94 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入H₂O (10 mL)中並用DCM (20 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(30 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物，其係藉由逆相急驟(0.1% FA條件)純化。在減壓下濃縮溶析液以移除MeCN並凍乾殘餘物以產生呈白色固體之(2R)-6-氯-N-[6-[6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-3-異噁啉基]甲基]-2-氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ6-苯并噁噻呼-8-甲醯胺(19.12 mg, 33.08 μmol , 37.24%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 578.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.27 - 7.83 (m, 5H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm。對掌性SFC：OD-3-MeOH+ACN(DEA)-40-3ML-35T.1cm, Rt = 0.853 min, ee% = 97.36%。

【0313】 表4中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備化合物235者之程序製備。

表4：本發明之化合物

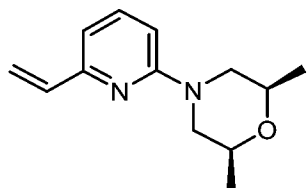
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
16	610.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.64 - 9.62 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 3H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
19	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66 - 9.58 (m, 1H), 9.36 - 9.31 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 2H), 8.39 - 8.19 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 6.41 - 6.12 (m, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
196	579.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 7.87 (m, 4H), 7.28 - 7.09 (m, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 3H), 4.51 - 4.36 (m, 2H) ppm
231	626.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 5.06 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.06 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
231	626.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 5.06 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.06 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
232	546.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.73 - 9.71 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 2H), 8.27 - 8.25 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.92 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H) ppm
235	578.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.27 - 7.83 (m, 5H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm
268	572.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (br s, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H) ppm

【0314】

g, 10.30 mmol, 90.63%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 270.8$ 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) $\delta = 7.31 - 7.27$ (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm。

【0317】

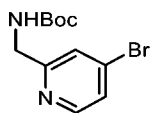
步驟2：(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-乙基吡啶-2-基)嗎啉之製備



【0318】向(2S,6R)-4-(6-溴吡啶-2-基)-2,6-二甲基嗎啉(1 g, 3.69 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液添加氰化鉀；三氟(乙基)硼(988.00 mg, 7.38 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (240.36 mg, 368.80 μ mol)、K₃PO₄ (2.35 g, 11.06 mmol)及H₂O (2 mL)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃三次及在80℃下攪拌2 hr。將該混合物倒入水(100 mL)中並用EA (30 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(30 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物係藉由正相急驟(管柱：SiO₂, 40 g, PE:EA=1:0~0:1, R_f=0.4)純化。在真空下濃縮溶析液以產生呈棕色油之(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-乙基吡啶-2-基)嗎啉(850 mg, 3.64 mmol, 98.81%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 218.9$ 。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) $\delta = 7.47 - 7.43$ (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.39 - 5.36 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm。

【0319】

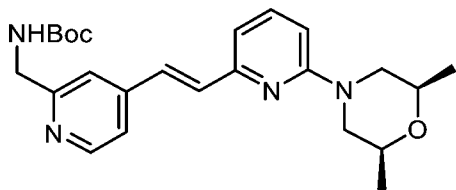
步驟3：((4-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備



【0320】 向(4-溴-2-吡啶基)甲胺(2 g, 10.69 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液添加第三丁氧基羰基碳酸第三丁酯(4.20 g, 19.25 mmol, 4.42 mL)、TEA (2.16 g, 21.39 mmol, 2.98 mL)。在25°C下將該混合物攪拌2 hr。將該混合物倒入水(50 mL)中並用DCM (50 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(50 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物係藉由正相急驟(管柱：SiO₂, 80 g, PE:EA=1:0~1:1, R_f=0.4)純化。濃縮溶析液以產生呈無色油之((4-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(3 g, 10.19 mmol, 95.28%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H-56]⁺ = 230.8。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.42 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm。

【0321】

步驟4：((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備

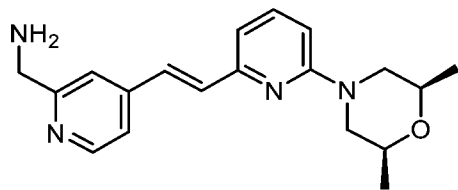


【0322】 向(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-乙烯基吡啶-2-基)嗎啉(100 mg, 458.10 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加((4-溴吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(197.32 mg, 687.15 μmol)、Pd(OAc)₂ (10.28 mg, 45.81 μmol)、參鄰甲苯磷烷(34.86 mg, 114.52 μmol)及DIEA (177.61 mg,

1.37 mmol, 239.37 μ L)。將該混合物脫氣並用 N_2 吹掃及在 100°C 下攪拌1 hr。將該反應混合物倒入水(15 mL)中並用EA (10 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(10 mL)清洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由正相急驟(管柱： SiO_2 ，12 g，PE:EA=1:0~0:1， $R_f=0.4$)純化。濃縮溶析液以產生呈白色固體之((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(190 mg, 399.62 μ mol, 87.23%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 425.1$ 。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 8.51 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 4.52 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm。

【0323】

步驟5：(4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲胺之製備

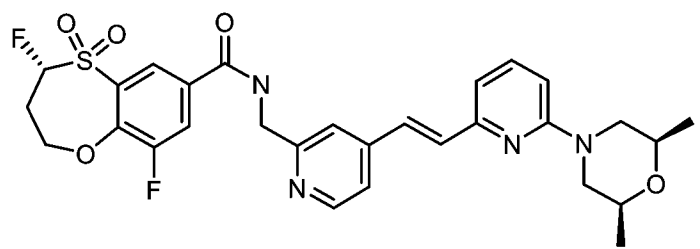


【0324】向((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 235.55 μ mol)於DCM (1 mL)中之混合物添加TFA (0.3 mL)。在 25°C 下將該混合物攪拌1 hr。將該混合物倒入飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)中並用DCM (5 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(5 mL)清洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之(4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯

基)吡啶-2-基)甲胺(75 mg，粗)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 325.0

【0325】

步驟6：(R)-5,5-二氧化N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲基)-4,9-二氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁噻呼-7-甲醯胺(化合物52)之製備

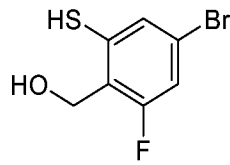


【0326】 向(4R)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁噻呼-7-羧酸(中間物2) (64.32 mg，231.18 umol)於DCM (2 mL)中之溶液添加 HATU (131.85 mg，346.77 umol) 及 DIEA (89.64 mg，693.55 umol，120.80 uL)。然後添加(4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲胺(75 mg，231.18 umol)。在25℃下將該混合物攪拌2 hr。將該混合物倒入水(20 mL)中並用EA (10 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(10 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：30%至60%，10 min)純化。然後濃縮溶析液並凍乾以產生呈黃色固體之5,5-二氧化(R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)乙烯基)吡啶-2-基)甲基)-4,9-二氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁噻呼-7-甲醯胺(28.28 mg，43.20 umol，18.69%產率，FA)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 585.1。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.46 -

中並用MTBE (1500 mL * 2)萃取。用1 N HCl將水相調整至pH = 2並用MTBE (1500 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用水(2000 mL * 2)及鹽水(5000 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色油之4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯甲酸甲酯(105 g，粗)。LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 232.9

【0330】

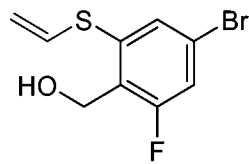
步驟2：(4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯基)甲醇之製備



【0331】 在0℃下在N₂下向4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯甲酸甲酯(105 g，396.08 mmol)於THF (1000 mL)中之溶液添加LiAlH₄ (15.03 g，396.08 mmol)，在0℃下將該混合物攪拌1 hr。將該混合物倒入1 N HCl (1000 mL)中並用EtOAc (1000 mL * 2)萃取。經組合之有機相係用鹽水(2000 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之(4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯基)甲醇(93 g，粗)並直接用於下一步驟中。

【0332】

步驟3：(4-溴-2-氟-6-乙烯基氫硫基-苯基)甲醇之製備



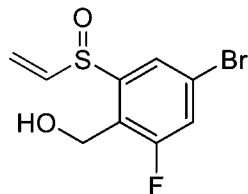
【0333】 向(4-溴-2-氟-6-氫硫基-苯基)甲醇(93 g，392.26 mmol)於DMF (1800 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (162.64 g，1.18 mol)及1,2-二溴乙烷(221.07 g，1.18 mol，88.78 mL)，在30℃下將該混合物攪拌16 hr。該反應係由水(2000 mL)淬滅。該混合物係用乙酸乙酯(2000 mL * 3)萃取。

經組合之有機層係經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色油之(4-溴-2-氟-6-乙炔基氫硫基-苯基)甲醇(56 g，212.83 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 (s, 1H), 7.19 - 7.17(m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.54 - 5.42 (m, 2H), 4.78 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H) ppm

【0334】

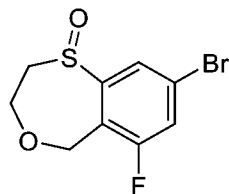
步驟4：(4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇之製備



【0335】 向(4-溴-2-氟-6-乙炔基氫硫基-苯基)甲醇(10 g，38.00 mmol)於 MeOH (100 mL)及 H_2O (100 mL)中之溶液添加過氧硫酸氫鉀(11.68 g，19.00 mmol)，在 30°C 下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入水(1 L)中，該溶液係用 EA (1 L * 3)萃取，經組合之有機層係用飽和 Na_2SO_3 (1 L)及鹽水(1 L)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色油之(4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇(10.61 g，粗)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{Br}^{79}\text{M}+\text{H}]^+ = 263.0$

【0336】

步驟5：1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪之製備

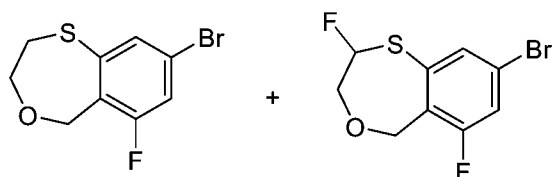


【0337】 在 0°C 下向(4-溴-2-氟-6-乙炔基亞磺基-苯基)甲醇(10.6

g, 37.98 mmol) 於 THF (110 mL) 中之溶液添加 NaH (3.04 g, 75.95 mmol, 60% 純度), 然後在 20°C 下將該混合物攪拌 1 hr。將該反應混合物倒入 NH₄Cl (500 mL) 中, 該溶液係用 EA (500 mL * 3) 萃取, 經組合之有機層係用鹽水 (1000 mL) 清洗, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 10:1 至 1:1) 純化, 濃縮該溶液以產生呈白色固體之 1-氧化 8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪 (5.5 g, 19.70 mmol, 51.89% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H) ppm

【0338】

步驟 6: 1-氧化 8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪及 8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪之製備

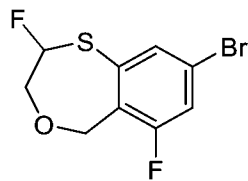


【0339】 向 1-氧化 8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪 (1.9 g, 6.81 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之溶液添加 SbCl₃ (46.58 mg, 204.21 μmol) 及然後添加 DAST (2.19 g, 13.61 mmol, 1.80 mL)。在 20°C 下將該混合物攪拌 16 hr。然後添加 DAST (5.49 g, 34.03 mmol, 4.50 mL), 在 20°C 下將該混合物攪拌 16 hr。添加 SbCl₃ (1.55 g, 6.81 mmol) 及 DAST (10.97 g, 68.07 mmol, 8.99 mL), 在 20°C 下將該混合物攪拌 16 hr。將該反應混合物倒入 NaHCO₃ 溶液 (200 mL) 中, 該溶液係用 EA (200 mL * 3) 萃取, 經組合之有機層係用鹽水 (500 mL) 清洗, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙

酯=20:1至5:1)純化，濃縮峰1溶析液以產生呈黃色油之1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪(1.2 g，4.56 mmol，67.00%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H) ppm。濃縮峰2溶析液以產生呈黃色固體之8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪(600 mg，2.13 mmol，31.36%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

【0340】

步驟7：8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪之製備

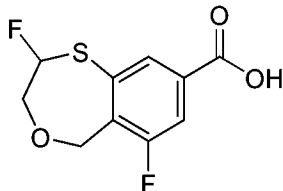


【0341】在冰浴下向1-氧化8-溴-6-氟-3,5-二氫-2H-4,1λ4-苯并噻嗪(1.2 g，4.56 mmol)於MeCN (25 mL)中之溶液添加Select F (2.02 g，5.70 mmol)及然後DAST (147.02 mg，912.11 μmol，120.51 μL)。在20℃下將該溶液攪拌1 hr。然後在0℃下向該混合物添加DIEA (884.11 mg，6.84 mmol，1.19 mL)，然後在20℃下將該混合物攪拌1 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃溶液(200 mL)中並用EA (200 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(500 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20:1至5:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色固體之8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪(500 mg，1.78 mmol，39.00%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.54$ (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H) ppm

【0342】

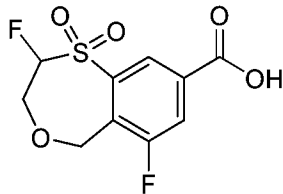
步驟8：2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪-8-羧酸之製備



【0343】 向8-溴-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪(1.3 g, 4.62 mmol)於DMSO (20 mL)及H₂O (4 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (958.71 mg, 6.94 mmol)、二環己基(3-二環己基磷鎢基丙基)磷鎢；二四氟硼酸酯(283.13 mg, 462.44 μ mol)及Pd(OAc)₂ (103.82 mg, 462.44 μ mol)。在真空下將該懸浮液脫氣並用CO吹掃數次。在CO (15 psi)下在100°C下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃溶液(100 mL)中並用EA (100 mL * 2)萃取。用1 N HCl將水相調整至pH=1並用EA (50 mL * 2)萃取，經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈黃色固體之2,6-二氟-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噻嗪-8-羧酸(1.1 g, 粗)，其無需純化即可使用。

【0344】

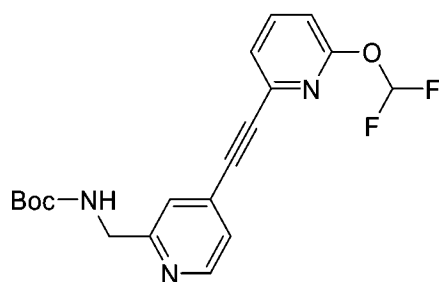
步驟9：2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1 λ^6 -苯并噻嗪-8-羧酸之製備



係用EA (100 mL * 2)萃取，經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈白色固體之(2R)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ6-苯并噁嗪呼-8-羧酸(中間物4) (350 mg，1.25 mmol，31.69%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.17 - 13.92 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H) ppm 對掌性 SFC：IG-3_5CM_MEOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M；Rt = 1.408 min，ee%=98.14%。濃縮峰2溶解液以產生殘餘物，該殘餘物係用水(100 mL)稀釋並用4 N HCl溶液調整至pH=2，該溶液係用EA (100 mL * 2)萃取，經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈白色固體之(2S)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ6-苯并噁嗪呼-8-羧酸(500 mg，1.66 mmol，41.94%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14.27 - 13.55 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 6.27 - 6.16(m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H) ppm。對掌性SFC：IG-3_5CM_MEOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M；Rt = 1.624 min，ee%=98.96%

【0348】

(R)-1,1-二氧化N-((4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-苯并[e] [1,4]噁嗪呼-8-甲醯胺(化合物184)之製備

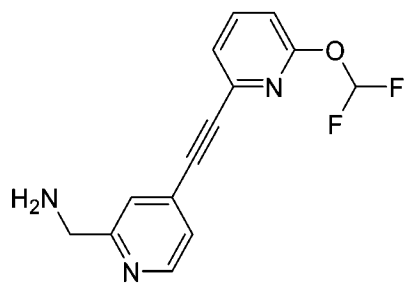


【0352】 向2-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶(100 mg , 446.42 μmol)及N-[(4-乙炔基-2-吡啶基)甲基]胺甲酸第三丁酯(103.69 mg , 446.42 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加TEA (451.73 mg , 4.46 mmol , 621.36 μL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31.33 mg , 44.64 μmol)及CuI (8.50 mg , 44.64 μmol)。將該混合物脫氣及用 N_2 吹掃並在 80°C 下攪拌1.5 hr。將該反應混合物倒入水(5 mL)中並用EA (5 mL*3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(5 mL)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(管柱： SiO_2 ，20 g；PE/EA=1/0~1/0，40 mL/min， $R_f = 0.30$)純化。在真空下濃縮該溶析液以產生呈黃色油之((4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(116 mg，289.24 μmol ，64.79%產率)。

【0353】 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.9$ 。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿- d) $\delta = 8.77 - 8.39$ (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

【0354】

步驟3：(4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲胺之製備

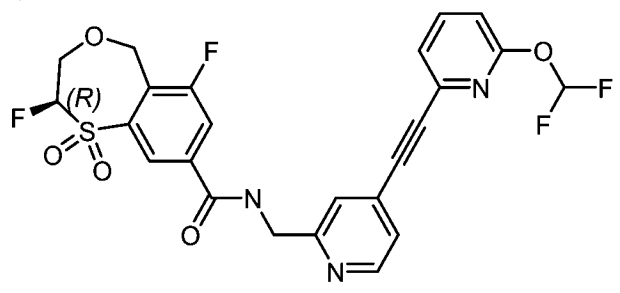


【0355】 向((4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(110 mg , 293.05 umol)於DCM (1 mL)中之溶液添加TFA (0.3 mL)。在25℃下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃水溶液(10 mL)中並用EA (10 mL*3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥以產生呈黃色固體之(4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲胺(80 mg , 257.81 umol , 87.98%產率)。

【0356】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 275.8

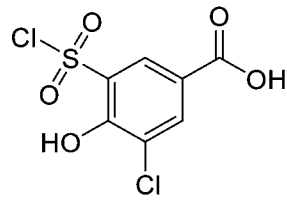
【0357】

步驟4： (R)-1,1-二氧化N-((4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二氫-2H-苯并[e][1,4]噁嗪-8-甲醯胺(化合物184)之製備



【0358】 向(2R)-2,6-二氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1λ⁶-苯并噁嗪-8-羧酸(中間物4) (80.86 mg , 290.64 umol)於DCM (1 mL)中之溶液添加EDCI (83.57 mg , 435.96 umol)、HOBt (58.91 mg , 435.96 umol)及DIEA (112.69 mg , 871.93 umol , 151.87 uL)。然後添加(4-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲胺(80 mg , 290.64 umol)。在25℃下

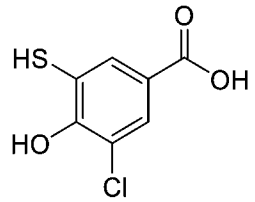
步驟1：3-氯-5-(氯磺醯基)-4-羥基苯甲酸之製備



【0362】 在20℃下向HSO₃Cl (525.00 g , 4.51 mol , 300.00 mL)添加3-氯-4-羥基-苯甲酸(60 g , 347.69 mmol)。在80℃下將該混合物攪拌16 h。將該反應混合物緩慢倒入冰水(2000 mL)中並形成許多固體。然後藉由過濾收集該固體，用水(1000 mL)清洗並用EA (3000 mL)稀釋濾餅，用水(1000 mL)清洗。有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生呈白色固體之3-氯-5-(氯磺醯基)-4-羥基苯甲酸(78 g , 244.58 mmol , 70.34%產率，85%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.29 - 11.14 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ppm。

【0363】

步驟2：3-氯-4-羥基-5-巯基苯甲酸之製備

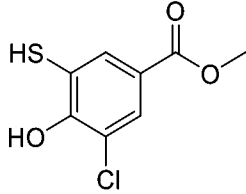


【0364】 向3-氯-5-(氯磺醯基)-4-羥基苯甲酸(78 g , 287.74 mmol)於甲苯(1600 mL)中之溶液添加PPh₃ (264.15 g , 1.01 mol , 3.5當量)。在90℃下將該混合物攪拌2 h。該反應混合物係藉由添加10% NaOH (aq)淬滅直至pH=9，然後用DCM (1000 mL)萃取。將有機層廢棄並用1 N HCl將水層調整至pH=3，及然後用H₂O (8000 mL)稀釋並用EtOAc (1000 mL*2)萃取。經組合之有機層係用鹽水(500 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之3-氯-5-(氯磺醯基)-4-羥基苯甲

酸(70 g，粗)，其係直接用於下一步驟。

【0365】

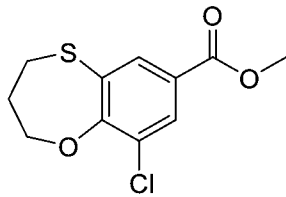
步驟3：3-氯-4-羥基-5-巰基苯甲酸甲酯之製備



【0366】 向3-氯-5-(氯磺醯基)-4-羥基苯甲酸(70 g，342.08 mmol，1當量)於MeOH (700 mL)中之溶液添加H₂SO₄ (33.55 g，342.08 mmol，18.23 mL，1當量)。在70℃下將該混合物攪拌16 hr。該反應混合物係用H₂O (2000 mL)稀釋並用EtOAc (1000 mL*3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(1000 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之3-氯-4-羥基-5-巰基苯甲酸甲酯(61.4 g，280.80 mmol，82.09%產率)，其係直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.00 - 7.69 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm。

【0367】

步驟4：9-氯-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸甲酯之製備

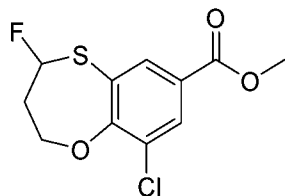


【0368】 向3-氯-4-羥基-5-巰基苯甲酸甲酯(30 g，137.20 mmol，1當量)及Cs₂CO₃ (223.51 g，686.01 mmol，5當量)於DMF (1200 mL)中之混合物添加1,3-二溴丙烷(30.47 g，150.92 mmol，15.39 mL，1.1當量)。在25℃下將該混合物攪拌16 hr。該混合物係用水(1500 mL)稀釋並用MTBE (甲基第三丁基醚) (1500 mL×2)萃取。有機層係經Na₂SO₄ (1000

mL)乾燥，過濾並濃縮。材料係藉由矽膠層析術使用石油醚/乙酸乙酯(梯度：0至50%之乙酸乙酯)純化並在真空下濃縮該溶析液以產生呈黃色固體之9-氯-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸酯(43 g，56%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.90 - 7.76 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 2H) ppm。

【0369】

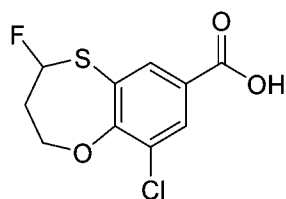
步驟5：9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯之製備



【0370】向9-氯-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸酯(43 g，166.20 mmol，1當量)於MeCN (800 mL)中之溶液添加DAST (5.36 g，33.24 mmol，4.39 mL，0.2當量)，然後在0℃下添加Select F (73.60 g，207.75 mmol，1.25當量)。在0℃下將該混合物攪拌1 hr。將該反應混合物倒入NaHCO₃ (1000 mL)中，並用EA (1000 mL *2)萃取。經組合之有機層係用鹽水(300 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。該殘餘物係藉由矽膠層析術使用石油醚/乙酸乙酯(梯度：0至50%之乙酸乙酯)純化以產生呈白色固體之9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯(27 g，97.57 mmol，58.71%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.20 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H) ppm。

【0371】

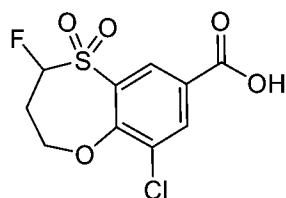
步驟6：9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸之製備



【0372】 向9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸甲酯 (27 g, 97.57 mmol, 1當量)於THF (280 mL)、MeOH (140 mL)及水(70 mL)中之溶液添加LiOH.H₂O (8.19 g, 195.15 mmol, 2當量)。在25℃下將該混合物攪拌1 hr。將該反應混合物倒入冰冷NaHCO₃ (900 mL)中並用EA (300 mL *2)萃取。經組合之有機層係用鹽水(100 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。該殘餘物係藉由矽膠層析術使用石油醚/乙酸乙酯(梯度：0至50%之乙酸乙酯)純化以產生呈白色固體之9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸(25.6 g, 97.46 mmol, 99.88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.38 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.12 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H) ppm。

【0373】

步驟7：5,5-二氧化9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸之製備



【0374】 向9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸(25.6 g, 97.46 mmol, 1當量)於MeOH (500 mL)及水(200 mL)中之溶液添加過

之溶析液以移除MeOH。殘餘物係用水(30 mL)稀釋並用1M HCl水溶液調整pH=4及用EA (20 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(50 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之5,5-二氧化(R)-9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸(中間物3) (400 mg, 1.35 mmol, 39.64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H) 對掌性 SFC : AD-3-MeOH (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.401 min, ee% = 100%。在減壓下濃縮峰2之溶析液以移除MeOH。該殘餘物係用水(30 mL)稀釋並用1M HCl水溶液調整pH=4及用EA (20 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(50 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生5,5-二氧化(S)-9-氯-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H)。對掌性 SFC : AD-3-MeOH (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm, Rt = 1.626 min, ee% = 99%。

【0377】

(R)-5,5-二氧化9-氯-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-二氟吡咯啉-1-基)-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-甲醯胺(化合物258)之製備

2H- 苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲醯胺(4.73 mg , 6.48 umol , 8.61%產率) 。
LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 675.0 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H) ppm 。對掌性SFC : AS-3-MeOH+ACN (DEA)-50-3mL-35T.1cm , Rt = 0.805 min , ee% = 100% 。

【0380】 表5中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備化合物258者之程序製備。

表5：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
4	596.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 (m 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 5H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.38 (m, 3H) ppm
5	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 9.61 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm。
10	649.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.99 - 5.75 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 1H) ppm
15	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
20	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 3H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 1H) ppm
24	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62-9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.24 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
31	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 5H), 4.33 - 4.28 (m, 5H), 3.89 - 3.60 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 2H) ppm
35	627.10	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 8.99 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 3H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H) ppm
36	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.61 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 3H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H), 0.98 - 0.96 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (m, 1H) ppm
37	592.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm
38	576.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.57 - 9.54 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.31 - 8.2 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.02 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H) ppm
40	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
45	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.35 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 4H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.13 (m, 1H), 4.72 - 4.71 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.16 - 1.00 (m, 2H) ppm
47	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.45 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 2H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
51	568.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.59 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 4H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm
55	594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 - 8.28(m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.77 (m, 2H) ppm
57	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.22 - 6.19 (m, 2H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 4H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 2H) ppm
65	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.19 (m, 4H), 7.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 4H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 4H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 2H) ppm
66	659.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 5.63 - 5.35 (m, 2H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.79 (m, 2H) ppm
69	641.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 8.96 (br s, 1H), 8.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 - 5.80 (m, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 5H), 4.17 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.46 - 1.44 (m, 3H) ppm
70	644.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.64 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 4H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.16 (m, 1H), 6.06 - 5.68 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.61(m, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (br s, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
71	583.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.54 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 - 8.14 (m, 4H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.60 (s, 1H) ppm
80	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 5.21 - 4.96 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
81	634.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.41 - 8.19 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 - 6.78 (m, 1H), 6.47 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.16 (br t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H) ppm
82	582.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 5H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm
83	550.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 3H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.09 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm
86	641.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.14 (m, 2H), 5.68 - 5.22 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 3H), 4.32 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.65 - 3.39 (m, 4H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H) ppm
87	630.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 4H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.16 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.02 - 3.00 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H) ppm
90	599.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H) ppm
91	648.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 - 8.09 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 - 6.56 (m, 1H), 6.39 - 6.12 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 4H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
93	627.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.57 - 6.52 (m, 2H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H) ppm
94	614.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.16 - 4.09 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 1.37 - 1.34 (m, 3H) ppm
96	576.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 - 6.14 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 4H) ppm
99	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 3H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.32 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 3H), 4.33 - 4.26 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 6H) ppm
105	647.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.30 (m, 1H), 6.22 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.70 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 4H), 4.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 - 2.60 (m, 2H) ppm
108	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 4H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.43 - 6.15 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 4H), 4.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 3H) ppm
109	673.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.54 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H) ppm
110	578.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.64 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 3H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 4H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm
113	624.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.32 (br s, 4H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 2H), 0.34 (q, J = 4.7 Hz, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
119	659.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.56(m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 2H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H) ppm
123	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 3H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.17 (m, 1H), 6.12 - 5.68 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 5H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 2H) ppm
124	659.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.43 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 4.70 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.70 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (br s, 1H) ppm
125	644.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 6.08 - 5.76 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.13 (s, 5H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 2H) ppm
126	620.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.62 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 4H), 7.64 - 7.28 (m, 3H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.35 - 4.34 (m, 4H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H) ppm
129	598.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.72 - 4.70(m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.16 - 4.12 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 3H) ppm
130	620.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.01 (s, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 4H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.12 (s, 6H) ppm
133	582.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.14 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm
138	659	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.60 - 5.40 (m, 2H), 4.71-4.69 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
139	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.56 - 5.55 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 3H), 4.13 - 3.89 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm
141	593.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 - 9.56 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.15 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H) ppm
142	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 5.22 - 4.97 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 5H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
145	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.58 (m, 1H), 9.20 - 9.05 (m, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 4H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 - 5.97 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H) ppm
147	598.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 4H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.71 (m, 1H) ppm
149	639.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.40 - 6.16 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H) ppm
152	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.08 - 1.07 (m, 1H) ppm
153	583.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.54 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.90 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H) ppm °
154	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 4H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.15 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.91 - 2.56 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
156	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 4H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H) ppm
157	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.55 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 4H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.13 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm
159	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 - 6.83 (m, 1H), 6.42 - 6.13 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (s, 1H) ppm
160	619.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.56 - 9.37 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.06 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
164	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.63-9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 4H), 4.18-4.15 (m, 1H), 2.84- 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H) ppm
165	639.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 - 8.37 (m, 2H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.12 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
166	630.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 - 8.29(m, 4H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H) ppm
168	657.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.59 - 9.56 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
169	618.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 2H), 6.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H) ppm
171	632.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.39 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H) ppm
172	637.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 4.88-4.87 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.18 - 3.14 (m, 4H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 3H) ppm
176	618.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.62 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 6.34 - 6.21 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H) ppm
178	598.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 8.93 (s, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.97 - 5.81 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H) ppm
180	620	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.59 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.04 (m, 2H), 6.36 - 6.20 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 4H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.59 - 2.56 (m, 1H) ppm
182	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.19 (m, 1H), 5.58 - 5.34 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.31 - 2.09 (m, 2H) ppm
183	641.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.55 - 5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 2H) ppm
185	604.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.72 (m, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
187	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58-9.55 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39-8.36(m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.88-3.85(m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.36 (s, 2H) ppm
189	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61- 9.58 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.23 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H) ppm
190	609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.54 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 2H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.16 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 2H) ppm
192	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 4H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.34 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.96 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.70 - 0.69(m, 1H) ppm
194	596.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 4H), 7.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 3H) ppm
198	600.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.03 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.95 - 7.94 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.50 (m, 2H), 4.92 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.65 - 4.64 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.23 - 2.94 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 3H) ppm
201	612.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.51 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 - 8.19 (m, 4H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.78 (m, 2H), 2.62 (s, 1H) ppm
203	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64-9.61 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 4H) ppm
204	655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61-9.58 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.92 - 4.76 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
212	635.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 4H), 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.36 - 6.15 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.29 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (br s, 1H), 4.12 (s, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 0.64 (s, 4H) ppm
213	634.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.19 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 6H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H) ppm
214	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.59 - 9.57 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 6H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
216	610.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H) ppm
217	608.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.22 (m, 2H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.85 - 2.56 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 2H) ppm
218	637.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 2H), 8.24 - 8.10 (m, 2H), 7.54 - 7.28 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.14 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
219	651.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 6.20 - 6.17 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (br s, 5H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.49 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H) ppm
223	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 4H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.15 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H) ppm
224	598.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 4H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 4H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
229	618	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.02 (m, 1H), 6.20 - 6.32 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.61 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.84 - 2.87 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 1.93 - 1.99 (m, 2H) ppm
233	623.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm °
236	621.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.58 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.54 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.61 (br s, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
240	608.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.13 (m, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H) ppm
241	594.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.08 - 9.01 (m, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 - 6.97 (m, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.13 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H) ppm
243	637.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61-9.59 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.19 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 4H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm
244	645.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.19 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 8H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm
246	627.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 6.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 8H), 3.91 - 3.90 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
247	598	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62-9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.26-9.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.20 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.34 (br s, 4H), 4.16-4.15 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 3H) ppm
248	641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 5H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H) ppm
254	645.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 2H), 4.73 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.61 (td, J = 3.6, 12.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 8H), 4.16 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H) ppm
261	623.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.13 (m, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.14 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
262	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.41 - 8.25 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 2H) ppm
263	623.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 4H), 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 6.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
264	609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 5H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H) ppm
265	622.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.39 - 6.19 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.91 - 2.60 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H) ppm
269	659.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 - 6.17 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm

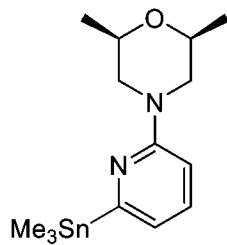
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
271	626.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 5H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H) ppm。
274	600.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.04 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.74 - 5.50 (m, 2H), 4.90 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.24 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 3H) ppm
276	635.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60-9.57 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.20 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 3.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.27-0.26 (m, 1H) ppm
277	612.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 4H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 1H) ppm
279	618.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 5H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 4.95 - 4.76 (m, 4H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 4H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 2.93 (d, J = 1.2 Hz, 2H) ppm。
281	578	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.08 (br s, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 5.01 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.64 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H) ppm
282	572.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 3H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H) ppm
284	655.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.60 - 9.57 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.70 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
285	627.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 4H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 2H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 4.71 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 6H), 4.10 (s, 2H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
286	655.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.14 (m, 1H), 4.89 - 4.56 (m, 4H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 1H) ppm
293	608.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.62 - 9.60 (m, 1H), 9.07 - 9.03 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.43 - 6.16 (m, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 2H) ppm
295	626.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 3H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.11 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 2H), 4.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H) ppm
296	597.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 8.99 (s, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 6H), 2.60 - 2.58 (m, 1H) ppm
299	685.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 4.70 - 4.69 (m, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 4H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.85 (m, 1H), 3.53 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 2.01 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm
300	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 4H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.18 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 1H), 0.81 - 0.79 (m, 3H), 0.70 - 0.69 (m, 1H) ppm
303	603.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.58 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 - 6.76 (m, 1H), 6.38 - 6.17 (m, 1H), 4.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 2H), 4.14 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H) ppm
304	621.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.61 - 9.59 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 - 8.22 (m, 4H), 7.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 - 6.89 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 4H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm

基嗎啉(36.46 g , 316.60 mmol)於DMSO (500 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (87.51 g , 633.20 mmol) , 在80℃下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入水(2 L)中 , 該溶液係用EA (2 L*3)萃取 , 經組合之有機層係用鹽水(2 L mL)清洗 , 經Na₂SO₄乾燥 , 過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂ , 石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化 , 濃縮該溶液以產生呈黃色油之(2S,6R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-2,6-二甲基-嗎啉(54 g , 199.15 mmol , 94.35%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m , 5H) ppm

【0384】

步驟2：[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-三甲基-錫烷之製備

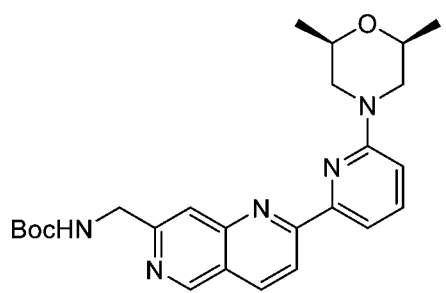


【0385】 向(2S,6R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-2,6-二甲基-嗎啉(20 g , 73.76 mmol)及三甲基(三甲基甲錫烷基)錫烷(29.00 g , 88.51 mmol)於二噁烷(200 mL)中之溶液添加Pd(PPh₃)₄ (4.26 g , 3.69 mmol) , 在100℃下在N₂下將該混合物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入水(500 mL)中 , 該溶液係用EA (500 mL*3)萃取 , 經組合之有機層係用鹽水(1000 mL)清洗 , 經Na₂SO₄乾燥 , 過濾並濃縮以產生作為棕色油獲得之[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-三甲基-錫烷(26.1 g , 粗) , 其係直接用於下一步

驟。

【0386】

步驟3：N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]胺甲酸第三丁酯之製備

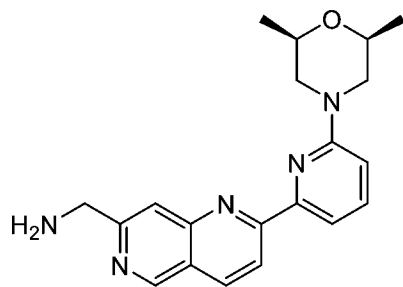


【0387】 向[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-三甲基-錫烷(26 g , 73.23 mmol)及N-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(描述於實例1中) (10.76 g , 36.61 mmol)於二噁烷(120 mL)中之混合物添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.57 g , 3.66 mmol) , 在100℃下在N₂下將該混合物攪拌2 hr 。濃縮該反應混合物以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂ , 石油醚/乙酸乙酯=1:1至0:1)純化 , 濃縮該溶液以產生呈黃色固體之N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]胺甲酸酯(15 g , 32.78 mmol , 89.52% 產率) 。 LCMS (ESI) m/z: [⁷⁹BrM+H] ⁺ = 450.2 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (7.63-7.61,1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m , 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 9H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm

【0388】

步驟4：[2-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-

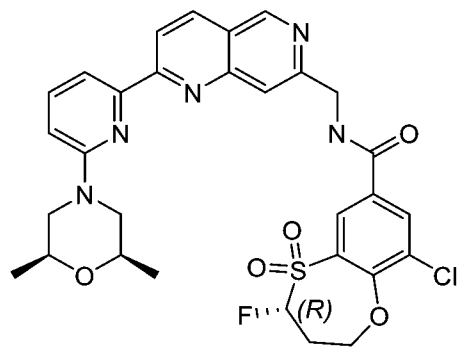
基]甲胺之製備



【0389】 向HCl/二噁烷(200 mL，4M)添加N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]胺甲酸酯(15 g，33.37 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液，在30℃下將該混合物攪拌2 hr。濃縮該反應混合物以產生殘餘物。將該殘餘物倒入MTBE (100 mL)中，過濾該溶液並在真空下乾燥濾餅以產生呈黃色固體之[2-[6-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲胺(15.5 g，粗，HCl鹽)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 350.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 6H) ppm

【0390】

步驟5：(R)-5,5-二氧化9-氯-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲醯胺之製備



【0391】 向中間物3 (30 mg, 101.80 μmol)、[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲胺 (46.71 mg, 101.80 μmol)、HOBt (17.88 mg, 132.35 μmol)及EDCI (25.37 mg, 132.35 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液添加DIEA (65.79 mg, 509.02 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌2 hr。該反應混合物係用H₂O (20 mL)稀釋並用DCM (10 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(30 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。粗產物係藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化，凍乾溶析液以產生呈黃色固體之5,5-二氧化(R)-9-氯-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-甲醯胺(43.55 mg, 69.30 μmol , 68.07%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 626.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.74 - 9.63 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.14-4.08 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。對掌性SFC：IG-3-MeOH+ACN(DEA)-60-3ML-5 min-35T.lcm，R_t = 1.655 min，ee% = 100%

【0392】 表6中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備實例8者之程序製備。

表6：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
328	605.00	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.96 - 5.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
329	615.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.20 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 3H), 4.47 - 4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 2H) ppm
330	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
2	607.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm
5	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 9.61 (m, 2H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm °
14	610.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68-9.66 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.33 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm °
22	592.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 - 8.65 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
60	586.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.65 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.37 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
67	610.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.29 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.05 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.47 (m, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 2H), 4.68-4.64 (m,1H), 4.10 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.29-3.26 (m,1H), 3.21 - 2.97 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
68	581.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm
84	582.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.80 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm
89	603.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.29 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.47 (m, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 5.00 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H) ppm
92	610.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.26 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.68 - 4.65 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.83 - 3.55 (m, 6H), 3.21 - 2.99 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 3H) ppm
97	614.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66 - 9.63 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H) ppm
98	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 6.07 - 5.81 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.93 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H) ppm
100	606.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.56 - 9.54 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.04 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 1H), 2.54 (br s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
104	610.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.68 - 7.64 (M, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.00 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm

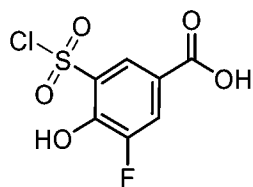
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
117	552.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H) ppm
120	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.60 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm
135	580.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.67 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm
136	595.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.11 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 6.80 (m, 1H), 6.46 - 6.06 (m, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.94 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H) ppm
143	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 3H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 - 6.90 (m, 1H), 6.46 - 6.11 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H) ppm
150	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.14 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 3H) ppm
151	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 6.78 (m, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 3H) ppm
155	569	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ = 9.64 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.71 - 7.33 (m, 1H), 5.62 - 5.48 (m, 1H), 5.04-5.03 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H) ppm
161	563.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66-9.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 8.24-8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm
173	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 3H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
177	577.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H) ppm
181	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.10 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.70 - 4.53 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H) ppm
186	608.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.73 - 9.61 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.11 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H) ppm
188	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 4H) ppm
191	549.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64-9.61 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm
202	591.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 6.07 - 5.80 (m, 1H), 5.09 - 4.87 (m, 2H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.58(tm, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H) ppm
206	559.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.46 (m, 2H), 8.28 - 7.85 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 5.93 (m, 1H), 5.21 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.24 (m, 2H), 2.52 (br s, 3H) ppm
211	596.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ = 9.27 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.96 - 5.81 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 1H) ppm
215	596.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.63 (m, 1H), 9.44 - 9.38 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.41 - 8.26 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 3H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 0.98 - 0.80 (m, 1H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
220	567.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9.71 - 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.58 (br s, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 4H) ppm
226	535.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.63 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 2H) ppm
227	591.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.68 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.40 - 6.18 (m, 1H), 6.17 - 5.89 (m, 1H), 4.95 - 4.70 (m, 4H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H) ppm
230	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66-9.64 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 2H), 8.35 - 8.31 (m, 3H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.35 - 6.22 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.13 - 1.10 (m, 4H) ppm
245	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm
249	573.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.64 - 9.61 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 6.34 - 6.09 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 3H) ppm
250	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 2H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H) ppm
252	537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.37 - 8.29 (m, 3H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 2H) ppm °
255	672.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 3H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
256	564.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67-9.64 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
257	570.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.38 - 8.30 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H) ppm
259	573.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70-9.67 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 3H) ppm
266	544.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 6.37 - 6.14 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H) ppm
267	564.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.64 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H) ppm
273	603.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.67 - 9.64 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H) ppm
275	581.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.68 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.37 - 8.31 (m, 3H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.05 - 1.01 (m, 2H) ppm
283	551.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.60 (m, 1H), 9.41 - 9.32 (m, 1H), 9.28 - 9.21 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 3H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 6.39 - 6.18 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 2.92 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H) ppm
287	609	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.38 - 9.26 (m, 1H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.11 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.13 (m, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 2H), 5.01 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H) ppm
288	533.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.65 - 9.43 (m, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 - 8.22 (m, 2H), 8.10 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 - 7.63 (m, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.10 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H) ppm
291	536.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.61 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 - 6.20 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 2.96 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H) ppm

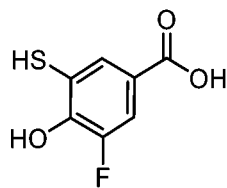
#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
292	591	¹ H NMR (400 MHz , 甲醇-d4) δ = 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 2H), 8.16 -8.14 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 - 6.20 (m, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H) ppm
298	609.1	¹ H NMR (400 MHz , 氯仿-d) δ = 9.31 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.11 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 1H), 5.67 - 5.46 (m, 2H), 5.00 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H) ppm
306	593.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H) ppm
308	589.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69- 9.67 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 - 6.13 (m, 1H), 5.88 - 5.57 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 3H) ppm
310	633.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.58 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.10 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 3H) ppm
311	593.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, H), 3.22 (s, 3H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H) ppm
312	633.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.69-9.66 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.54 - 8.51 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.44-1.41 (m, 3H) ppm
313	617	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66-9.63 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 2H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H) ppm
314	616.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.66 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.53 - 8.46 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.13 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.09 - 4.08 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 1.21 (br d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm



【0395】 在0℃下以10份向HSO₃Cl (33.25 g , 285.35 mmol , 19 mL)之溶液添加3-氟-4-羥基-苯甲酸(4 g , 25.62 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌2 hr及然後在80℃下攪拌2 hr。將該反應混合物倒入冰水(100 mL)中。使固體沈澱，藉由過濾收集並在減壓下乾燥以產生呈白色固體之3-(氯磺醯基)-5-氟-4-羥基苯甲酸(6.3 g , 粗)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H) ppm。

【0396】

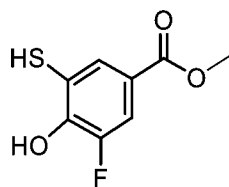
步驟2：3-氟-4-羥基-5-巰基苯甲酸之製備



【0397】 向3-(氯磺醯基)-5-氟-4-羥基苯甲酸(4.3 g , 16.89 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液添加PPh₃ (15.50 g , 59.11 mmol)。在90℃下將該混合物攪拌16 hr。將該反應混合物倒入飽和NaHCO₃ (100 mL)中並用MTBE (100 mL * 3)萃取。廢棄MTBE層。由12N HCl水溶液將水層調整至pH=3並用EA (100 mL * 3)萃取。有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之3-氟-4-羥基-5-巰基苯甲酸(3 g , 粗)。¹H NMR (400 MHz , 甲醇-d₄) δ = 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H) ppm。

【0398】

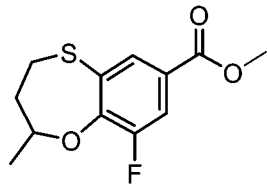
步驟3：3-氟-4-羥基-5-巰基苯甲酸甲酯之製備



【0399】向3-(氯磺醯基)-5-氟-4-羥基苯甲酸(3 g, 15.94 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液添加H₂SO₄ (5.52 g, 56.28 mmol, 3 mL)。在80 °C下將該混合物攪拌16 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH並用H₂O (100 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃將水層調整至pH=3並用EA (500 mL*2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由正相急驟(管柱SiO₂, 20 g, PE/EA=1/0~9/1, R_f=0.5)純化。濃縮溶析液以產生呈白色固體之3-氟-4-羥基-5-巯基苯甲酸酯(2.4 g, 11.87 mmol, 74.45%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 2H) ppm。

【0400】

步驟4：9-氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁噻呼-7-羧酸甲酯之製備

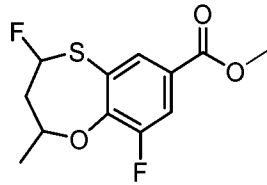


【0401】向3-氟-4-羥基-5-巯基苯甲酸4甲酯(1.2 g, 5.93 mmol)及1,3-二溴丁烷(1.28 g, 5.93 mmol, 719.87 uL)於DMF (50 mL)中之溶液添加Cs₂CO₃ (9.67 g, 29.67 mmol)。在25 °C下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用H₂O (200 mL)稀釋並用MTBE (200 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。該殘餘物係藉由正相急驟(管柱

SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1，Rf=0.4)純化。濃縮溶析液以產生呈無色油之9-氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.5 g，5.54 mmol，93.43%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 256.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

【0402】

步驟5：4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯之製備

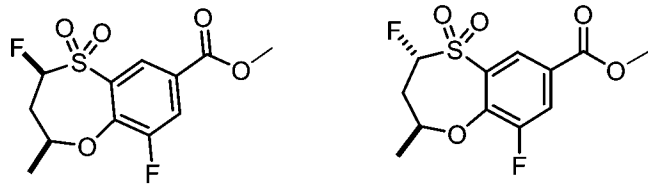


【0403】 在0℃下向9-氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.3 g，5.07 mmol)於ACN(13 mL)中之溶液添加Select F (2.70 g，7.61 mmol)及DAST (163.52 mg，1.01 mmol，134.03 uL)。在25℃下將該混合物攪拌1 hr。然後在0℃下添加DIEA (983.34 mg，7.61 mmol，1.33 mL)。在25℃下將該混合物攪拌1 hr。在0℃下將該混合物添加至NaHCO₃水溶液(100 mL)並用DCM (40 mL*3)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以提供呈黃色油獲得之4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.3 g，粗)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274.9。

【0404】

步驟6：(反式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并

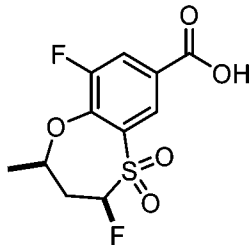
[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯及(順式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯之製備



【0405】 在0℃下向4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸甲酯(1.3 g, 4.74 mmol)於DCM (33 mL)中之溶液添加m-CPBA (3.37 g, 16.59 mmol, 85%純度)。在25℃下將該混合物攪拌2 hr。將該混合物倒入水(50 mL)中並用EA (50 mL*3)萃取。有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由正相急驟(管柱SiO₂, PE/EA=1/0~0/1)純化。在真空下濃縮溶析液。該殘餘物係藉由逆相急驟(0.1% FA條件)純化。在真空下濃縮該溶析液以移除MeCN並用EA (50 mL*3)萃取。有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。產物係藉由正相急驟(管柱SiO₂, PE/EA=1/0~0/1, R_f = 0.3、0.2)純化。在真空下濃縮該溶析液以產生呈黃色油之(反式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸酯(390 mg, 1.27 mmol, 26.87%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 306.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.24 - 8.16 (m, 2H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm及呈無色油之(順式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸酯(60 mg, 195.90 μmol, 4.13%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 306.8。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.25 - 8.18 (m, 2H), 6.21 - 6.05 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0406】

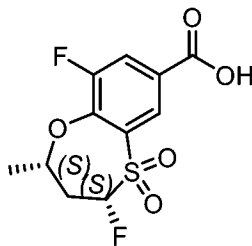
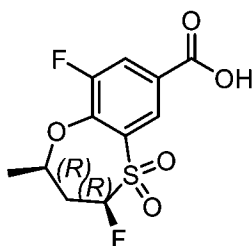
步驟 7：(順式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-羧酸之製備



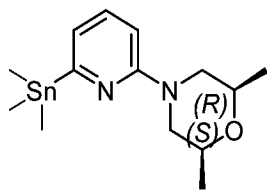
【0407】 向(順式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-羧酸酯(60.00 mg, 195.90 μ mol)於THF (0.8 mL)及MeOH (0.8 mL)中之混合物添加LiOH (14.08 mg, 587.69 μ mol)及H₂O (0.4 mL)。在25°C下將該混合物攪拌1 hr。由HCl水溶液(1N)將該反應混合物調整至pH=3~4並用EA (5 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(10 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之(順式)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-羧酸(60 mg, 粗)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.29 - 8.12 (m, 2H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

【0408】

步驟 8：(2R,4R)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-羧酸及(2S,4S)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-羧酸之製備



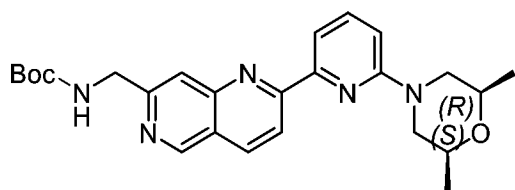
之製備



【0412】 向(2R,6S)-4-(6-溴-2-吡啶基)-2,6-二甲基-嗎啉(根據實例6中之方法製備) (600 mg, 2.21 mmol)及三甲基(三甲基甲錫烷基)錫烷(869.96 mg, 2.66 mmol, 550.60 uL)於二噁烷(7 mL)中之溶液添加Pd(PPh₃)₄ (127.85 mg, 110.64 umol)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃及在100°C下攪拌2 hr。將該混合物倒入水(100 mL)中並用EA (30 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(50 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-(三甲基甲錫烷基)吡啶-2-基)嗎啉(780 mg, 粗)，其係直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 356.7。

【0413】

步驟2：((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備

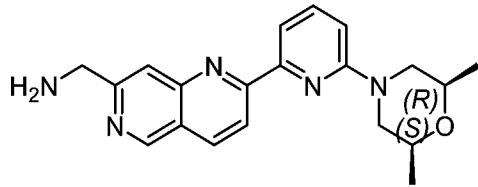


【0414】 向(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-(三甲基甲錫烷基)吡啶-2-基)嗎啉(779.63 mg, 2.20 mmol)及N-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(430 mg, 1.46 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102.75 mg, 146.38 umol)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃及在100°C下攪拌2 hr。將該混合物倒入水(100 mL)中並用EA (30 mL*3)萃取。經組合之

有機層係由鹽水(50 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由正相急驟(管柱：SiO₂，PE:EA=1:0~0:1，R_f=0.2)純化。在真空下濃縮溶析液以產生呈黃色固體之((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(600 mg，1.27 mmol，86.62%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 450.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm。

【0415】

步驟3：(2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備

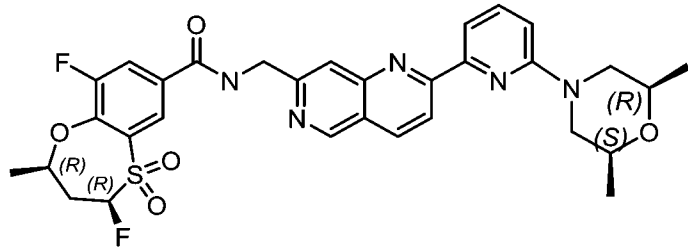


【0416】 向((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸酯(200 mg，444.90 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (0.6 mL)。在25℃下將該混合物攪拌6 hr。將該混合物倒入飽和NaHCO₃ (20 mL)中並用DCM (10 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(10 mL)清洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色油之(2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(160 mg，粗)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 350.0

【0417】

步驟4：(2S,4S)-5,5-二氧化N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡

啖-2-基)-1,6-萘啖-7-基)甲基)-4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-甲醯胺(化合物34)之製備



【0418】 向(2R,4R)-5,5-二氧化4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-羧酸(中間物5) (18.40 mg, 62.96 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液添加EDCI (16.46 mg, 85.86 μmol)、HOBT (11.60 mg, 85.86 μmol)及DIEA (36.99 mg, 286.20 μmol , 49.85 μL)。然後添加(2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啖-2-基)-1,6-萘啖-7-基)甲胺(20 mg, 57.24 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌2 hr。將該混合物倒入水(10 mL)中並用EA (5 mL*3)萃取。經組合之有機層係由鹽水(5 mL)清洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。該殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm ；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：50%至80%，10 min)純化。然後濃縮溶析液並凍乾以產生呈黃色固體之(2S,4S)-5,5-二氧化N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啖-2-基)-1,6-萘啖-7-基)甲基)-4,9-二氟-2-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-甲醯胺(7.23 mg, 11.35 μmol , 19.83%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623.9$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.01 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.32 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 2.80 - 2.56 (m,

4H), 1.49 (br d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm。

【0419】對掌性SFC：(S, S) Whelk-O1-IPA+ACN(DEA)-40-3mL-35T.lcm，Rt = 2.237 min，ee% = 97.69%。

【0420】表7中之下列實例係使用標準化學操作及諸如彼等用於製備化合物34者之程序製備。

表7：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/ M+H)	¹ HNMR
134	623.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 2H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
162	590.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.65 - 9.62 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.17 - 5.90 (m, 1H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H) ppm
197	573.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 6.78 (m, 1H), 6.21 - 5.98 (m, 1H), 5.36 - 5.33 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。
200	606.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 3H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.29 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
222	624.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.73 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.48 - 8.39 (m, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.03 (m, 1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 2H), 1.63 - 1.61 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm

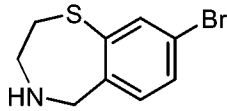
【0421】

(S)-1,1-二氧化N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呋-8-甲醯胺(化合物1)之製備

mL)及THF (50 mL)中之溶液添加2-氯乙胺(4.98 g, 42.90 mmol), 然後在0°C下在N₂氣氛下將NaH (2.57 g, 64.34 mmol, 60%純度)添加至該混合物。在25°C下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用NH₄Cl溶液(500 mL)稀釋並用EA (500 mL * 2)萃取, 經組合之有機層係由鹽水(300 mL * 2)清洗。然後有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係用MTBE稀釋並過濾。在真空中乾燥濾餅以產生呈灰白色固體獲得之8-溴-3,4-二氫苯并[f][1,4]噻氮呼-5(2H)-酮(1 g, 3.87 mmol, 18.06%產率)。LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 260.2

【0426】

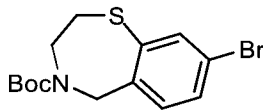
步驟3: 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呼之製備



【0427】 在25°C下向8-溴-3,4-二氫苯并[f][1,4]噻氮呼-5(2H)-酮(1 g, 3.87 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加BH₃-Me₂S (10 M, 774.79 μ L)。在60°C下將該混合物攪拌12 hr。該反應混合物係用MeOH (2 mL)稀釋並在60°C下攪拌12 hr。濃縮該混合物以產生呈黃色油之8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呼(945 mg, 粗)。LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 246.0。

【0428】

步驟4: 8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮呼-4(5H)-羧酸第三丁酯之製備

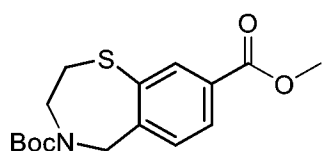


【0429】 向8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呼(945 mg, 3.87

mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加(Boc)₂O (1.69 g, 7.74 mmol)及DMAP (47.29 mg, 387.06 μmol)及TEA (1.17 g, 11.61 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌4 hr。該混合物係用水(20 mL)稀釋並用EA (20 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶析液)純化。濃縮溶析液以產生呈白色固體獲得之8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4(5H)-羧酸第三丁酯(600 mg, 1.74 mmol, 45.03% 產率)。LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 290.0。 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 1.33 (s, 9H) ppm。

【0430】

步驟5：2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁酯)8-甲酯之製備

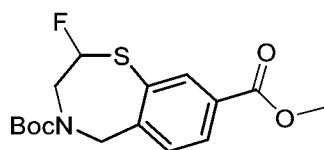


【0431】向8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4(5H)-羧酸第三丁酯(600 mg, 1.74 mmol)於DMSO (6 mL)及MeOH (279.22 mg, 8.71 mmol)中之溶液添加二環己基(3-二環己基磷鎢基丙基)磷鎢；二四氟硼酸酯(106.71 mg, 174.28 μmol)、K₂CO₃ (361.32 mg, 2.61 mmol)及Pd(OAc)₂ (39.13 mg, 174.28 μmol)。然後將該混合物脫氣及用CO吹掃3次,並在100℃下在CO (15 psi)氣氛下攪拌2 hr。過濾該混合物並由EA (100 mL)及水(100 mL)清洗濾餅。然後該混合物係用水(100 mL)稀釋並

用EA (100 mL * 2)萃取。經組合之有機層經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供產物。殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶析液)純化。濃縮溶析液以產生呈白色固體之2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁酯)8-甲酯(450 mg, 1.39 mmol, 79.84% 產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 224.1 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 5H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 9H) ppm。

【0432】

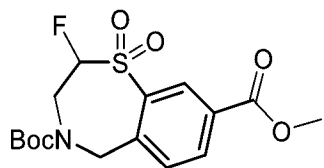
步驟6：(S)-2-氟-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁酯)8-甲酯之製備



【0433】向2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁酯)8-甲酯(450 mg, 1.39 mmol)於ACN (6 mL)中之溶液添加Select F (985.86 mg, 2.78 mmol)及然後在冰浴(0℃)下添加DAST (44.86 mg, 278.29 μmol)。在25℃下將該溶液攪拌0.5 hr。然後在冰浴(0℃)下添加DIEA (269.75 mg, 2.09 mmol)並在25℃下將該溶液攪拌12 hr。該混合物係用水(30 mL)稀釋並用DCM (30 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮至呈黑色固體之(S)-2-氟-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮吡-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁基)8-甲酯(475 mg, 粗), 其無需純化即可使用。

【0434】

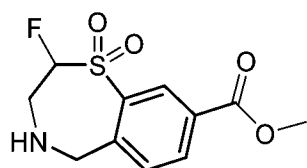
步驟7：(S)-1,1-二氧化2-氟-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮呋-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁基)8-甲酯之製備



【0435】 在0℃下向(S)-2-氟-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮呋-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁基)8-甲酯(475 mg, 1.39 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液添加m-CPBA (1.41 g, 6.96 mmol, 85%純度)。在25℃下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用水(30 mL)稀釋並用DCM (30 mL * 2)萃取。然後經組合之有機層係由飽和Na₂SO₃ (30 mL * 2)及飽和NaHCO₃溶液(30 mL * 2)清洗及然後經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®；20 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶析液)純化。濃縮溶析液以產生呈白色固體之1,1-二氧化(S)-2-氟-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻氮呋-4,8(5H)-二羧酸4-(第三丁基)8-甲酯(180 mg, 448.32 μmol, 32.22%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 318.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 6.28 - 6.10 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 9H) ppm。

【0436】

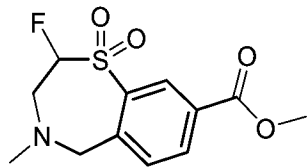
步驟8：1,1-二氧化2-氟-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呋-8-羧酸甲酯之製備



【0437】 向(S)-1,1- 二氧化 2- 氟 -2,3- 二氫 苯并 [f][1,4] 噻氮 呸 - 4,8(5H)- 二羧酸 4-(第三丁酯)8-甲酯(180 mg , 482.06 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1.10 g , 9.64 mmol) 。在25°C下將該混合物攪拌2 hr 。該混合物係用冰水(10 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃溶液調整pH = 8 。然後該混合物係用DCM (10 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以產生呈黃色固體之1,1-二氧化2-氟-2,3,4,5-四氫 苯并 [f][1,4]噻氮 呸-8-羧酸甲酯(130 mg , 475.70 μmol , 98.68%產率) 。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274.0

【0438】

步驟9：1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫 苯并 [f][1,4]噻氮 呸-8-羧酸甲酯之製備

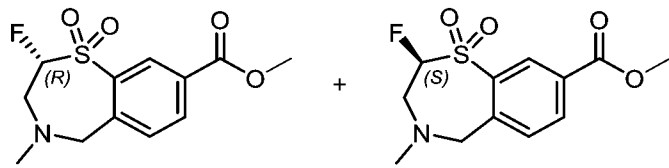


【0439】 向1,1-二氧化2-氟-2,3,4,5-四氫 苯并 [f][1,4]噻氮 呸-8-羧酸甲酯(130 mg , 475.70 μmol)於MeOH (2 mL)中之溶液添加HCHO (115.83 mg , 1.43 mmol , 37%純度)及AcOH (2.86 mg , 47.57 μmol) , 然後在0°C下添加NaBH₃CN (89.68 mg , 1.43 mmol) 。在25°C下將該混合物攪拌2 hr 。該混合物係用水(10 mL)稀釋並用EA (10 mL*2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO® ; 20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱 , 0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶析液)純化。濃縮溶析液以產生呈棕色油之1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫 苯并 [f][1,4]噻氮 呸-8-羧酸甲酯(120 mg , 417.67 μmol , 87.80%產率) 。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 288.1 。¹HNMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ = 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.12 - 6.08 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.52 (s, 3H) ppm。

【0440】

步驟10：(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸甲酯及(S)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸甲酯之製備



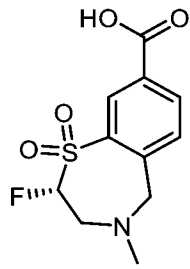
【0441】 1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸甲酯(120 mg, 417.67 μ mol)係藉由SFC分離。該固體係藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m)；移動相：[0.1%NH₃H₂O MeOH]；B%：25%至25%，6.8 min)分離。濃縮峰1之溶析液以提供呈白色固體之(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸甲酯(30 mg, 104.42 μ mol, 25.00%產率)。對掌性SFC：AD-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.1cm；R_t = 1.127 min, ee% = 100%。

【0442】 濃縮峰2之溶析液以提供呈白色固體之(S)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸酯(35 mg, 118.17 μ mol, 28.29%產率)。對掌性SFC：AD-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.1cm；R_t = 1.957 min, ee% = 99.49%。

【0443】

步驟11：(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡

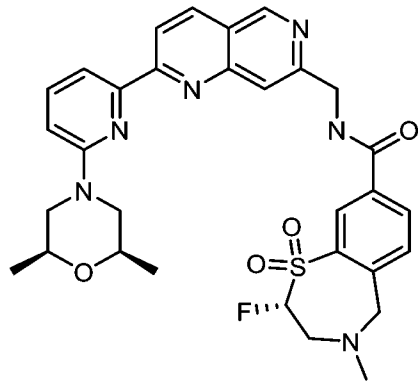
-8-羧酸之製備



【0444】 向(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸甲酯(20 mg , 69.61 μmol)於THF (0.2 mL)及水(0.1 mL)中之溶液添加LiOH $\cdot$ H₂O (8.76 mg , 208.84 μmol)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下將該混合物攪拌 2 hr。由1N HCl將該反應混合物調整pH=5，然後由NaHCO₃固體將該混合物調整pH=9。然後濃縮該混合物以產生呈黃色固體之(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸(19 mg , 69.53 μmol , 99.88%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274.1。

【0445】

步驟12：(R)-1,1-二氧化N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-甲醯胺(化合物1)之製備



【0446】 向(R)-1,1-二氧化2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮吡-8-羧酸(19 mg , 69.53 μmol)及[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲胺(26.83 mg , 69.53 μmol) (根據實例9中

之方法製備)於DMF (0.5 mL)中之溶液添加HOBt (14.09 mg, 104.29 μ mol)、EDCI (19.99 mg, 104.29 μ mol)及DIPEA (26.96 mg, 208.58 μ mol)。在25°C下將該混合物攪拌12 hr。該反應混合物係用水(10 mL)稀釋並用DCM (10 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮以提供殘餘物。該殘餘物係藉由逆相HPLC (0.1% NH₃•H₂O)純化。濃縮溶析液以移除ACN並凍乾以產生呈黃色固體之1,1-二氧化(R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-2-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻氮呋-8-甲醯胺(2.65 mg, 4.38 μ mol, 6.30%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 605.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.70 - 9.61 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 - 5.94 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm。對掌性SFC: IA-3-ETOH (DEA)-40_1ML_T35.M; R_t = 4.133 min, ee% = 100%。

【0447】 表8中之下列實例係使用標準化學操作及類似於彼等用於製備化合物1者之程序製備。

表8：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
317	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 3H), 8.34 - 8.31(m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.97 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.08 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.54 (br s, 2H), 2.29 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
318	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.41 - 9.39 (m, 2H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
319	605.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.51 - 9.29 (m, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.80 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm

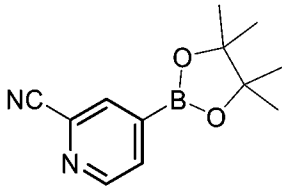
【0448】

(R)-5,5- 二氧化 9- 溴 -4- 氟 -N-((2-(7-((S)-2-(氟 甲基) 氮 雜 環 丁 烷 -1- 基)-2,3- 二 氫 -4H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 噁 嗪 -4- 基)-1,6- 萘 啶 -7- 基) 甲 基)-3,4- 二 氫 -2H- 苯 并 [b][1,4] 噁 噻 呼 -7- 甲 醯 胺 (化 合 物 210) 之 製 備

醯肼(13.88 g , 40.30 mmol , 71.01%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.34 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.34 - 7.30 (m, 5H), 4.39 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 3H), 2.38 (s, 4H) ppm。

【0451】

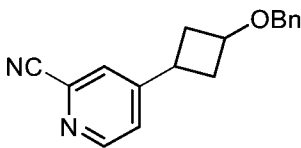
步驟2：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶氰之製備。



【0452】 向4-溴吡啶-2-腈(20 g , 109.29 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(83.26 g , 327.86 mmol)於二噁烷(200 mL)中之溶液添加KOAc (32.18 g , 327.86 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (8.00 g , 10.93 mmol)。在130℃下在N₂下將該混合物攪拌2 hr。過濾該混合物並在減壓下濃縮濾液以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂ , PE:EA=1:0至3:1)純化。濃縮溶析液以提供呈白色固體之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶氰(20 g , 86.93 mmol , 79.54%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =231.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.75 - 8.74 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 - 7.83(m, 1H), 1.37 (s, 12H) ppm。

【0453】

步驟3：4-(3-(苯甲氧基)環丁基)吡啶氰之製備。

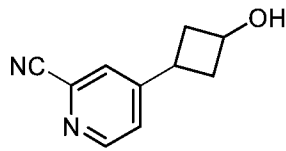


【0454】 向N'-(3-(苯甲氧基)亞環丁基)-4-甲基苯磺醯肼(12.88 g ,

37.40 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶𬰟(12.91 g , 56.09 mmol)於二噁烷(260 mL)中之溶液添加Cs₂CO₃ (36.55 g , 112.19 mmol)。在130℃下將該混合物攪拌48 hr。濃縮該混合物以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂ , PE:EA=1:0至3:1)純化。濃縮溶析液以提供呈紅色油之4-(3-(苯甲氧基)環丁基)吡啶𬰟(1.53 g , 5.79 mmol , 15.48%產率) , 其係直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =265.2 ;

【0455】

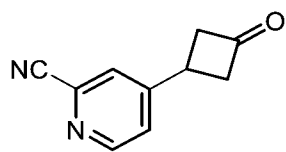
步驟4：4-(3-羟基環丁基)吡啶𬰟之製備。



【0456】 向4-(3-(苯甲氧基)環丁基)吡啶𬰟(1.53 g , 5.79 mmol)於DCM (45 mL)及H₂O (4.5 mL)中之溶液添加DDQ (7.23 g , 31.84 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌12 hr。該混合物係用Na₂SO₃水溶液(100 mL)稀釋並用DCM (100 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥 , 過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂ , PE:EA=1:0至0:1)純化。濃縮溶析液以提供呈黃色固體之4-(3-羟基環丁基)吡啶𬰟(670 mg , 3.85 mmol , 66.45%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =175.1 。

【0457】

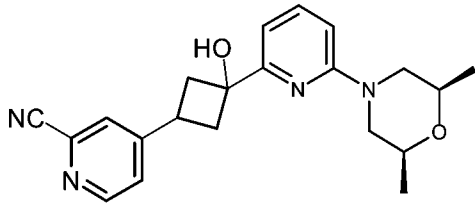
步驟5：4-(3-侧氧基環丁基)吡啶𬰟之製備。



【0458】 在0℃下向4-(3-羥基環丁基)吡啶𬞟(670 mg, 3.85 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁(4.89 g, 11.54 mmol)。在30℃下將該混合物攪拌4 hr。將該混合物添加至NaHCO₃水溶液以調整pH=9並用DCM (50 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, PE:EA=10:1)純化。濃縮溶析液以提供呈白色固體之4-(3-側氧基環丁基)吡啶𬞟(576 mg, 3.35 mmol, 86.98%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺=173.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H) ppm。

【0459】

步驟6：4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-3-羥基環丁基)吡啶𬞟之製備。

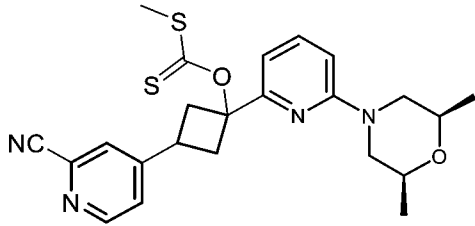


【0460】 在-78℃下在N₂下向(2S,6R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-2,6-二甲基嗎啉(629.92 mg, 2.32 mmol) (EW9303-1833-P1)於THF (4 mL)中之溶液添加n-BuLi (2.5 M, 929.24 uL)，在-78℃下將該混合物攪拌0.5 hr。然後在-78℃下在N₂下將該混合物添加至4-(3-側氧基環丁基)吡啶𬞟(200 mg, 1.16 mmol)於THF (4 mL)中之溶液並在-78℃下將該混合物攪拌2 hr。將該混合物倒入NH₄Cl水溶液(50 mL)中，然後用EA (50 mL * 2)萃取，經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生殘餘

物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 , PE:EA=1:0至1:1)純化。濃縮溶析液以提供呈黃色固體之4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-3-羥基環丁基)吡啶氰(455 mg, 粗)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm。

【0461】

步驟7：O-(3-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)二硫代碳酸S-甲酯之製備。



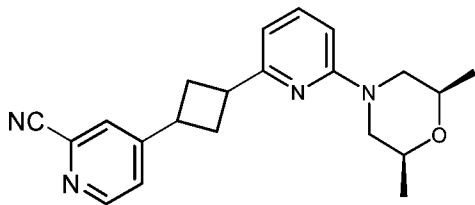
【0462】在 0°C 下在 N_2 下向NaH (111.12 mg, 2.78 mmol, 60%純度)於THF (4 mL)中之溶液滴加4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-3-羥基環丁基)吡啶氰(405 mg, 1.11 mmol)於THF (4 mL)中之溶液，在 0°C 下在 N_2 下將該混合物攪拌0.5 hr，然後在 0°C 下滴加 CS_2 (359.27 μL , 5.95 mmol)，在 0°C 下將該混合物攪拌1 hr。然後在 0°C 下將MeI (179.88 μL , 2.89 mmol)滴加至該混合物，在 0°C 下將該混合物攪拌1 hr。將該混合物倒入 NH_4Cl 水溶液(50 mL)中並用EA (50 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 , PE:EA=1:0至3:1)純化。濃縮溶析液以提供

呈黃色固體之O-(3-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)二硫代碳酸S-甲酯(490 mg , 1.08 mmol , 96.99%產率)。

【0463】 LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 455.0$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.77 - 3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm 。

【0464】

步驟8：4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶氰之製備。

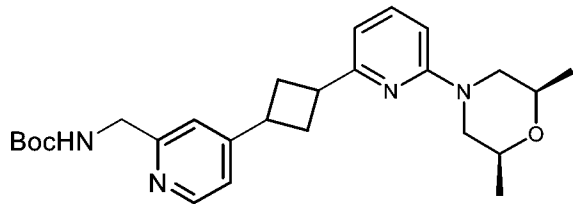


【0465】 向O-(3-(2-氰基吡啶-4-基)-1-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)二硫代碳酸S-甲酯(300 mg , 659.91 μ mol)於甲苯(7.5 mL)中之溶液添加 Bu_3SnH (663.64 μ L , 2.51 mmol)，然後將AIBN (21.67 mg , 131.98 μ mol)添加至該混合物。在110℃下將該反應混合物攪拌2 hr。該混合物係用飽和KF 50 mL淬滅並用EA (50 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 , PE:EA=1:0至3:1)純化。濃縮溶析液以提供呈黃色固體之4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶

氰(150 mg , 430.49 μmol , 65.23% 產率) 。 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.65 - 8.61 (m, 1H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 1.31 - 1.28 (m, 6H) ppm 。

【0466】

步驟9：((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備。

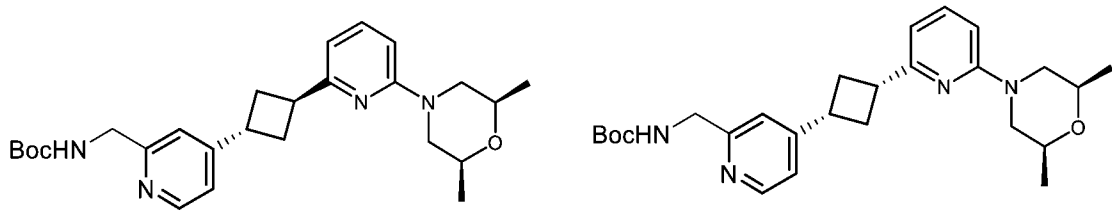


【0467】 向4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶 氰(150 mg , 430.49 μmol)於MeOH (3 mL)中之溶液添加 Boc_2O (197.80 μL , 860.98 μmol)、TEA (179.76 μL)及雷氏鎳(100 mg , 1.17 mmol)。在真空下將該懸浮液脫氣並用 H_2 吹掃數次。在 H_2 (15 psi)下在25 $^\circ\text{C}$ 下將該混合物攪拌2小時。該混合物係用MeOH (10 mL)稀釋並靜置10 min，然後移除上清液並過濾。將此後處理重複3次。濃縮濾液以提供粗產物。該粗產物係藉由管柱層析術(SiO_2 ，PE:EA=1:0至1:1)純化。濃縮溶析液以提供呈無色油之((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(140 mg , 309.33 μmol , 71.86% 產率) 。 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.48 - 8.44 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 2H), 5.59 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 4.14 -

4.10 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 1.31 - 1.27 (m, 6H) ppm。對掌性 SFC：AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M，Rt = 1.198 min，1.504 min。

【0468】

步驟10：((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯及((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備。

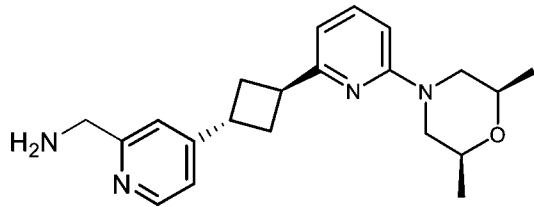


【0469】 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶 氘 (140 mg，309.33 μ mol) 係藉由對掌性 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm，10 μ m)；移動相：[0.1%NH₃H₂O ETOH]；B%：30%至30%，4.3 min)分離。濃縮峰1之溶析液以提供呈無色油之((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(40 mg，88.38 μ mol，28.57%產率)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =453.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.45 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm。對掌性 SFC：AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M；Rt = 1.177 min，ee% = 98.82%。

【0470】濃縮峰2之溶析液以提供呈無色油之((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(86 mg, 189.11 μ mol, 61.13%產率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 453.3$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.43 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm。對掌性SFC: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M; R_t = 1.505 min, $ee\%$ = 100%。

【0471】

步驟11: 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-甲胺之製備。

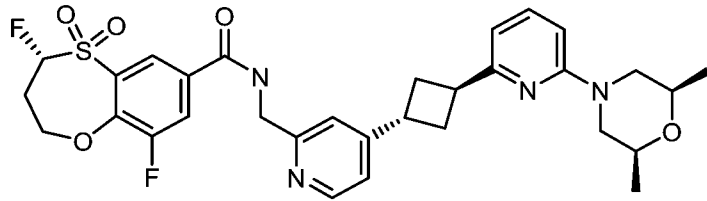


【0472】((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(40 mg, 88.38 μ mol)於HCl/二噁烷(4 M, 1 mL)中之溶液。在25°C下將該混合物攪拌1 hr。濃縮該混合物以提供呈無色油之4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-甲胺(35 mg, 粗, HCl)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 353.3$ 。

【0473】

步驟12: 化合物210 (R)-5,5-二氧化9-溴-4-氟-N-((2-(7-((S)-2-(氟甲

基)氮雜環丁烷-1-基)-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲醯胺之製備。



【0474】向4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-2-基)環丁基)吡啶-2-胺(35 mg, 89.99 μmol)及(4R)-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5 λ^6 -苯并噁嗪-7-羧酸(25 mg, 89.85 μmol) (中間物2)於DCM (1 mL)中之溶液添加HOBt (18.21 mg, 134.78 μmol)、DIEA (78.25 μL , 449.27 μmol)及EDCI (25.84 mg, 134.78 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌3 hr。該混合物係用NaHCO₃水溶液(5 mL)稀釋並用DCM (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由逆相(0.1% FA條件)純化。濃縮溶析液以移除ACN並凍乾以提供呈白色固體之5,5-二氟-4-氟-N-((2-((7-((S)-2-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲醯胺(14.02 mg, 21.95 μmol , 24.43% 產率)。LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ = 613.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.50 - 9.47 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 3H), 4.20 - 4.16 (m, 3H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 2.61 (br s, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm。對掌性SFC: IC-3-MeOH+ACN (DEA)-40-3ML-35T.1cm; Rt = 1.113 min, ee% = 100%。

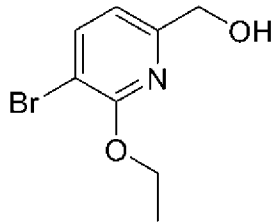
層析術(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)純化。在減壓下濃縮溶離份以產生呈灰白色固體之5-溴-6-乙氧基吡啶甲酸甲酯(54 g，140.44 mmol，48.17%產率)。

【0478】 LCMS (ESI) m/z : $[\text{}^{81}\text{Br M}+\text{H}]^+ = 262.1$ 。

【0479】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 3H) ppm

【0480】

步驟2：(5-溴-6-乙氧基吡啶-2-基)甲醇之製備

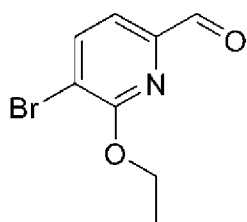


【0481】 在 -78°C 下向5-溴-6-乙氧基吡啶甲酸甲酯(54 g，207.63 mmol)於DCM (550 mL)中之溶液滴加DIBAL-H (1 M，415.25 mL)。在完成滴加後，在 25°C 下將該混合物攪拌3 hr。將該反應混合物倒入HCl (1 M) (1500 mL)中及然後用飽和 NaHCO_3 調整 $\text{pH} = 8$ 。該混合物係用DCM (2000 mL * 3)萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈黃色油之(5-溴-6-乙氧基吡啶-2-基)甲醇(46 g，130.01 mmol，62.62%產率)。

【0482】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.12 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 1.33 - 1.30 (m, 3H) ppm。

【0483】

步驟3：5-溴-6-乙氧基吡啶甲醛之製備

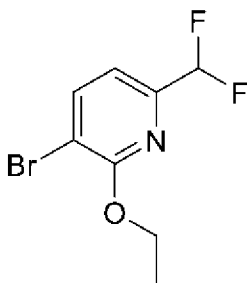


【0484】 在0℃下向(5-溴-6-乙氧基吡啶-2-基)甲醇(46 g, 198.21 mmol)於DCM (460 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁(100.88 g, 237.86 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌14 hr。過濾該反應混合物以移除白色固體。然後濾液係用飽和NaHCO₃ (1000 mL)稀釋並用DCM (1000 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)純化。在減壓下濃縮溶離份以產生呈灰白色固體之5-溴-6-乙氧基吡啶甲醛(35 g, 152.14 mmol, 76.75%產率)。

【0485】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm

【0486】

步驟4：3-溴-6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶之製備



【0487】 向5-溴-6-乙氧基吡啶甲醛(35 g, 152.14 mmol)於DCM (350 mL)中之溶液添加DAST (60.30 mL, 456.41 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌14 hr。將該反應混合物倒入飽和NaHCO₃ (500 mL)中並用

第 276 頁(發明說明書)

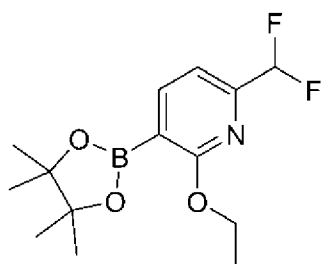
DCM (500 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化。在減壓下濃縮溶離份以產生呈黃色油之3-溴-6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶(29 g，100.21 mmol，65.87%產率)。

【0488】 LCMS (ESI) m/z: [⁸¹Br M+H]⁺= 252.1。

【0489】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.66 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 3H) ppm。

【0490】

步驟5：6-(二氟甲基)-2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶之製備

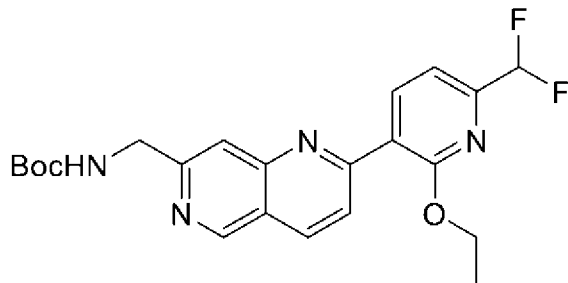


【0491】 在N₂下向4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(BPD) (34.96 g，137.66 mmol)及3-溴-6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶(29 g，115.05 mmol)於二噁烷(400 mL)中之溶液添加AcOK (33.77 g，344.15 mmol)及環戊基(二苯基)磷烷；二氯化鈣；鐵(4.20 g，5.74 mmol)。在80℃下在N₂氣氛下將該反應混合物攪拌2 hr。該反應混合物係用EA (100 mL)稀釋及然後過濾。在真空下濃縮濾液以產生呈棕色油之6-(二氟甲基)-2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(33.5 g，111.99 mmol，97.63%產率)。

【0492】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺= 300.3。

【0493】

步驟6：((2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備



【0494】 將(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲胺(25 g, 85.11 mmol)、6-(二氟甲基)-2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(33.09 g, 110.64 mmol)、K₃PO₄ (54.20 g, 255.32 mmol)及二第三丁基(環戊基)磷烷；二氯化鈣；鐵(2.77 g, 4.26 mmol)於二噁烷(400 mL)及H₂O (40 mL)中之混合物脫氣並用N₂吹掃3次，及然後在80℃下在N₂氣氛下將該混合物攪拌2 hr。該反應混合物係用H₂O (300 mL)稀釋並用EA (300 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/3)純化。在減壓下濃縮溶離份以產生棕色固體。然後將PE (100 mL)添加至該棕色固體內，及然後將該混合物攪拌30 min。過濾該混合物以產生固體。該固體係用PE (40 mL * 2)清洗，過濾並在真空下濃縮以產生呈黃色固體之((2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(21 g, 41.77 mmol, 49.08%產率)。

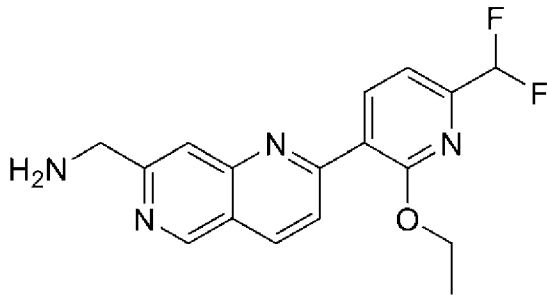
【0495】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺= 431.3。

【0496】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.37 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74

(s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.80 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 - 1.35 (m, 3H) ppm。

【0497】

步驟7：(2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備

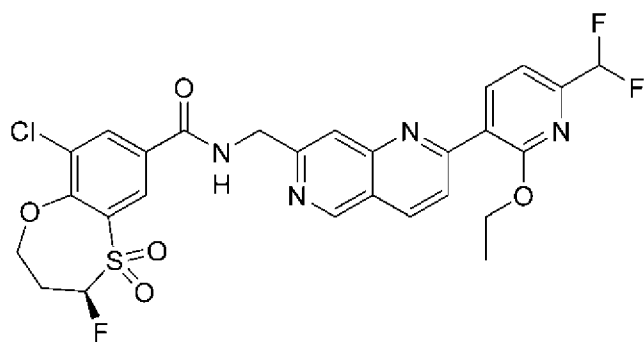


【0498】 在25℃下將((2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(21 g, 48.79 mmol)於HCl/二噁烷(4 M, 180 mL)中之混合物攪拌0.5 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以產生呈黃色固體之(2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(17.5 g, 47.71 mmol, 97.80%產率, HCl鹽)。

【0499】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 331.3。

【0500】

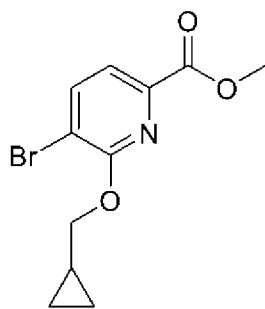
步驟8：(R)-5,5-二氧化9-氯-N-((2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲醯胺之製備



【0501】 向(4R)-9-氯-4-氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5 苯并噁嗪呼-7-羧酸(15.47 g, 52.48 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液添加(2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(17.5 g, 47.71 mmol)、EDCI (13.72 g, 71.57 mmol)、HOBt (9.67 g, 71.57 mmol)及DIEA (41.55 mL, 238.55 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌14 hr。該反應混合物係用H₂O (100 mL)稀釋並用DCM (100 mL * 2)萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由急驟矽膠層析術(ISCO®; 330 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，0~80%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶析液以200 mL/min)純化。然後在減壓下濃縮溶離份以產生該殘餘物。將該殘餘物溶解於MeCN (20 mL)及H₂O (200 mL)中，然後在減壓下濃縮該混合物以移除MeCN及然後凍乾以產生呈灰白色固體之化合物331，5,5-二氧化(R)-9-氯-N-((2-(6-(二氟甲基)-2-乙氧基吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)-4-氟-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪呼-7-甲醯胺(21.37 g, 35.21 mmol, 73.79%產率)。

【0502】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 607.2。

【0503】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.78 (m, 1H), 6.34 - 6.14 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H),

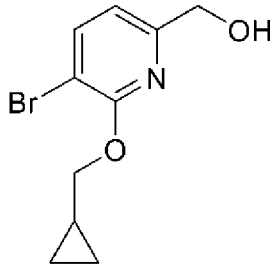


【0507】 向5-溴-6-羥基-吡啶-2-羧酸甲酯(146 g, 629.23 mmol)及溴甲基環丙烷(254.84 g, 1.89 mol, 180.23 mL)於CHCl₃ (1500 mL)中之溶液添加Ag₂CO₃ (208.21 g, 755.07 mmol), 在60℃下將該混合物攪拌12 hr。過濾該反應混合物並用EA (200 mL * 2)清洗濾餅以產生黃色濾液。在減壓下濃縮濾液以產生黃色油, 其係藉由管柱層析術(SiO₂, PE/EA=20:1)純化並在減壓下濃縮溶析液以產生呈淡黃色油之5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶甲酸甲酯(166 g, 580.17 mmol, 92.20%產率)。

【0508】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.30 - 1.28 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 2H), 0.47 - 0.31 (m, 2H) ppm。

【0509】

步驟2: 5-溴-6-(環丙基甲氧基)-2-吡啶基]甲醇之製備

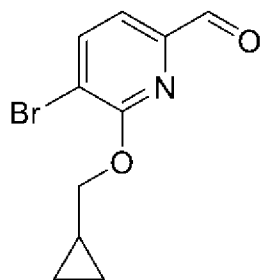


【0510】 在N₂下在-60℃下向5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶甲酸甲酯(83000 mg, 290.09 mmol)於DCM (850 mL)中之溶液添加DIBAL-H (1 M, 638.19 mL), 使該混合物升溫至0℃歷時2 hr。將該反應混合物緩慢倒入1 N HCl (1600 mL)中並用DCM (500 mL * 2)萃取, 在減壓下濃縮經

組合之有機層以產生呈淡黃色油之(5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基)甲醇(140 g，粗)，其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

【0511】

步驟3：5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶甲醛之製備

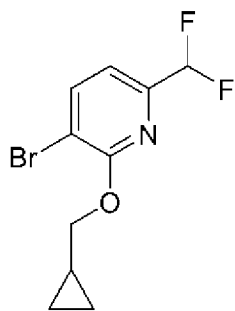


【0512】 向(5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基)甲醇(140 g，542.40 mmol)於DCM (1500 mL)中之溶液添加MnO₂ (398.92 g，4.59 mol)，使該混合物升溫至40℃歷時12 hr。過濾該反應混合物並用DCM (2 L)清洗濾餅，在減壓下濃縮濾液以產生呈淡黃色油之5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶甲醛(144 g，粗)，其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

【0513】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 0.65 - 0.35 (m, 4H) ppm。

【0514】

步驟4：3-溴-2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶之製備



【0515】 在0℃下向5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶甲醛(144 g，562.29

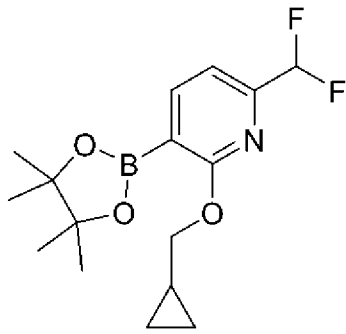
mmol)於DCM (1500 mL)中之溶液添加DAST (226.59 g, 1.41 mol), 在20℃下將該混合物攪拌12 hr。將該反應混合物緩慢倒入飽和NaHCO₃ (2 L)中並用DCM (500 mL*2)萃取, 經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物, 其係藉由管柱層析術(SiO₂, PE)純化並在減壓下濃縮溶析液以產生呈淡黃色油之3-溴-2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶(130 g, 466.39 mmol, 82.95%產率)。

【0516】 LCMS (ESI) m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ =278.0。

【0517】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 0.63 - 0.50 (m, 2H), 0.44 - 0.29 (m, 2H) ppm。

【0518】

步驟5: 2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶之製備

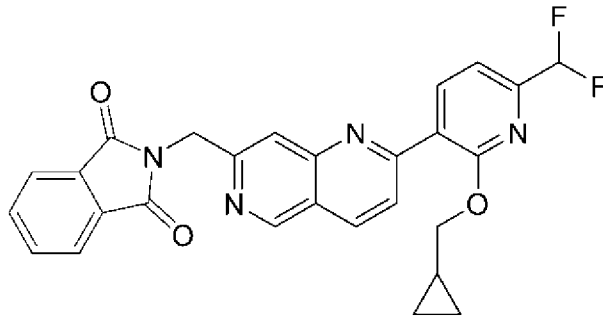


【0519】 向3-溴-2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶(20 g, 71.92 mmol)於二噁烷(400 mL)中之溶液添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(21.92 g, 86.30 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5.26 g, 7.19 mmol)及KOAc (21.17 g, 215.76 mmol)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃3次, 及在110℃下在N₂下將該混合物攪拌2 hr。過濾該反應混合物並用EA (30 mL * 3)清洗濾餅。在減壓下濃縮經組合之

濾液以產生呈棕色油之2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(23.38 g，粗)，其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

【0520】

步驟6：2-[[2-[2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]異吲哚啉-1,3-二酮之製備



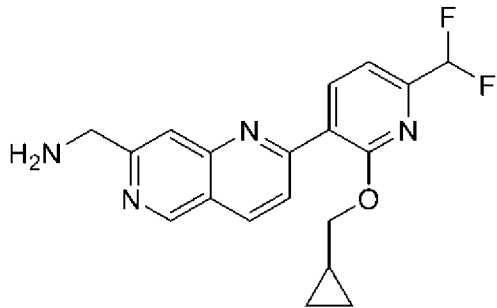
【0521】 向2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶(22.60 g，69.50 mmol)於二噁烷(300 mL)及H₂O (30 mL)中之溶液添加4,2-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]異吲哚啉-1,3-二酮(15 g，46.33 mmol)、二第三丁基(環戊基)磷烷；二氯化鈹；鐵(3.02 g，4.63 mmol)及K₃PO₄ (29.51 g，139.00 mmol)。將該混合物脫氣並用N₂吹掃3次，及在80℃下在N₂下將該混合物攪拌12 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。該殘餘物係用H₂O (200 mL)稀釋並用EA (300 mL * 2)萃取。經組合之層係用鹽水(500 mL * 2)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生粗產物，其係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化，在減壓下濃縮溶析液以產生呈黃色固體之2-((2-(2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(16.31 g，33.53 mmol，72.36%產率)。

【0522】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =487.2。

【0523】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.35 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 5H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 6.78 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.60 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.35 (m, 2H)ppm。

【0524】

步驟7：[2-[2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲胺之製備



【0525】 向2-((2-(2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(16.31 g, 33.53 mmol)於THF (200 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35.62 g, 697.31 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌12 hr。將該反應混合物倒入 H_2O (300 mL)中並用EA (200 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(300 mL * 2)清洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之(2-(2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(11.71 g, 32.86 mmol, 98.01%產率)，其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

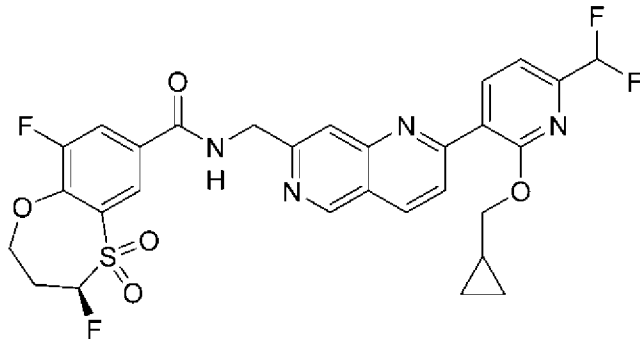
【0526】 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.1$ 。

【0527】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.36 (s, 1H), 8.63 - 9.61 (m, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.99 (s, 1H),

7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.21 - 6.77 (m, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 1H), 0.67 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.39 (m, 2H) ppm。

【0528】

步驟8：(4R)-N-[[2-[2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5苯并噁噻呼-7-甲醯胺之製備



【0529】 向(4R)-9-氯-4-氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5苯并噁噻呼-7-羧酸(9.14 g, 32.86 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液添加EDCI (8.19 g, 42.72 mmol)、HOBT (5.77 g, 42.72 mmol)及DIEA (12.74 g, 98.58 mmol)，然後添加(2-(2-(環丙基甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(11.71 g, 32.86 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌12 hr。該反應混合物係用H₂O (200 mL)稀釋並用DCM (100 mL * 2)萃取。經組合之有機層係用鹽水(300 mL * 2)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物，其係藉由管柱層析術(SiO₂，PE/EA=10/1至1/2)純化，在減壓下濃縮溶析液以產生黃色膠狀物。將該膠狀物溶解於MeCN (100 mL)及H₂O (300 mL)中，然後在減壓下濃縮該溶液以移除MeCN並凍乾以產生標題化合物，呈灰白色固體之化合物332 (16.34 g, 26.37 mmol, 80.24%產率)。

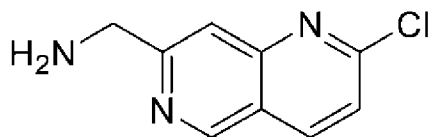
【0530】 LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 617.3$ 。

【0531】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.69 - 9.67$ (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.17 - 6.76 (m, 1H), 6.41 - 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 1.39 - 1.22 (m, 1H), 0.59 - 0.51 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H) ppm 。

【0532】 對掌性 SFC : AD-3-IPA+ACN(DEA)-40-3ML-35T.1cm ,
Rt=0.836 min , ee%=100.00%

【0533】

步驟9：(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備



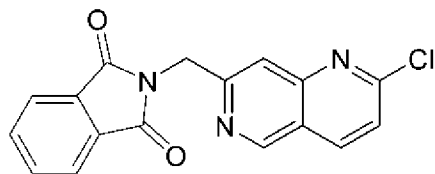
【0534】 在25°C下將((2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(30 g , 102.13 mmol)於HCl/二噁烷(4 M , 100 mL)中之混合物攪拌6 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以產生呈棕色固體之(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲胺(23.5 g , 102.13 mmol , 100.00%產率, HCl鹽), 其係直接用於下一步驟且無需進一步純化。

【0535】 LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294.1$ 。

【0536】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.53$ (s, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H) ppm 。

【0537】

步驟10：中間物4，2-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]異吲哚啉-1,3-二酮之製備



【0538】 向(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲胺(23.5 g，102.13 mmol)於甲苯(700 mL)中之溶液添加TEA (31.00 g，306.40 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(15.13 g，102.13 mmol)。在120℃下將該混合物攪拌2 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以移除甲苯及殘餘物係用H₂O (100 mL)稀釋並用EA (200 mL * 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(500 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物，其係藉由管柱層析術(SiO₂，PE/EA=10/1至1/1)純化。在減壓下濃縮溶析液以產生作為黃色固體獲得之9 (25.35 g，78.31 mmol，76.67%產率)。

【0539】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =324.1。

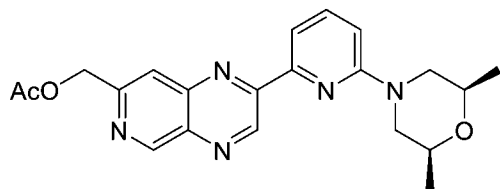
【0540】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.06 - 7.83 (m, 5H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 5.10 (s, 2H) ppm。

【0541】

(4R)-N-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]甲基]-4,9-二氟-5,5-二側氧基-3,4-二氫-2H-1,5λ6-苯并噁嗪呼-7-甲醯胺(化合物405)之製備。

【0545】

步驟2：[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]乙酸甲酯之製備。

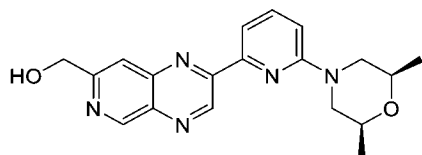


【0546】 向4 (650 mg, 1.83 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液添加(2-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)乙酸甲酯(290.03 mg, 1.22 mmol)及二氯化鈣；三苯基磷烷(85.66 mg, 122.04 μ mol)，在100°C下在N₂下將該反應物攪拌12 hr。將該反應混合物倒入水(10 mL)中，該溶液係用EA (10 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(10 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色固體之[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]乙酸甲酯(160 mg，粗)。

【0547】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 294.1。

【0548】

步驟3：[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]甲醇之製備。



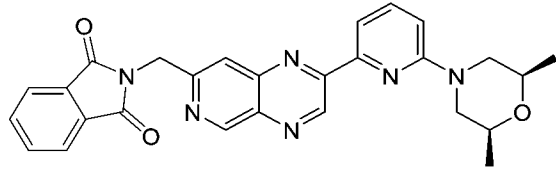
【0549】 向5 (160 mg, 406.67 μ mol)於MeOH (3 mL)中之溶液添加NaOMe (43.94 mg, 813.34 μ mol)，在25°C下在N₂下將該反應物攪拌2

hr。將該反應混合物倒入水(10 mL)中，該溶液係用EA (10 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(10 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色固體之[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]甲醇(100 mg，284.57 umol，69.98%產率)。

【0550】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 352.2。

【0551】

步驟4：2-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]甲基]異吲哚啉-1,3-二酮之製備。



【0552】 向6 (100 mg，284.57 umol)及異吲哚啉-1,3-二酮(46.06 mg，313.03 umol)於THF (2 mL)中之溶液添加PPh₃ (89.57 mg，341.49 umol)，然後在0℃下將DIAD (86.31 mg，426.86 umol)添加至該混合物，在25℃下在N₂下將該反應物攪拌2 hr。將該反應混合物倒入水(20 mL)中，該溶液係用EA (20 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(20 mL * 3)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化，濃縮該溶液以產生呈黃色固體之2-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-2-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]甲基]異吲哚啉-1,3-二酮(90 mg，187.30 umol，65.82%產率)。

【0553】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 481.0。

FG-A5321A中之方法製備) (27.79 mg, 99.88 μmol)、EDCI (28.72 mg, 149.82 μmol)、HOBt (20.24 mg, 149.82 μmol)及DIEA (64.54 mg, 499.41 μmol)，在25°C下將該反應物攪拌12 hr。該反應混合物係用H₂O (10 mL)稀釋，該溶液係用EA (10 mL * 3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(10 mL)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化。凍乾該溶液以產生呈黃色固體之化合物405 (12.96 mg, 19.74 μmol , 19.76%產率, FA)。

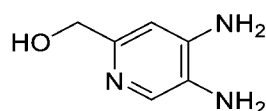
【0559】 LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 611.4$ 。

【0560】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.96 (s, 1H), 9.75 - 9.69 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 4.85 (br d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.35 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) ppm。

【0561】 對掌性SFC：OJ-3-IPA(DEA)-5-40-3ML-35T.1cm， $R_t = 2.121$ min，ee% = 100%。

【0562】

步驟7：(4,5-二氨基吡啶-2-基)甲醇之製備



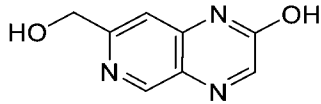
【0563】 在0°C下向4,5-二氨基吡啶-2-羧酸甲酯(8 g, 47.86 mmol)於THF (80 mL)中之溶液滴加LiBH₄ (2 M, 103.98 mL)。在25°C下將該混合物攪拌12 hr。將該反應混合物緩慢倒入NaHCO₃水溶液(300 mL)中。過濾該懸浮液。濃縮濾液以移除THF，然後凍乾以獲得粗產物。

【0564】 粗產物係由管柱(Al_2O_3 ，DCM / MeOH=10:1至2:1)清洗以獲得呈白色固體之(4,5-二胺基吡啶-2-基)甲醇(12 g，粗)。

【0565】 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 140.4$

【0566】

步驟8：7-(羥基甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-醇之製備



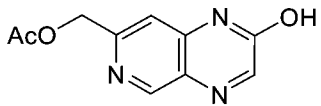
【0567】 向2A (5 g，35.93 mmol)於n-BuOH (50 mL)中之溶液添加2-側氧基乙酸乙酯(7.70 g，37.73 mmol，50%於甲苯中)。在100℃下將該混合物攪拌8 hr。

【0568】 過濾反應混合物。用MeOH (50 mL)清洗濾餅以獲得濾液A及濾餅B。濃縮該濾液A以獲得殘餘物。該殘餘物係由PE:EA (1:1，100 mL)及然後MeOH (20 mL)研磨以獲得呈灰白色固體之7-(羥基甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-醇(3.3 g，18.63 mmol，51.84%產率)。

【0569】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.79 - 5.46 (m, 1H), 4.62 (s, 2H) ppm。

【0570】

步驟9：(2-羥基吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)乙酸甲酯之製備



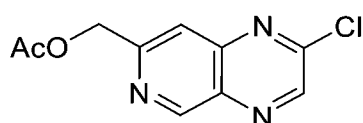
【0571】 向4A (150 mg，846.69 μmol)及DMAP (51.72 mg，423.35 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液添加 Ac_2O (259.31 mg，2.54 mmol)及TEA (128.51 mg，1.27 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 hr。濃縮該反應物以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 ，石油醚/

乙酸乙酯=2/1至1/1)純化以獲得呈黃色固體之(2-羥基吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)乙酸甲酯(100 mg, 456.21 μmol , 53.88%產率)。

【0572】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.65 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm。

【0573】

步驟10：(2-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)乙酸甲酯之製備



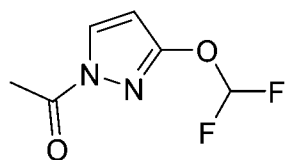
【0574】 向 PPh_3 (344.62 mg, 1.31 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液添加三氯異氰尿酸(101.79 mg, 437.96 μmol)。在25°C下將所得混合物攪拌12 hr。向上文混合物添加5A (60 mg, 273.73 μmol)。在110°C下將所得混合物攪拌5 hr。濃縮該反應物以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)純化以獲得呈白色固體之(2-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)乙酸甲酯(40 mg, 164.95 μmol , 60.26%產率)。

【0575】 LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.1$

【0576】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm。

【0577】

(2R)-N-[[2-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-吡啶-1-基]-1,6-萘啶-7-基]甲基]-6-(二氟甲基)-2-氟-1,1-二側氧基-3,5-二氫-2H-4,1苯并噁噻呼-8-甲醯胺(化合物514)之製備。

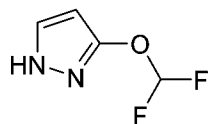


【0581】 向1-(3-羥基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(2 g, 15.86 mmol)於ACN (20 mL)中之溶液添加1-[[溴(二氟)甲基]-乙氧基-磷鹽基]氧基乙烷(8.47 g, 31.72 mmol)及KF (1.84 g, 31.72 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌6 hr。該反應物係用水(100 mL)稀釋，用EA (20 mL * 4)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化以獲得呈無色油之1-(3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(860 mg, 4.88 mmol, 30.79% 產率)。

【0582】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.28 (m, 1H), 6.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) ppm。

【0583】

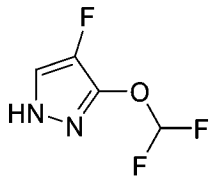
步驟3：3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑之製備。



【0584】 向1-(3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(700 mg, 3.97 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加NaOMe (429.44 mg, 7.95 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌1 hr。該反應物係用水(100 mL)稀釋，用EA (50 mL* 3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈無色油之3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑(460 mg, 3.43 mmol, 86.32% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.49 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 - 7.04 (m, 1H), 5.97 (s, 1H) ppm。

【0585】

步驟4：3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑之製備。

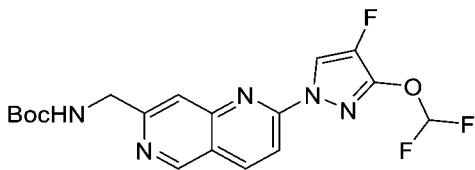


【0586】 向3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑(400 mg, 2.98 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液添加Select F (1.27 g, 3.58 mmol)。在80℃下將該混合物攪拌3 hr。過濾該反應混合物以獲得濾液。該濾液係藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化。濃縮溶離份以移除MeCN。該液體係用EA (20 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈無色油之3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑(180 mg, 1.18 mmol, 39.68%產率)。

【0587】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 (br s, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.41 - 7.05 (m, 1H) ppm。

【0588】

步驟5：((2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯之製備。



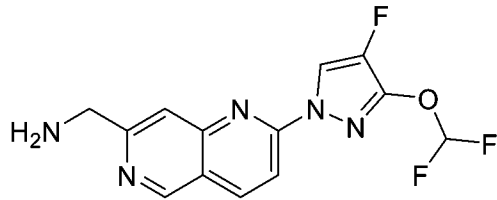
【0589】 將N-[(2-氯-1,6-萘啶-7-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(根據FG-A3432C中之方法製備) (120 mg, 408.51 μmol)、3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑 (68.34 mg, 449.36 μmol)、Pd₂(dba)₃ (37.41 mg, 40.85 μmol)、Xantphos (47.27 mg, 81.70 μmol)及Cs₂CO₃ (399.30 mg, 1.23 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用N₂吹掃3次，及然後在100℃下

在N₂氣氛下將該混合物攪拌2 hr。該反應物係用水(10 mL)稀釋，用EA (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得殘餘物。該殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：47%至77%，10 min)純化。濃縮溶離份以移除MeCN。該液體係用DCM (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈白色固體之((2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(120 mg，293.14 μmol，71.76%產率)。

【0590】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.33 (s, 1H), 9.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.36 (m, 3H), 4.42 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

【0591】

步驟6：(2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺之製備。



【0592】 在25°C下將((2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-1,6-萘啶-7-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(80 mg，195.43 μmol)於TFA (0.2 mL)及DCM (1 mL)中之混合物攪拌1 hr。該反應混合物係用NaHCO₃水溶液(5 mL)稀釋，用EA (3 mL * 5)萃取。經組合之有機層係經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得呈黃色固體之(2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-1,6-萘啶-7-基)甲胺(60 mg，194.02 μmol，99.28%產率)。

ppm。

【0598】 對掌性SFC：OJ-3-EtOH (DEA)-5-40-3ML-35T.1cm，Rt = 2.043 min，ee% = 100%。

【0599】 表9中之下列實例係使用標準化學操作及類似於本文描述者之程序製備。

表9：本發明之化合物

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
317	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.67 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 3H), 8.34 - 8.31(m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.97 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.08 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.54 (br s, 2H), 2.29 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
318	605.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.41 - 9.39 (m, 2H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.78 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.39 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm
319	605.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.51 - 9.29 (m, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.80 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.31 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm
521	704.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 2H), 8.32 - 8.16 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.11 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.34 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 3H) ppm。
520	634.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (m, 2H), 4.94 - 4.81 (m, 3H), 4.52 - 4.29 (m, 4H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm。
366	605.00	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.96 - 5.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
358	541.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
523	586.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75-9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.12 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 - 4.29 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H) ppm °
522	632.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75-9.73 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.08 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H) ppm °
513	637.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 3H), 2.92 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H) ppm °
512	594.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.79 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 4H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H) ppm °
511	610.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.90 - 9.87 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 - 8.43 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.80 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 4H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.32 (br s, 3H) ppm °
508	578.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 1H) ppm °
507	622.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 2H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H)
506	622.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
504	621.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 6.35 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm °
503	608.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.84 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 - 7.36 (m, 3H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.38 (m, 2H) ppm °
502	639.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm °
501	580.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.86 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.73 - 7.35 (m, 2H), 6.39 - 6.12 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 3H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm °
500	667.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.80 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.32 (m, 4H) ppm °
499	626.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.35 - 6.14 (m, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.82 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 3H) ppm °
498	632.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81 - 9.73 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 - 8.42 (m, 4H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.40 - 6.08 (m, 1H), 5.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.63 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm °
497	632.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.67 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 2H), 8.44 - 8.42 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm °
496	616.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 - 8.42 (m, 3H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.23 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 3H), 4.47 - 4.28 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
495	612.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 6.35 - 6.16 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.94 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H) ppm °
494	674.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.81 - 9.79 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.11 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.34 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 3H) ppm °
493	668.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 4H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.14 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.37 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H) ppm °
492	681.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.59 (m, 4H), 8.46 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.81 - 6.42 (m, 2H), 6.24 (br d, J = 42.0 Hz, 1H), 5.39 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 1.08 (m, 2H) ppm °
491	635.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.80 - 6.42 (m, 2H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H) ppm °
490	651.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 6.80 - 6.43 (m, 2H), 6.33 - 6.17 (m, 1H), 5.29 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.86 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H) ppm °
489	672.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 6.03 - 5.79 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 2H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm °
488	617.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.76 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 6.76 (m, 1H), 6.33 - 6.10 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.40 - 0.38 (m, 2H) ppm °
487	627.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.14 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
486	658.00	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 3H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H) ppm °
485	672.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.75 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 6.02 - 5.81 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 2H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H) ppm °
484	663.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.80 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 2H) ppm °
483	681.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.76 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.77 - 6.41 (m, 2H), 6.36 - 6.14 (m, 1H), 5.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm °
482	635.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.81 - 6.41 (m, 2H), 6.36 - 6.17 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 1.08 (m, 2H) ppm °
481	621.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.11 (m, 1H), 6.03 - 5.78 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.19 - 4.75 (m, 5H), 4.55 - 4.36 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm °
480	668.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H) ppm °
479	642.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.15 (m, 1H), 6.05 - 5.77 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 2H) ppm °
478	642.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.85 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.16 (m, 1H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 - 4.83 (m, 5H), 4.54 - 4.39 (m, 2H) ppm °
477	614.10	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.07 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.79 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 4H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
476	651.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.40 (m, 1H), 6.81 - 6.43 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H) ppm °
475	621.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 6.03 - 5.78 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.12 - 4.79 (m, 5H), 4.53 - 4.37 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 3H) ppm °
474	586.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 2H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.34 (m, 2H), 6.25 (br d, J = 41.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H) ppm °
473	570.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.72 - 9.69 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.35 (m, 2H), 6.35 - 6.23 (m, 1H), 4.79 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H) ppm °
472	564.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.83 - 9.71 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.42 - 6.08 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 4H), 1.43 - 1.39 (m, 3H) ppm °
471	605.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm °
470	616.30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.18 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm °
469	576.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.77 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.35 - 6.14 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.34(m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 4H) ppm °
468	605.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.09 (m, 1H), 5.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.78 (m, 3H), 4.59 - 4.31 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 3H) ppm °
467	623.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 3H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
466	592.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76-9.73 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.29 - 7.87 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 - 6.02 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm °
465	636.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.35 (m, 3H), 6.32 - 6.13 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 4H) ppm °
464	622.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.76 - 9.73 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.67 - 8.58 (m, 2H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H) ppm °
463	622.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.75 - 9.72 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 2H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 - 6.07 (m, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H) ppm °
462	724.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.63 - 9.60 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.41 - 6.09 (m, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.93 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 3H) ppm °
461	667.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77 - 9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.54 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.12 (m, 1H), 6.02 - 5.80 (m, 1H), 5.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.76 (m, 4H), 4.55 - 4.34 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm °
460	637.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.12 (m, 1H), 6.05 - 5.77 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 5H), 4.58 - 4.39 (m, 4H), 1.38 - 1.34 (m, 3H) ppm °
459	638.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 - 9.84 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 3H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 2H), 6.34 - 6.12 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.38 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 1H) ppm °
458	576.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68-9.67 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.34 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 2.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H) ppm
457	637.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87-8.84 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.10 (m, 1H), 6.04 - 5.76 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.80 (m, 5H), 4.55 - 4.42 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 3H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
456	666.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.77-9.74 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.15 (m, 1H), 6.02 - 5.78 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.79 (m, 4H), 4.57 - 4.37 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 3H) ppm °
455	638.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.38 (m, 2H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H) ppm °
454	626.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 2H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H) ppm °
453	619.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.69 - 9.67 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 - 6.42 (m, 2H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H) ppm °
452	580.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 - 7.85 (m, 2H), 6.36 - 6.12 (m, 1H), 5.44 - 5.40 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H) ppm °
451	671.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 - 9.86 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 3H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 7.65 - 7.28 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 3.38 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H) ppm °
450	651.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.78 - 9.75 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 3H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.85 - 5.84 (m, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm °
449	655.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.70 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.18 (m, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H), 5.40 - 5.36 (m, 1H), 5.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H) ppm °
448	700.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.70 - 9.68 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 3H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.17 (m, 1H), 6.39 - 6.15 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.47 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
447	655.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 9.77 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.22 (m, 1H), 6.36 - 6.07 (m, 1H), 5.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H) ppm °
446	628.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.88 - 9.85 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 6.82 (m, 1H), 6.29 - 6.16 (m, 1H), 5.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H) ppm °
445	621.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.79 - 7.60 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm °
444	596.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.86 - 9.73 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 2H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.68 - 7.04 (m, 3H), 6.33 - 6.08 (m, 1H), 5.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H) ppm °
443	636.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 - 9.73 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.13 (m, 1H), 5.68 - 5.42 (m, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm °
442	647.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 4H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm °
441	620.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.68 - 9.65 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.34 - 6.95 (m, 1H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 5.70 - 5.39 (m, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.49 (m, 3H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H) ppm °
440	654.30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 3H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 5.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H) ppm °
439	658.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.80 - 9.78 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 3H), 2.81 - 2.78 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H) ppm °

#	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
437	660.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.82 - 9.79 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.12 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 5.09 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H) ppm。

【0600】

實例2：針對BRM及BRG-1之ATP酶催化活性之分析

BRM或BRG-1之ATP酶催化活性係由活體外生化分析使用ADP-Glo™ (Promega, V9102)量測。反應一經完成，ADP-Glo™激酶分析即以兩個步驟進行。第一步驟為耗盡該反應中任何未消耗之ATP。第二步驟為將反應產物ADP轉化為ATP，螢光素酶將利用其來產生發光並由發光讀取器(諸如Envision)偵測。

【0601】 分析反應混合物(10 μL)含有30 nM BRM或BRG-1、20 nM鮭魚精DNA (來自Invitrogen, UltraPure™鮭魚精DNA溶液，目錄號15632011)，及ATP酶分析緩衝液中之400 μM ATP，其包含20 mM Tris，pH 8、20 mM MgCl₂、50 mM NaCl、0.1% Tween-20及1 mM新鮮DTT (Pierce™ DTT (二硫蘇糖醇)，目錄號20290)。藉由於低體積白色Proxiplate-384加盤(PerkinElmer，目錄號6008280)上將2.5 μL ATP酶溶液添加至2.5 μL ATP/DNA溶液啟動反應並在室溫下培養1小時。然後，在添加5 μL套組中提供之ADP-Glo™試劑後，在室溫下將該反應物培養40分鐘。然後，添加10 μL該套組中提供之激酶偵測試劑以將ADP轉化為ATP，並在室溫下將該反應物培養60分鐘。最後，用讀板發光儀(諸如Envision)收集發光量測。

【0602】 BRM及BRG-1係由純度大於90%之high five昆蟲細胞系合成。來自本文描述之ATP酶催化活性分析之IC₅₀資料係顯示於下表10中。

表10：本發明之化合物之BRM及BRG-1抑制資料

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*
1	0.0029	0.0214	7.29	164	0.0052	0.1723	32.00
2	0.0006	0.0105	18.80	165	0.0053	0.1434	22.18
3	0.0008	0.0252	27.70	166	0.0053	0.0838	15.93
4	0.0011	0.0169	12.99	167	0.0053	0.0567	10.82
5	0.0011	0.0109	9.64	168	0.0053	0.0795	15.00
6	0.0012	0.0213	18.28	169	0.0053	0.0583	10.91
7	0.0012	0.0179	12.72	170	0.0053	0.1224	24.59
8	0.0013	0.0223	14.89	171	0.0055	0.0891	16.27
9	0.0013	0.0302	23.22	172	0.0055	0.0741	13.09
10	0.0013	0.0157	11.90	173	0.0055	0.1783	30.21
11	0.0014	0.0142	9.50	174	0.0056	0.1582	28.19
12	0.0014	0.0162	11.63	175	0.0056	0.0493	12.83
13	0.0015	0.0243	14.77	176	0.0056	0.1225	17.02
14	0.0015	0.0160	9.92	177	0.0056	0.1131	22.67
15	0.0015	0.0166	11.06	178	0.0056	0.2069	34.29
16	0.0015	0.0178	10.27	179	0.0056	0.0599	10.62
17	0.0015	0.0234	12.76	180	0.0057	0.1035	18.29
18	0.0015	0.0240	15.43	181	0.0057	0.1456	29.09
19	0.0016	0.0207	13.20	182	0.0057	0.0839	16.19
20	0.0016	0.0447	26.66	183	0.0057	0.0899	12.89
21	0.0016	0.0283	16.50	184	0.1429	3.4163	23.91
22	0.0016	0.0162	9.93	185	0.0057	0.1103	21.73
23	0.0016	0.0379	19.69	186	0.0057	0.1019	16.18
24	0.0017	0.0311	18.65	187	0.0058	0.0766	13.32
25	0.0017	0.0439	21.51	188	0.0058	0.1319	20.95
26	0.0017	0.0391	21.77	189	0.0058	0.1069	16.84
27	0.0018	0.0195	11.52	190	0.0058	0.1267	20.33
28	0.0018	0.0422	22.66	191	0.0058	0.0621	10.64
29	0.0018	0.0350	22.36	192	0.0059	0.0665	11.37
30	0.0018	0.0391	19.40	193	0.0059	0.1098	16.06
31	0.0018	0.0330	18.05	194	0.0059	0.0692	11.72
32	0.0019	0.0367	18.96	195	0.0059	0.1681	24.88
33	0.0019	0.0189	11.17	196	0.0998	3.8430	38.53
34	0.1204	1.4650	12.17	197	0.0060	0.0846	14.25
35	0.0019	0.0233	13.74	198	0.0060	0.1029	17.01
36	0.0019	0.0399	21.51	199	0.0061	0.0664	10.91
37	0.0020	0.0319	15.93	200	0.0061	0.1009	16.77

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*
38	0.0020	0.0339	16.77	201	0.0061	0.0640	10.41
39	0.0020	0.0246	13.44	202	0.0061	0.1252	15.85
40	0.0020	0.0385	16.70	203	0.0061	0.0920	14.89
41	0.0020	0.0464	20.00	204	0.0061	0.0717	11.71
42	0.0020	0.0270	13.35	205	0.0061	0.1283	23.40
43	0.0020	0.0406	19.89	206	0.0062	0.1971	31.39
44	0.0021	0.0641	23.96	207	0.0062	0.1132	18.77
45	0.0021	0.0258	12.59	208	0.0063	0.2386	36.06
46	0.0023	0.0477	20.83	209	0.0063	0.1030	21.93
47	0.0023	0.0543	16.31	210	0.0063	0.0853	13.52
48	0.0023	0.0341	13.42	211	0.0063	0.0616	9.76
49	0.0024	0.0440	14.43	212	0.0064	0.1356	21.18
50	0.0025	0.0387	15.78	213	0.0064	0.0903	14.08
51	0.0025	0.0421	18.72	214	0.0064	0.0720	11.03
52	0.0025	0.0560	22.78	215	0.0065	0.0893	13.76
53	0.0025	0.0543	19.48	216	0.0065	0.1484	21.18
54	0.0025	0.0279	9.72	217	0.0065	0.0634	9.68
55	0.0025	0.1237	35.69	218	0.0067	0.0906	11.41
56	0.0025	0.0582	23.00	219	0.0067	0.1667	19.94
57	0.0025	0.0368	17.61	220	0.0068	0.1482	21.81
58	0.0025	0.0644	23.60	221	0.0069	0.1785	27.18
59	0.0025	0.0725	28.47	222	0.0070	0.0798	11.79
60	0.0026	0.0531	18.66	223	0.0070	0.1020	13.44
61	0.0026	0.0485	21.08	224	0.0071	0.1154	15.91
62	0.0026	0.0797	28.84	225	0.0071	0.4609	49.95
63	0.0026	0.0587	23.13	226	0.0071	0.1056	14.90
64	0.0026	0.0298	11.59	227	0.0071	0.0705	9.91
65	0.0026	0.0462	21.94	228	0.0071	0.1082	14.53
66	0.0026	0.0785	24.64	229	0.0072	0.0723	10.03
67	0.0027	0.0462	17.37	230	0.0072	0.1534	18.99
68	0.0027	0.0362	13.58	231	0.0072	0.1015	14.03
69	0.0027	0.0375	13.99	232	0.0073	0.1399	19.46
70	0.0027	0.0396	12.79	233	0.0073	0.0762	10.41
71	0.0027	0.0483	17.64	234	0.0073	0.0830	15.92
72	0.0028	0.0666	21.76	235	0.0074	0.1632	23.91
73	0.0028	0.0571	20.62	236	0.0074	0.1602	21.61
74	0.0028	0.0267	9.59	237	0.0076	0.1725	25.36
75	0.0028	0.0801	26.00	238	0.0076	0.1323	17.11
76	0.0028	0.0451	16.02	239	0.0076	0.0932	12.22

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*
77	0.0028	0.0670	23.82	240	0.0076	0.1852	19.83
78	0.0029	0.0949	24.83	241	0.0077	0.0824	11.31
79	0.0030	0.0344	12.12	242	0.0077	0.2457	34.12
80	0.0030	0.0484	16.24	243	0.0077	0.1107	14.29
81	0.0030	0.0467	14.31	244	0.0078	0.2454	25.74
82	0.0031	0.0680	22.96	245	0.0078	0.1662	17.91
83	0.0031	0.0496	19.36	246	0.0078	0.2172	23.74
84	0.0031	0.0957	25.97	247	0.0078	0.0985	13.39
85	0.0031	0.0699	20.37	248	0.0078	0.1281	16.34
86	0.0032	0.0512	17.70	249	0.0079	0.0845	10.70
87	0.0032	0.0783	20.66	250	0.0080	0.2198	26.90
88	0.0032	0.0889	21.33	251	0.0080	0.1261	15.83
89	0.0032	0.1315	28.75	252	0.0080	0.2187	23.94
90	0.0032	0.0512	15.80	253	0.0080	0.1710	22.99
91	0.0032	0.0467	14.38	254	0.0080	0.1900	21.58
92	0.0033	0.0390	11.88	255	0.0081	0.2065	23.96
93	0.0033	0.0423	14.45	256	0.0081	0.1120	13.83
94	0.0033	0.0586	16.88	257	0.0082	0.1079	13.20
95	0.0033	0.0337	10.07	258	0.0082	0.1021	12.41
96	0.0034	0.0864	22.86	259	0.0083	0.2736	27.15
97	0.0034	0.0657	17.66	260	0.0085	0.2878	34.05
98	0.0035	0.1225	31.77	261	0.0085	0.2421	25.34
99	0.0035	0.0427	12.19	262	0.0085	0.1660	19.49
100	0.0035	0.0448	13.01	263	0.0085	0.0897	10.51
101	0.0035	0.0834	23.62	264	0.0086	0.1770	21.59
102	0.0036	0.0954	26.75	265	0.0087	0.1005	11.56
103	0.0036	0.0434	12.05	266	0.0087	0.1535	18.84
104	0.0036	0.0427	10.21	267	0.0088	0.0918	10.49
105	0.0037	0.0367	9.68	268	0.0088	0.1988	22.51
106	0.0038	0.0353	10.13	269	0.0089	0.1105	11.77
107	0.0038	0.0990	25.68	270	0.0089	0.1740	22.02
108	0.0039	0.0644	16.69	271	0.0089	0.2939	29.78
109	0.0039	0.0872	17.52	272	0.0089	0.1990	23.60
110	0.0039	0.0694	15.35	273	0.0089	0.2099	23.61
111	0.0039	0.0791	19.81	274	0.0089	0.1921	22.22
112	0.0039	0.0572	14.50	275	0.0091	0.1280	14.02
113	0.0040	0.0839	21.12	276	0.0091	0.1316	14.41
114	0.0040	0.1179	29.13	277	0.0091	0.0900	19.61
115	0.0040	0.1055	22.17	278	0.0092	0.0755	9.67

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*
116	0.0040	0.0483	12.04	279	0.0092	0.1642	18.19
117	0.0040	0.0871	21.61	280	0.0092	0.1060	11.58
118	0.0040	0.0630	19.47	281	0.0093	0.0943	10.16
119	0.0041	0.0422	10.33	282	0.0094	0.1628	17.58
120	0.0041	0.0983	24.03	283	0.0094	0.3849	28.86
121	0.0041	0.0567	13.86	284	0.0095	0.1048	11.05
122	0.0042	0.0459	10.93	285	0.0095	0.0946	9.97
123	0.0042	0.0506	12.84	286	0.0096	0.1964	20.51
124	0.0043	0.0749	15.93	287	0.0096	0.1131	11.77
125	0.0043	0.0815	19.09	288	0.0096	0.2030	26.09
126	0.0044	0.0889	20.36	289	0.0096	0.1152	11.49
127	0.0044	0.0725	17.26	290	0.0096	0.1872	17.27
128	0.0044	0.1233	23.54	291	0.0097	0.2063	21.54
129	0.0045	0.1107	18.60	292	0.0098	0.2258	23.12
130	0.0045	0.0711	15.94	293	0.0098	0.1680	17.20
131	0.0045	0.0708	17.91	294	0.0098	0.3443	35.16
132	0.0045	0.0772	17.90	295	0.0098	0.1743	16.68
133	0.0045	0.0942	18.45	296	0.0099	0.1141	11.58
134	0.0046	0.0986	20.63	297	0.0099	0.2663	29.64
135	0.0046	0.1100	23.88	298	0.0099	0.1428	14.40
136	0.0046	0.0749	13.12	299	0.0099	0.2950	29.29
137	0.0047	0.0997	21.45	300	0.0099	0.1181	11.89
138	0.0047	0.0882	18.95	301	0.0100	0.1754	18.66
139	0.0047	0.1470	24.09	302	0.0100	0.3479	30.11
140	0.0047	0.0831	17.66	303	0.0101	0.1076	10.70
141	0.0047	0.0763	16.19	304	0.0101	0.1584	15.65
142	0.0047	0.0891	19.04	305	0.0103	0.1250	12.14
143	0.0047	0.0985	21.43	306	0.0103	0.3597	32.74
144	0.0048	0.1088	25.02	307	0.0104	0.1611	20.42
145	0.0048	0.0772	16.05	308	0.0104	0.3291	28.69
146	0.0048	0.0729	15.71	309	0.0105	0.1151	11.01
147	0.0048	0.0581	11.98	313	0.0130	0.5538	36.05
148	0.0049	0.0826	17.59	314	0.5468	4.1269	7.55
149	0.0049	0.0677	13.78	315	0.0249	1.0849	43.60
150	0.0049	0.1190	21.42	316	0.0183	0.3251	17.77
151	0.0049	0.0766	16.49	317	0.2268	1.7642	7.78
152	0.0050	0.0530	11.35	318	0.0123	0.1046	8.51
153	0.0050	0.0695	13.92	319	0.1925	4.9919	25.94
154	0.0050	0.0680	15.21	322	0.0322	1.1769	30.39

cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*	cpd #	BRM IC50 (μM)	BRG1 IC50 (μM)	比率*
155	0.0050	0.0880	19.80	323	0.0118	0.1638	13.90
156	0.0050	0.0970	23.13	324	0.0161	0.3566	22.15
157	0.0051	0.0968	18.45	325	0.0297	0.3880	13.06
158	0.0051	0.0867	17.08	326	0.1219	3.5059	28.75
159	0.0051	0.1000	14.72	327	0.0035	0.0407	11.57
160	0.0051	0.0760	17.82	328	0.0241	0.7232	29.97
161	0.0051	0.0493	9.63	329	0.0407	1.3463	29.14
162	0.0113	0.2210	17.63	330	0.0153	0.3508	27.40
163	0.0052	0.1158	22.36				

*比率係藉由BRG1 IC₅₀ (μM)除以BRM IC₅₀ (μM)產生之數值。

【0603】

實例3：針對BRG1及BRM依賴性轉錄之抑制效應之分析

藉由測試針對BRG1突變體肺癌細胞系A549及由CRISPR移除BRM之MDA細胞系之活性研究化合物對BRG1及BRM依賴性轉錄之潛在抑制效應。兩種細胞系均係用BRG1或BRM依賴性小鼠乳腺腫瘤病毒螢光素酶報導基因進行基因工程化。在不同濃度之化合物之存在下，由地塞米松誘導螢光素酶轉錄並在刺激6小時後使用讀板器量測發光。

【0604】 來自本文描述之分析之IC₅₀資料係顯示於下表11中。

表11：本發明之化合物之BRM及BRG-1抑制資料

*比率係藉由MDA-MMTV IC₅₀ (μM)除以A549-MMTV IC₅₀ (μM)產生之數值。

cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*		cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*
331	0.0169	33.18		427	0.0206	32.84
332	0.0210	28.13		428	0.0203	26.26
333	0.0154	31.11		429	0.0169	32.94
334	0.0190	26.38		430	0.0081	40.24
335	0.0163	30.32		431	0.0095	31.77
336	0.0153	22.47		432	0.0130	25.93
337	0.0201	30.81		433	0.0030	27.74
338	0.0141	21.68		434	0.0087	41.19

cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*		cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*
339	0.0194	40.09		435	0.0230	25.82
340	0.0158	26.04		436	0.0131	43.58
341	0.1220	28.75		437	0.0058	35.93
342	0.0179	23.62		439	0.0133	27.20
343	0.0111	24.93		440	0.0161	53.01
344	0.0186	25.42		441	0.0089	21.14
345	0.0156	21.59		442	0.0085	25.83
346	0.0199	44.98		443	0.0152	27.83
347	0.0172	25.03		444	0.0226	24.79
348	0.0139	30.79		445	0.0212	22.07
349	0.0130	34.91		446	0.0135	29.71
350	0.0170	25.08		447	0.0138	22.11
351	0.0200	25.07		448	0.0190	37.60
352	0.0163	23.28		449	0.0074	37.87
353	0.0155	21.63		450	0.0154	35.43
354	0.0172	26.53		451	0.0056	25.86
355	0.0131	23.10		452	0.0204	28.85
356	0.0146	23.98		453	0.0088	28.72
357	0.0124	22.68		454	0.0142	29.67
358	0.0153	27.40		455	0.0104	45.81
359	0.0188	29.73		456	0.0097	40.89
360	0.0199	23.20		457	0.0072	33.28
361	0.0179	22.13		458	0.0156	23.65
362	0.0222	31.16		459	0.0153	27.87
363	0.0169	22.45		460	0.0100	41.47
364	0.0019	22.21		461	0.0259	56.88
365	0.0213	24.82		462	0.0081	25.94
366	0.0241	29.97		463	0.0062	35.00
367	0.0030	17.70		464	0.0071	39.23
368	0.0022	17.34		465	0.0226	55.20
369	0.0171	26.85		466	0.0246	48.16
370	0.0205	27.27		467	0.0170	24.85
371	0.0079	21.86		468	0.0042	25.28
372	0.0076	21.84		469	0.0215	21.59
373	0.0149	23.16		470	0.0041	29.42
374	0.0178	54.50		471	0.0082	25.44
375	0.0065	36.69		472	0.0110	39.75
376	0.0153	22.09		473	0.0171	22.61
377	0.0132	46.76		474	0.0186	42.97

cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*		cpd #	BRM IC50 (μM)	比率*
378	0.0111	43.63		475	0.0071	37.21
379	0.0200	22.55		476	0.0224	21.45
380	0.0091	33.44		477	0.0074	52.71
381	0.0068	29.06		478	0.0104	33.55
382	0.0096	40.88		479	0.0062	35.46
383	0.0218	24.64		480	0.0094	38.09
384	0.0064	29.60		481	0.0102	50.79
385	0.0209	22.49		482	0.0120	25.21
386	0.0260	23.22		483	0.0111	28.21
387	0.0173	34.06		484	0.0054	28.00
388	0.0073	26.43		485	0.0120	49.42
389	0.0032	26.77		486	0.0133	33.87
390	0.0074	22.68		487	0.0134	53.94
391	0.0021	24.21		488	0.0079	26.53
392	0.0047	24.22		489	0.0118	35.95
393	0.0203	36.31		490	0.0079	26.59
394	0.0092	24.90		491	0.0182	23.59
395	0.0047	21.65		492	0.0166	24.09
396	0.0138	25.74		493	0.0194	49.65
397	0.0053	29.48		494	0.0057	28.82
398	0.0053	26.52		495	0.0151	32.03
399	0.0129	24.67		496	0.0016	21.18
400	0.0251	47.75		497	0.0124	29.41
401	0.0185	33.01		498	0.0059	38.20
402	0.0217	26.98		499	0.0150	24.97
403	0.0140	27.49		500	0.0077	21.12
404	0.0156	36.02		501	0.0130	30.55
405	0.0028	22.10		502	0.0096	38.00
406	0.0059	27.42		503	0.0173	33.25
407	0.0117	29.00		504	0.0075	24.06
408	0.0165	32.34		505	0.0106	21.63
409	0.0141	25.36		506	0.0102	42.09
410	0.0143	27.39		507	0.0135	30.86
411	0.0086	24.27		508	0.0115	21.72
412	0.0119	21.10		509	0.0202	25.33
413	0.0062	27.54		510	0.0146	22.06
414	0.0151	22.34		511	0.0131	21.48
415	0.0076	35.99		512	0.0100	23.26
416	0.0199	50.12		513	0.0137	27.47

$$|(0605)|$$

實例4：化合物A之合成

BRG1/BRM抑制劑化合物A具有以下結構：

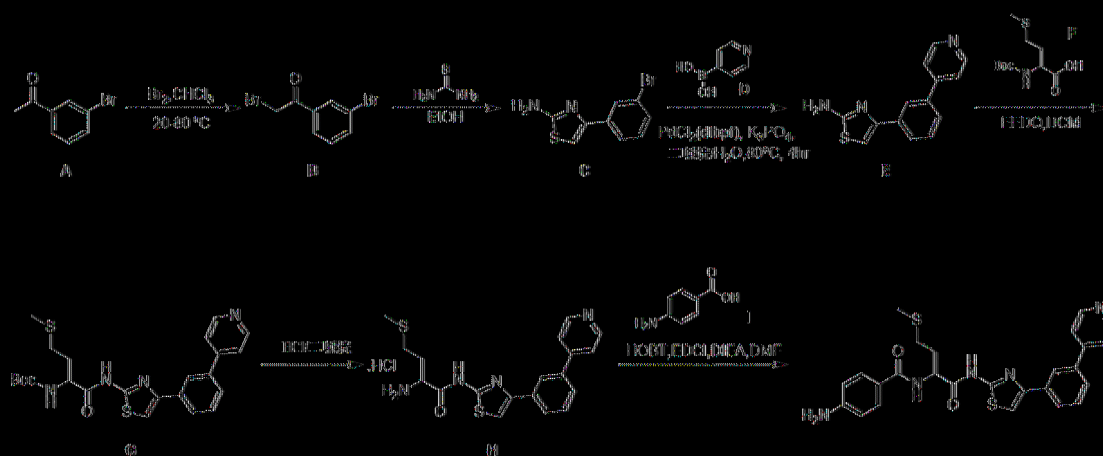


化合物A

〔0606〕 化合物A係如下文方案1中顯示合成。

 $|(060')|$

方案1：化合物A之合成



(0608) 漸山活體外生化分析使用上文描述之 ADP-Glo™

(Promega, V9102)量測BRM或BRG-1在化合物A之存在下之ATP酶催化活性。在該分析中發現化合物A針對BRM具有10.4 nM之IC₅₀及針對BRG1具有19.3 nM之IC₅₀。

【0609】

實例5：BRG1/BRM ATP酶抑制對葡萄膜黑色素瘤及血液學癌細胞系之生長的影響

程序：將葡萄膜黑色素瘤細胞系(92-1、MP41、MP38、MP46)、前列腺癌細胞系(LNCAP)、肺癌細胞系(NCI-H1299)及永生化胚胎腎系(HEK293T)接種於具有生長培養基(參見表9)之96孔盤內。將BRG1/BRM ATP酶抑制劑化合物A溶解於DMSO中並在接種時以0至10微莫耳之濃度梯度添加至該等細胞。在37°C下將細胞培養3天。在處理三天後，自該等細胞移除該培養基並將30微升之TrypLE (Gibco)添加至細胞歷時10分鐘。使細胞自該等盤脫離並以添加170微升之生長培養基重新懸浮。對來自兩個經DMSO處理之對照孔之細胞計數，並在37°C下將實驗開始時接種之初始數量之細胞重新接種於含有新鮮化合物之盤內歷時另外四天。在第7天，如上文描述獲得細胞。在第3天及第7天，藉由添加Cell-titer glo (Promega)量測相對細胞生長並於Envision讀板器(Perkin Elmer)上量測發光。使用Graphpad Prism計算各細胞系之生長經抑制50%時之化合物的濃度(GI₅₀)，並係經下文繪製。針對多發性骨髓瘤細胞系(OPM2、MM1S、LP1)、ALL細胞系(TALL1、JURKAT、RS411)、DLBCL細胞系(SUDHL6、SUDHL4、DB、WSUDLCL2、PFEIFFER)、AML細胞系(OCIAML5)、MDS細胞系(SKM1)、卵巢癌細胞系(OV7、TYKNU)、食管癌細胞系(KYSE150)、橫紋肌樣腫瘤系(RD、G402、G401、HS729、

A204)、肝癌細胞系(HOL1⁷、HOL1⁸、PLCPRF5)及肺癌細胞系(SW1573、NCIH2444)，以下列修飾進行上文方法：將細胞接種於96孔盤中，及第二天，將BRG1/BRM ATP酶抑制劑化合物A溶解於DMSO中並以0至10微莫耳之濃度梯度添加至該等細胞。在第3天及第7天細胞分裂時，使細胞分裂至新96孔盤內，及在重新接種後四小時添加新鮮化合物。

[0610] 表12列舉經測試之細胞系及使用之生長培養基。

表12：細胞系及生長培養基

細胞系	來源	生長培養基
92.1	SIGMA	RPMI1640 + 20% FBS
A204	ATCC	McCoy's 5A + 10% FBS
D8	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
G401	ATCC	McCoy's 5A + 10% FBS
G402	ATCC	McCoy's 5A + 10% FBS
HEK293T	ATCC	DMEM + 10% FBS
HIF	JCRB	DMEM + 10% FBS
HIF	JCRB	DMEM + 10% FBS
HS729	ATCC	DMEM + 10% FBS
JURKAT	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
KY3150	DSMZ	RPMI1640/Ham's F12 + 10% FBS
UNCAP	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
IP1	DSMZ	IMDM + 20% FBS
MMS	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MP38	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP41	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP45	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
NCIH299	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
NCIH2444	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
OCCAM15	DSMZ	alpha-MEM + 20% FBS + 10ng/ml GM-CSF
OPMD	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
OV7	ECACC	DMEM/Ham's F12 (1:1) + 2mM 胎牛血清 + 10% FBS + 0.5 ug/ml 胰岛素 + 10ug/ml transferrin + 30ug/ml 甲状腺素
PTEPFR	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PLCPRF5	ATCC	DMEM + 10% FBS
RD	ATCC	DMEM + 10% FBS
RS411	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SKMD	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
SUXH4	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
SUXH6	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
SW1573	ATCC	DMEM + 10% FBS
TALL	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
TYKNU	JCRB	DMEM + 20% FBS
WSUDC12	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS

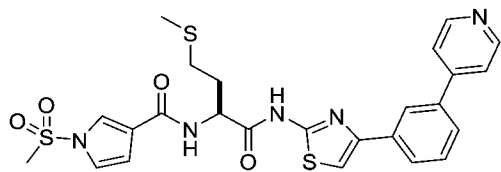
結果：如同1中顯示，葡萄膜黑色素瘤及血液癌細胞系對BRG1/BRM抑制比其他經測試之細胞系更敏感。葡萄膜黑色素瘤及血液癌細胞系之抑制係維持至第7天。

[0611]

實例6：葡萄膜黑色素瘤細胞系中BRG1/BRM抑制劑與臨床PKC及

【0616】

(S)-1-(甲基磺醯基)-N-(4-(甲硫基)-1-側氧基-1-((4-(3-(吡啶-4-基)苯基)噻唑-2-基)胺基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺(化合物B)之製備



【0617】 向(2S)-2-胺基-4-甲基氫硫基-N-[4-[3-(4-吡啶基)苯基]噻唑-2-基]丁醯胺(2 g, 4.75 mmol, HCl鹽)及1-甲基磺醯基吡咯-3-羧酸(898.81 mg, 4.75 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物添加EDCI (1.37 g, 7.13 mmol)、HOBt (962.92 mg, 7.13 mmol)及DIEA (2.46 g, 19.00 mmol, 3.31 mL)並在25℃下將該混合物攪拌3小時。將該混合物倒入H₂O (100 mL)中並藉由過濾收集沈澱。將該固體研磨於MeOH (20 mL)中並藉由過濾收集該沈澱。將該固體溶解於DMSO (10 mL)中及然後將該混合物倒入MeOH (50 mL)中並藉由過濾收集形成之沈澱及凍乾以產生呈白色固體之化合物B (2.05 g, 3.66 mmol, 77.01%產率)。LCMS (ESI) m/z [M+H]⁺=555.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 2H), 8.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.74 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 5H)。SFC: AS-3-MeOH (DEA)-40-3mL-35T.1cm, t = 0.932 min, ee%=100%。

【0618】

實例8: BRG1/BRM ATP酶抑制對葡萄膜黑色素瘤、血液學癌症、前列腺癌、乳癌及尤文氏肉瘤細胞系之生長的影響

程序：上文於實例4中描述之所有細胞系亦如上文描述用化合物B測試。另外，下列細胞系亦經如下測試。簡而言之，針對尤文氏肉瘤細胞系(CADOES1、RDES、SKES1)，視網膜母細胞瘤細胞系(WERIRB1)、ALL細胞系(REH)、AML細胞系(KASUMI1)、前列腺癌細胞系(PC3、DU145、22RV1)、黑色素瘤細胞系(SH4、SKMEL28、WM115、COLO829、SKMEL3、A375)、乳癌細胞系(MDAMB415、CAMA1、MCF7、BT474、HCC1419、DU4475、BT549)、B-ALL細胞系(SUPB15)、CML細胞系(K562、MEG01)、伯奇氏(Burkitt's)淋巴瘤細胞系(RAMOS2G64C10、DAUDI)、套細胞淋巴瘤細胞系(JEKO1、REC1)、膀胱癌細胞系(HT1197)及肺癌細胞系(SBC5)，上文方法係以下列修飾進行：將細胞接種於96孔盤中，及第二天，將BRG1/BRM ATP酶抑制劑化合物B溶解於DMSO中並以0至10微莫耳之濃度梯度添加至該等細胞。在第3天及第7天細胞分裂時，使細胞分裂至新96孔盤內，並在重新接種後四小時添加新鮮化合物。

【0619】 表13列舉經測試之細胞系及使用之生長培養基。

表13：細胞系及生長培養基

細胞系	來源	生長培養基
ZR751	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
A375	ATCC	DMEM + 10% FBS
H1474	ATCC	Hybridcare 培養基 + 1.5 g/l 葡萄糖 + 10% FBS
B1549	ATCC	RPMI1640 + 0.025 IU/ml 胰岛素 + 10% FBS
CADO151	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
CAMA1	ATCC	EMEM + 10% FBS
COLO29	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DAUDI	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DU145	ATCC	EMEM + 10% FBS
DU4475	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HCC959	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
H13397	ATCC	EMEM + 10% FBS
H1601	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
ES62	ATCC	DMEM + 10% FBS
EASUM10	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MC17	ATCC	EMEM + 0.01 mg/ml 牛血清蛋白 + 10% FBS
MDAMB435	ATCC	Galactose 1-35 + 2mM 1- 細胞因子 + 10 mcg/ml 胰岛素 + 10 mcg/ml 胰岛素 + 15% FBS
MB601	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PC3	ATCC	1-27K + 10% FBS
RAMOS2664C10	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
RD15	ATCC	RPMI1640 + 15% FBS
RD1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
R11	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SHC5	ICRB	EMEM + 10% FBS
SH1	ATCC	DMEM + 10% FBS
SH151	ATCC	McCoy's 5A + 15% FBS
SHR17B	ATCC	EMEM + 10% FBS
SHR13	ATCC	McCoy's 5A + 15% FBS
SUPR15	ATCC	DMEM + 2 mM 1- 2-巯基乙醇 + 1.5 g/l 葡萄糖 + 0.45 mM 2- 巯基乙醇 + 20% FBS
W6R1R1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
WM115	ATCC	EMEM + 10% FBS

結果：如同3中顯示，葡萄膜黑色素瘤、血液癌症、前列腺癌、乳癌及尤文氏肉瘤細胞系對BRG1/BRM抑制比其他經測試之細胞系更敏感。該葡萄膜黑色素瘤、血液癌症、前列腺癌、乳癌及尤文氏肉瘤細胞系之抑制係維持至第7天。

[0620]

實例9：BRG1/BRM ATP酶抑制對癌細胞系之生長的影響。

程序：混合細胞存活率分析係使用如先前描述(“High-throughput identification of genotype-specific cancer vulnerabilities in mixtures of barcoded tumor cell lines”, Yu等人, Nature Biotechnology 34, 419-423, 2016)之PRISM (於混合物中同時剖析研究相對抑制)，及下列修飾進行。細胞系係獲自癌細胞系百科全書(CCL6)集合且適用於無酚紅之RPMI-1640培養基，用10%熱去活化胎牛血清(FBS)補充，以將獨特之感

染及混合方案應用於如此龐大之細胞系概要。執行慢病毒旋轉感染方案以於各細胞系中引入24個核苷酸條形碼，及使用殺稻瘟菌素(blasticidin)作為選擇標誌物，針對所有細胞系估計感染複數(MOI)為1。然後將超過750個穩定條形碼化之PRISM癌細胞系根據加倍時間一起混合於25個細胞池中。針對篩選執行，作為如先前描述(Yu等人)將一池25個細胞系接種於各孔中之替代，分別使用T25燒瓶(100,000個細胞/燒瓶)或6孔盤(50,000個細胞/孔)將所有黏附或所有懸浮細胞系池接種在一起。用DMSO或化合物自10 μM 之最高濃度開始以8點3倍劑量反應一式三份處理細胞。作為分析穩健性之對照，用兩種先前經驗證之化合物(泛Raf抑制劑AZ-628及蛋白酶體抑制劑硼替佐米)，分別使用2.5 μM 及0.039 μM 之最高濃度平行處理細胞。

【0621】 用化合物處理3天後，使細胞裂解，提取基因體DNA，藉由PCR擴增條形碼並用下一代測序偵測。藉由將經處理之樣本中之細胞系特異性條形碼之計數與DMSO對照及第0天對照中者比較確定細胞存活率。針對各細胞系擬合劑量反應曲線並計算相應之曲線下面積(AUC)且與所有細胞系之中值AUC比較(圖4)。認為AUC小於該中值之細胞系係最敏感的。

【0622】

實例10：BRG1/BRM ATP酶抑制劑對葡萄膜黑色素瘤細胞系之生長的影響。

程序：將葡萄膜黑色素瘤細胞系(92-1、MP41、MP38、MP46)及非小細胞肺癌細胞(NCIH1299)接種於具有生長培養基(參見表9)之96孔盤中。將BRG1/BRM ATP酶抑制劑化合物67溶解於DMSO中並在接種時以0

至10微莫耳之濃度梯度添加至該等細胞。在37℃下將細胞培養3天。在處理三天後，用Cell-titer glow (Promega)量測細胞生長，並於Envision讀板器(Perkin Elmer)上讀取發光。

【0623】 結果：如圖5中顯示，化合物B於葡萄膜黑色素瘤細胞系中導致強效生長抑制。

【0624】

實例11：葡萄膜黑色素瘤細胞系中BRG1/BRM抑制劑與臨床PKC及MEK抑制劑之比較

程序：在生長培養基(參見表9)之存在下將葡萄膜黑色素瘤細胞系(92-1或MP41)接種於96孔盤中。將BAF ATP酶抑制劑(化合物B)、PKC抑制劑(LXS196；MedChemExpress)及MEK抑制劑(司美替尼；Selleck Chemicals)溶解於DMSO中並在接種時以0至10微莫耳之濃度梯度添加至該等細胞。在37℃下將細胞培養3天。在處理三天後，用Cell-titer glow (Promega)量測細胞生長，並於Envision讀板器(Perkin Elmer)上讀取發光。

【0625】 結果：如圖6A及圖6B中顯示，相較於臨床PKC及MEK抑制劑，化合物B對葡萄膜黑色素瘤細胞之生長抑制顯示更強效之影響。另外，發現化合物B導致比該臨床PKC及MEK抑制劑更快發生生長抑制。

【0626】

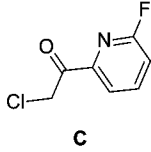
實例12：BRG1/BRM ATP酶抑制劑有效抑制對PKC抑制劑耐藥之細胞之生長。

程序：藉由於含有漸增濃度之化合物(高達1微莫耳)之生長培養基(參見表9)中長期培養，使MP41葡萄膜黑色素瘤細胞對PKC抑制劑

體之中間物B (56.50 g)，其無需進一步純化即用於下一步驟。

【0631】

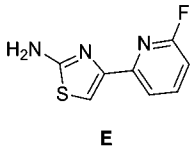
步驟2：2-氯-1-(6-氟-2-吡啶基)乙烯酮(中間物C)之製備



【0632】 以逐滴之方式向中間物B (56.00 g，351.00 mmol)於1,4-二噁烷(800 mL)中之冷卻(0℃)混合物添加2 M三甲基矽基重氮甲烷於己烷(351 mL)中之溶液。在25℃下將所得反應混合物攪拌10 h。該反應混合物隨後係用4 M HCl於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液淬滅。在攪拌2 h後，在真空下濃縮該反應溶液以產生油。該殘餘物係用飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)稀釋並用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(300 mL x 2)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈白色固體之中間物C (35.50 g)，其係直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 173.8。

【0633】

步驟3：4-(6-氟-2-吡啶基)噻唑-2-胺(中間物E)之製備

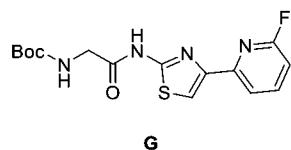


【0634】 在室溫下向中間物C (35.50 g，204.53 mmol)及硫脲(14.01 g，184.07 mmol)於MeOH (250 mL)及H₂O (250 mL)之混合物中之溶液添加NaF (3.56 g，84.82 mmol)。在攪拌0.5 h後，在真空下部分濃縮該反應混合物以移除MeOH，並用2 M HCl水溶液將所得溶液酸化至pH ~3。在15 min後，該溶液係用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，廢棄有機層並

用NaHCO₃ (500 mL)鹼化水相及攪拌30 min，然後用乙酸乙酯(325 mL*3)萃取，經組合之有機層係用鹽水(225 mL * 3)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係用石油醚(300 mL)研磨及在25°C下攪拌10 min並過濾。在真空下乾燥所得固體以產生呈白色固體之中間物E (28.00 g，143.43 mmol，70.13%產率，100%純度)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 195.8.；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.02 (d, J= 8.0 Hz, 1H)。

【0635】

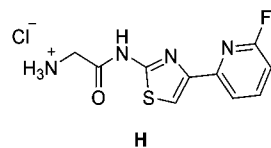
步驟4：N-[2-[[4-(6-氟-2-吡啶基)噻唑-2-基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺甲酸第三丁酯(中間物G)之製備



【0636】向N-Boc-甘胺酸(5.92 g，33.81 mmol)、HATU (12.86 g，33.81 mmol)及DIEA (15.89 g，122.94 mmol，21.41 mL)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液添加中間物E (6.00 g，30.74 mmol)。在攪拌2 h後，濃縮該反應混合物及隨後用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(60 mL x 4)萃取。經組合之有機層係用鹽水(100 mL x 2)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係用石油醚及MeOH之1:1混合物(40 mL)研磨。在25°C下攪拌20 min後，過濾懸浮液，用MTBE (20 mL)清洗濾餅，並在真空中乾燥以產生呈白色固體之中間物G (7.7 g，21.63 mmol，70.4%產率，99.0%純度)。LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 353.1。

【0637】

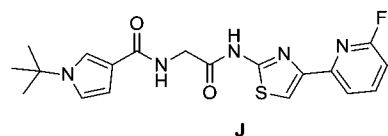
步驟5：2-((4-(6-氟吡啶-2-基)噻唑-2-基)胺基)-2-側氧基乙-1-氯化銨
(中間物H)之製備



【0638】 在25℃下將中間物G (5.40 g, 15.32 mmol)於4 M HCl於1,4-二噁烷(35 mL)中之溶液攪拌1.5 h。在真空下濃縮該混合物以產生呈白色固體之中間物H (4.42 g)，其無需進一步純化即直接用於下一步驟。
LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 252.9。

【0639】

步驟6：1-第三丁基-N-[2-[[4-(6-氟-2-吡啶基)噻唑-2-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯-3-甲醯胺(中間物J)之製備



【0640】 向中間物H (3.00 g, 10.39 mmol)、1-第三丁基吡咯-3-羧酸(1.74 g, 10.39 mmol)及DIEA (6.71 g, 51.95 mmol, 9.05 mL)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液循序添加HOBt (1.68 g, 12.47 mmol)及EDCI (2.39 g, 12.47 mmol)。在攪拌4 h後，在真空下濃縮該混合物。殘餘物係用水(250 mL)稀釋並用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。經組合之有機層係用鹽水(300 mL x 3)清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。所得固體係用MTBE/乙酸乙酯之1:1混合物(400 mL)研磨及在30 min後，過濾懸浮液。該等固體係用MTBE (85 mL x 3)清洗及然後在真空下乾燥以產生呈白色固體之中間物J (3.10 g, 7.64 mmol, 73.6%產率, 99.0%純度)。

【0641】 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 402.3。

【0646】

實例14：BRG1/BRM ATP酶抑制劑活體內引起葡萄膜黑色素瘤腫瘤生長抑制。

程序：將裸小鼠(Envigo)與50% Matrigel中之 5×10^6 個92-1葡萄膜黑色素瘤細胞皮下植入腋窩區域內。腫瘤生長至平均 $\sim 200 \text{ mm}^3$ ，此時將小鼠分組並開始給藥。藉由經口管飼媒介物(20% 2-羥基丙基- β -環糊精)或漸增劑量之化合物C對小鼠每天給藥一次。於3週之過程內量測腫瘤體積及體重，並由體重調整劑量以達成以mg/kg計之適當劑量。此時，將動物處死，及將腫瘤解剖並成像。

【0647】 結果：使用化合物C之治療以劑量依賴性方式導致腫瘤生長抑制，及在最高(50 mg/kg)劑量下觀察到腫瘤消退。(圖8A及圖8B)。所有治療均耐受性良好及未觀察到體重損失(圖8C)。

【0648】

其他實施例

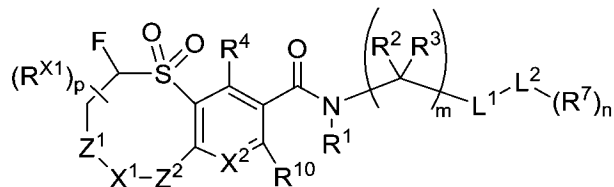
儘管已結合本發明之特定實施例描述本發明，但將瞭解本發明可進一步修飾且本申請案旨在涵蓋本發明之任何變化、使用或改變，其等遵循(一般而言)本發明之原理且包括屬於本發明所屬領域之已知或習知實務內且可適用於上文中列舉之基本特徵，及遵循隨附申請專利範圍之範疇的本發明之此等偏差。

【0649】 其他實施例係於隨附申請專利範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



式I

其中

m係0、1、2或3；

n係0、1、2、3或4；

p係0、1、2或3；

X¹係O、NR⁵或(C(R⁵)(R⁶))，且Z¹及Z²中之各者獨立地係不存在或(C(R⁹)₂)或O，限制條件為，若X¹係O，則Z¹及Z²中之各者獨立地係不存在或(C(R⁹)₂)；

X²係N或CR⁸；

各R^{X1}獨立地係氬、視需要經取代之C₁-C₆烷基或鹵基，或兩個變型R^{X1}基團連同其等結合之原子一起組合以形成羰基；

L¹係視需要經取代之9或10員雙環雜環基、視需要經取代之9或10員雙環雜芳基、視需要經取代之單環6員雜芳基乙烯基、視需要經取代之單環6員雜芳基-C₃-C₈-環烷基或視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基；

L²係不存在、視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基、視需要經取代之C₆-C₁₀芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R¹係氬或視需要經取代之C₁-C₆烷基；

各 R^2 及各 R^3 獨立地係氫、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基；

R^4 係氫、鹵基、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；

R^5 係氫、氖或視需要經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^6 係氫、氖、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基，及各 R^9 獨立地係氫、氖、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基；或 R^6 及一個相鄰 R^9 連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之 C_3-C_8 環烷基，及剩餘之 R^9 基團(若存在)獨立地係氖、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或鹵基；

各 R^7 獨立地係視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基、鹵基、視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、視需要經取代之5至10員雜芳基、視需要經取代之4至10員雜環基、 $-N(R^{7A})_2$ 或 $-OR^{7A}$ ，其中各 R^{7A} 獨立地係H、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基、視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、視需要經取代之 C_6-C_{10} 芳基、視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基，或兩個孿型 R^{7A} 基團連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之5至10員雜芳基或視需要經取代之4至10員雜環基；

R^8 係氫、鹵基、氰基、視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、視需要經取代之 C_2-C_6 炔基、視需要經取代之 C_1-C_6 雜烷基或視需要經取代之 C_3-C_{10} 環烷基；及

R^{10} 係氫或鹵基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^1 係 $(C(R^9)_2)$ 。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^1 係不存在。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^1 係O。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^2 係 $(C(R^9)_2)$ 。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^2 係不存在。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z^2 係O。

【請求項8】

如請求項1、2、3、5或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 係O。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 係 NR^5 。

【請求項10】

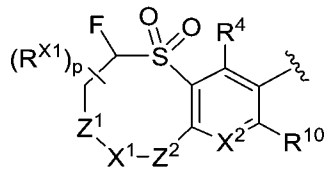
如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 係 $(C(R^5)(R^6))$ 。

【請求項11】

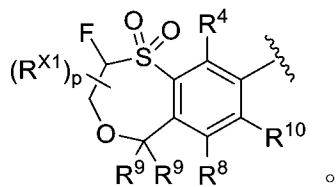
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X²係CR⁸。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

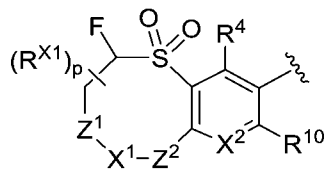


係具有下列結構之基團

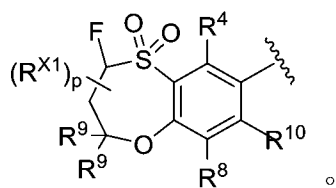


【請求項13】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

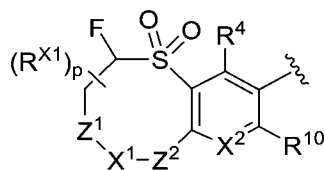


係具有下列結構之基團

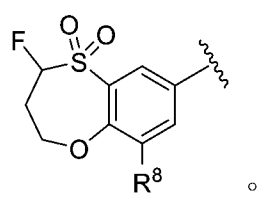


【請求項14】

如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

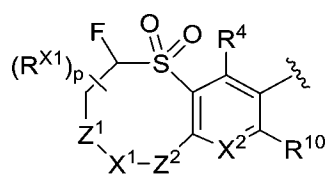


係具有下列結構之基團

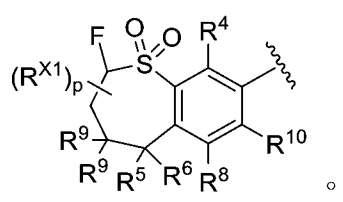


【請求項15】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

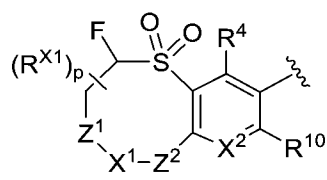


係具有下列結構之基團

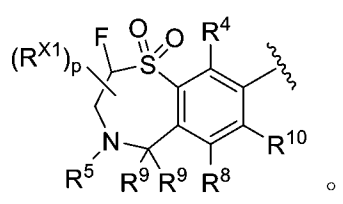


【請求項16】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

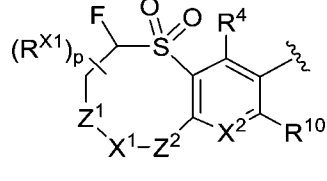


係具有下列結構之基團

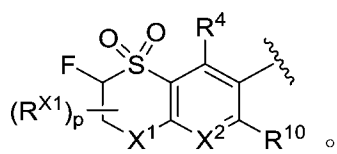


【請求項17】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

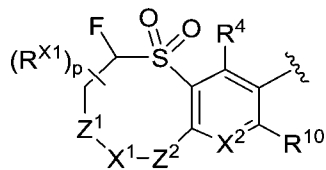


係具有下列結構之基團

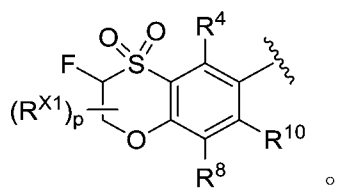


【請求項18】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

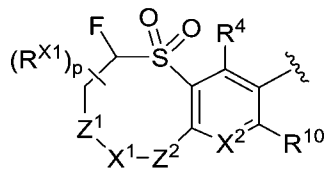


係具有下列結構之基團

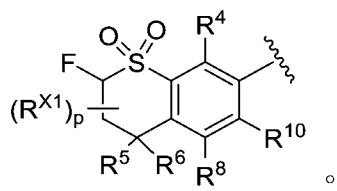


【請求項19】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

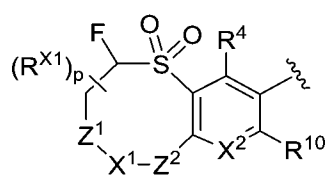


係具有下列結構之基團

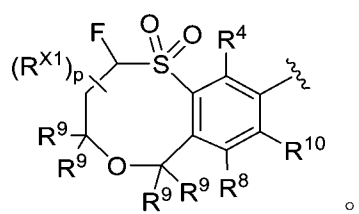


【請求項20】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

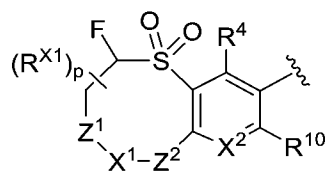


係具有下列結構之基團

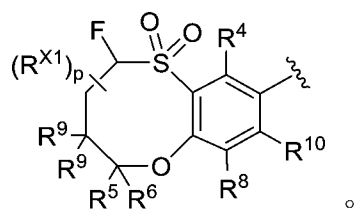


【請求項21】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



係具有下列結構之基團



【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係氫。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係鹵基。

【請求項24】

如請求項23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係氟。

【請求項25】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係視需要經取代之C₂-C₆炔基。

【請求項26】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係視需要經取代之C₁-C₆雜烷基。

【請求項27】

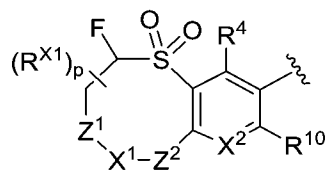
如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【請求項28】

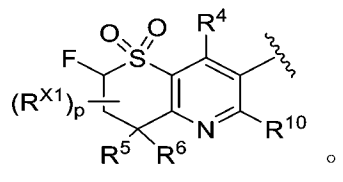
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X²係N。

【請求項29】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



係具有下列結構之基團



【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係氫。

【請求項31】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係

鹵素。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{10} 係氫。

【請求項33】

如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{10} 係鹵素。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中至少一個 R^{X1} 係視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【請求項35】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中至少一個 R^{X1} 係鹵基。

【請求項36】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中至少一個 R^{X1} 係氬。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p係3。

【請求項38】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p係2。

【請求項39】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p係1。

【請求項40】

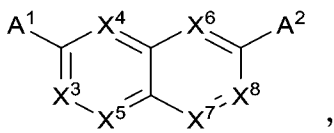
如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p係0。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係視需要經取代之9或10員雙環雜芳基。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係



式A

其中

X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷及X⁸中之各者獨立地係N或CR^{L1}；

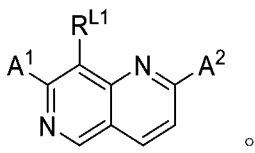
各R^{L1}獨立地係H、鹵基、視需要經取代之C₁-C₆烷基；

A¹係至-(C(R²)(R³))_m-的鍵；及

A²係至L²的鍵。

【請求項43】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係

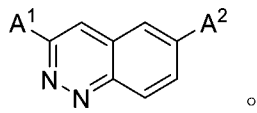


【請求項44】

如請求項43之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{L1} 係氫。

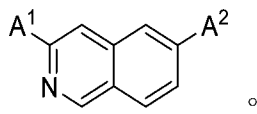
【請求項45】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 係



【請求項46】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 係

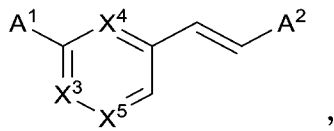


【請求項47】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 係視需要經取代之單環6員雜芳基乙烯基。

【請求項48】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 係



式B

其中

X^3 、 X^4 及 X^5 中之各者獨立地係N或 CR^{L1} ；

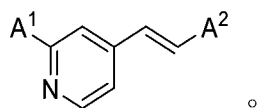
各 R^{L1} 獨立地係H、鹵基、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；

A^1 係至 $-(C(R^2)(R^3))_m-$ 的鍵；及

A^2 係至 L^2 的鍵。

【請求項49】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 係

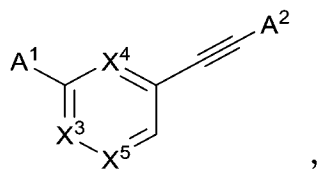


【請求項50】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係視需要經取代之單環6員雜芳基乙炔基。

【請求項51】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係



式C

其中

X³、X⁴及X⁵中之各者獨立地係N或CR^{L1}；

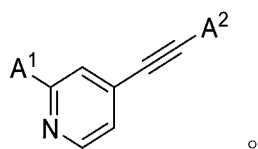
各R^{L1}獨立地係H、鹵基、視需要經取代之C₁-C₆烷基；

A¹係至-(C(R²)(R³))_m-的鍵；及

A²係至L²的鍵。

【請求項52】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係

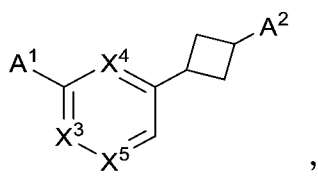


【請求項53】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係視需要經取代之單環6員雜芳基-C₃-C₈-環烷基。

【請求項54】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係



式D

其中

X³、X⁴及X⁵中之各者獨立地係N或CR^{L1}；

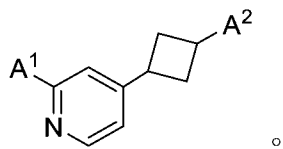
各R^{L1}獨立地係H、鹵基、視需要經取代之C₁-C₆烷基；

A¹係至-(C(R²)(R³))_m-的鍵；及

A²係至L²的鍵。

【請求項55】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係



【請求項56】

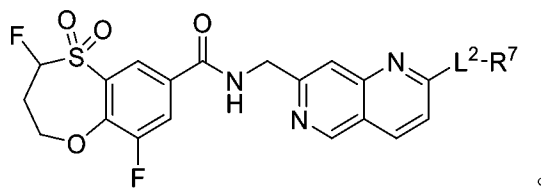
如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹係

視需要經取代之9或10員雙環雜環基。

【請求項57】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有以下

結構：

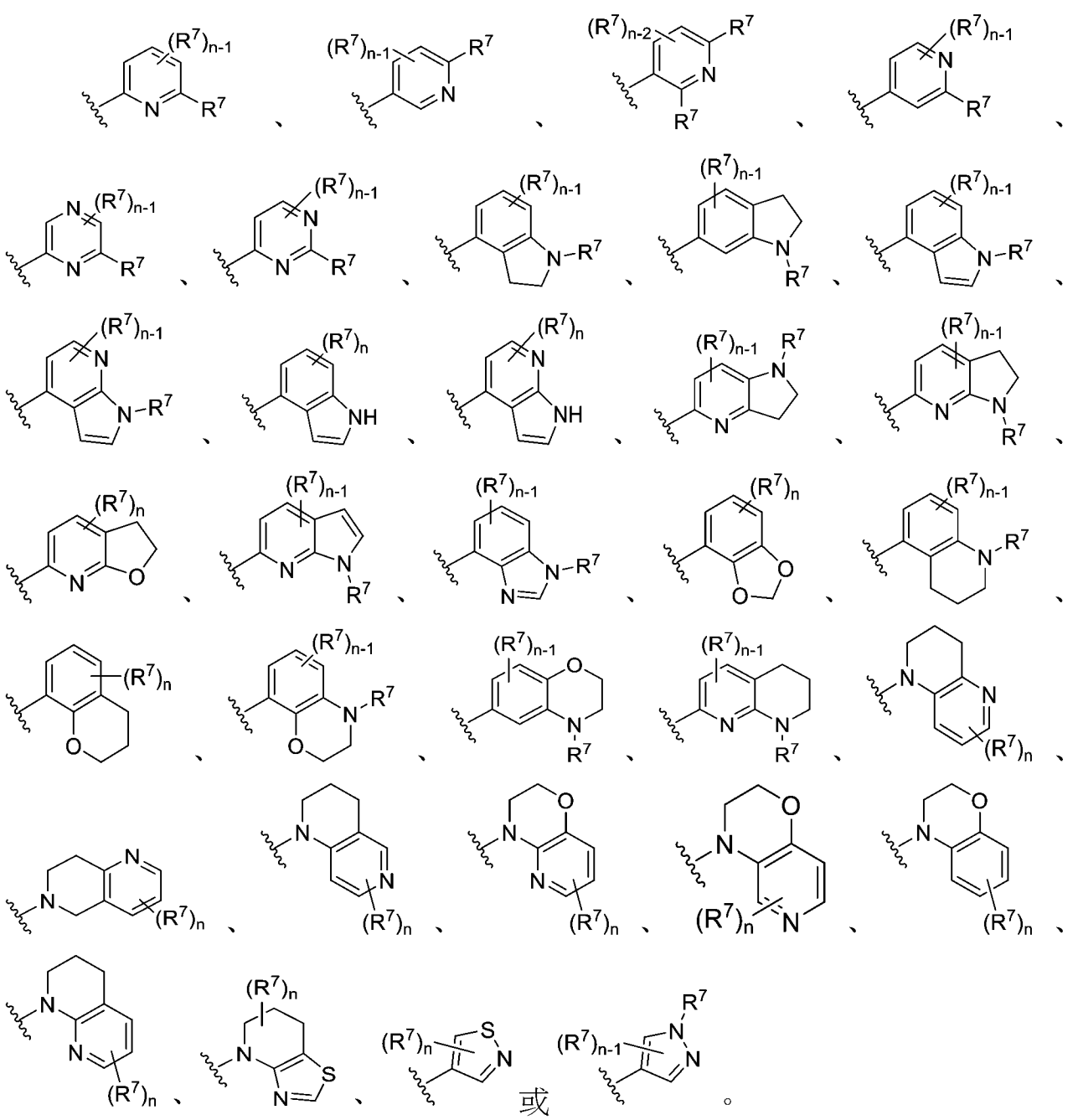


【請求項58】

如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L²係視需要經取代之5至10員雜芳基。

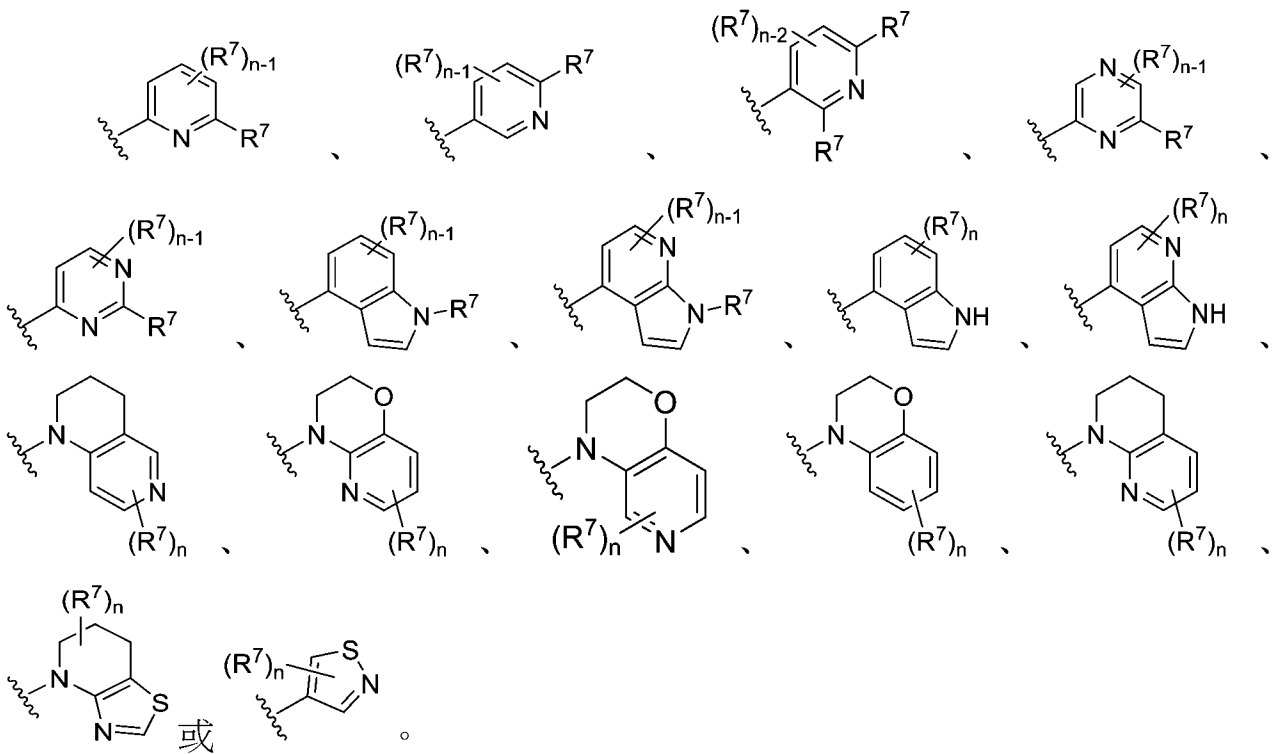
【請求項59】

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



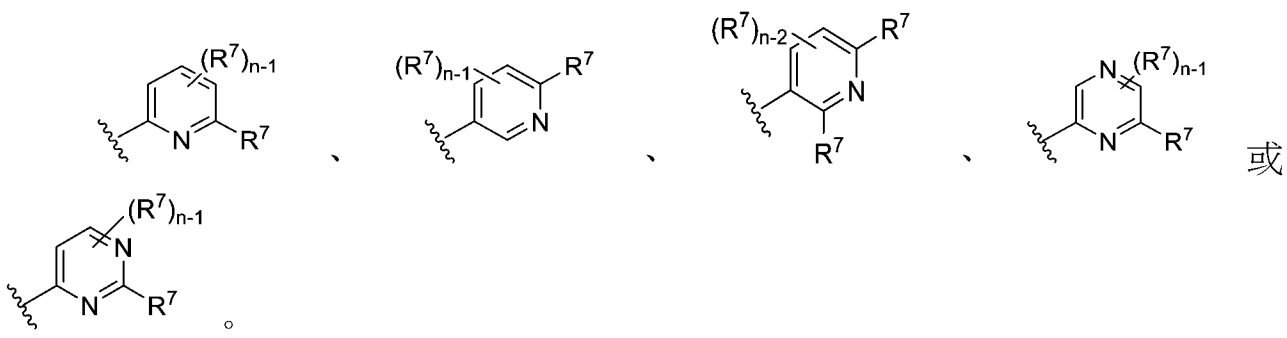
【請求項60】

如請求項59之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



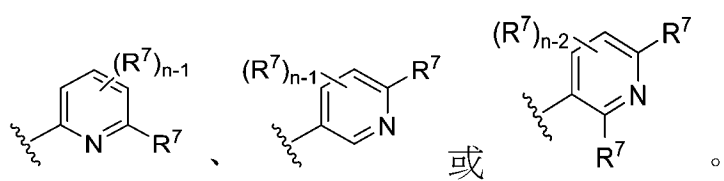
【請求項61】

如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



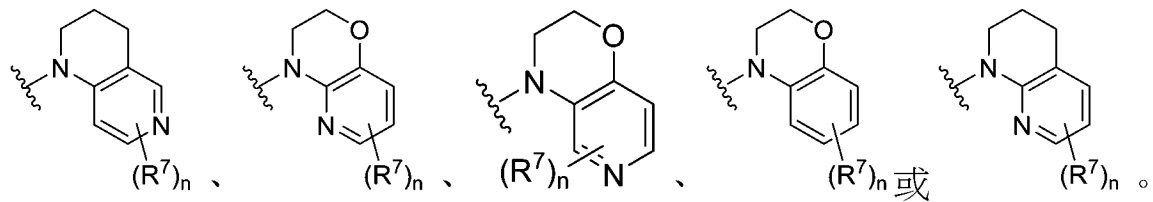
【請求項62】

如請求項61之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



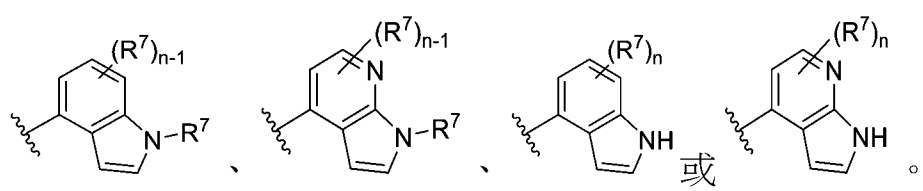
【請求項63】

如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



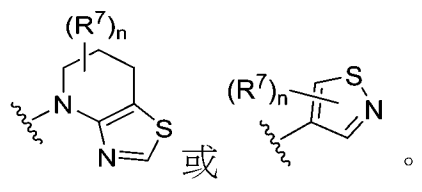
【請求項64】

如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



【請求項65】

如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-L²-(R⁷)_n係具有下列結構之基團：



【請求項66】

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L²係視需要經取代之C₆-C₁₀芳基。

【請求項67】

如請求項66之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L²係視需要經取代之苯基。

【請求項68】

如請求項1至67中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n係1。

【請求項69】

如請求項1至67中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n係2。

【請求項70】

如請求項1至67中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n係3。

【請求項71】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係視需要經取代之C₁-C₆烷基。

【請求項72】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係視需要經取代之C₁-C₆雜烷基。

【請求項73】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係視需要經取代之4至10員雜環基。

【請求項74】

如請求項73之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係視需要經取代之氮雜環丁烷基或視需要經取代之嗎啉基。

【請求項75】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係視需要經取代之C₃-C₁₀環烷基。

【請求項76】

如請求項75之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係視需要經取代之環丙基或視需要經取代之環丁基。

【請求項77】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係 $-N(R^{7A})_2$ 。

【請求項78】

如請求項77之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係視需要經取代之N-氮雜環丁烷基或視需要經取代之N-嗎啉基。

【請求項79】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個變型 R^7 基團連同其等結合之原子一起組合以形成視需要經取代之4至10員雜環基。

【請求項80】

如請求項1至79中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中至少一個 R^7 係 $-OR^{7A}$ 。

【請求項81】

如請求項80之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{7A} 係視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項82】

如請求項1至81中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n係0。

【請求項83】

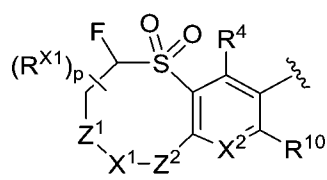
如請求項1至82中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中至少一個R⁷係二氟甲基、環丙基、2,2-二氟環丙基、二氟甲氧基、2,6-二甲基嗎啉-4-基、N-氮雜環丁烷基、3-氟環丁基、2-甲氧基乙基、乙氧基、甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟乙基、三氟甲基、異丙基、甲基、乙醯基、氟、氯、1-甲基吡唑-3-基、二甲基胺基、N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、N-(2-丙基)-N-(2-甲氧基乙基)-胺基、2-甲氧基乙胺基、3-氮雜-8-氧雜-雙環[4.3.0]壬-3-基、3-氮雜-7-氧雜-雙環[4.3.0]壬-3-基、1-氟環丁-1-基、3-氟吡咯啉-1-基、3-甲氧基吡咯啉-1-基、氧雜環丁烷-3-基、N-甲基吡啶-4-基、2,2-二氟-3-甲基環丙-1-基、3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基、3-甲氧基哌啶-1-基、1,2-二甲基-7-氮雜吡啶-4-基、1-甲基-7-氮雜吡啶-4-基、2,3-亞甲基二氧基苯基、N-甲基-N-(3-氧雜環丁烷基)胺基、3-氧雜環丁烷氧基、1,1-二氟-5-氮雜螺[2.3]己-5-基、1-氟甲基-環丙基、N-(3-四氫呋喃基)甲基胺基、N-吡啶基、N-1,4-氧雜氮雜環庚烷基、2-氟-2-丙基、1,1-二氟-2-丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙-1-基、1-甲基環丙基、4,4-二氟哌啶-1-基、2-甲氧基乙氧基、3,3-二氟環丁-1-基、N-甲基-N-1-甲氧基丙-2-基胺基、1-甲氧基丙-2-基胺基、1-甲氧基乙基、4-甲基哌嗪基、3-甲基嗎啉基、2,2-二氟丙氧基、3-甲氧基環丁基、甲基胺基、4-二甲基胺基-3,3-二氟哌啶基、4-甲基胺基-3,3-二氟哌啶基、3,3-二氟吡咯啉基、N-甲基-N-3-甲氧基環丁基胺基、1-甲基吡唑-5-基、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、環丙氧基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-甲基吡咯啉基、4-氧雜雙環[4.1.0]庚-1-基、N-甲基-N-(2,6-二甲基四氫哌喃-4-基)胺基或N-甲基-N-3-甲氧基氧雜環丁烷-3-基甲基胺基。

【請求項84】

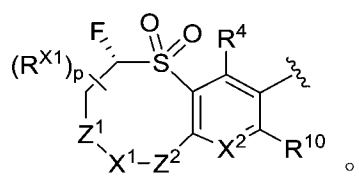
如請求項1至56及58至83中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係氫。

【請求項85】

如請求項1至84中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

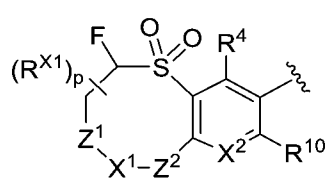


係具有下列結構之基團

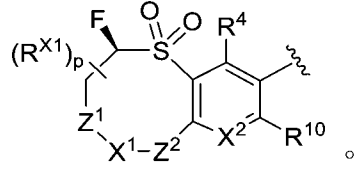


【請求項86】

如請求項1至84中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



係具有下列結構之基團



【請求項87】

一種化合物，其選自由化合物1至523及其醫藥上可接受之鹽組成之群。

【請求項88】

如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有至少5之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。

【請求項89】

如請求項1至88中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有至少10之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。

【請求項90】

如請求項1至89中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有至少20之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。

【請求項91】

如請求項1至90中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有至少30之BRG1 IC₅₀與BRM IC₅₀之比率。

【請求項92】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項93】

一種如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項92之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療BAF複合物相關疾患之藥劑。

【請求項94】

如請求項93之用途，其中該BAF複合物相關疾患係癌症或病毒感染。

【請求項95】

一種如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項92之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療與BRG1功能喪失突變相關之疾患之藥劑。

【請求項96】

如請求項95之用途，其中該與BRG1功能喪失突變相關之疾患係癌症。

【請求項97】

一種如請求項1至91中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項92之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑。

【請求項98】

如請求項93至97中任一項之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌、食管胃癌、胰臟癌、肝膽管癌、軟組織肉瘤、卵巢癌、頭頸癌、腎細胞癌、骨癌、非何傑金氏(non-Hodgkin)淋巴瘤、小細胞肺癌、前列腺癌、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、胃腸神經內分泌腫瘤、子宮肉瘤、胃腸道間質瘤、CNS癌症、胸腺腫瘤、腎上腺皮質癌、闌尾癌、小腸癌或陰莖癌。

【請求項99】

如請求項98之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌、結直腸癌、膀胱癌、原發灶未知的癌症、神經膠質瘤、乳癌、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、子宮內膜癌、軟組織肉瘤或陰莖癌。

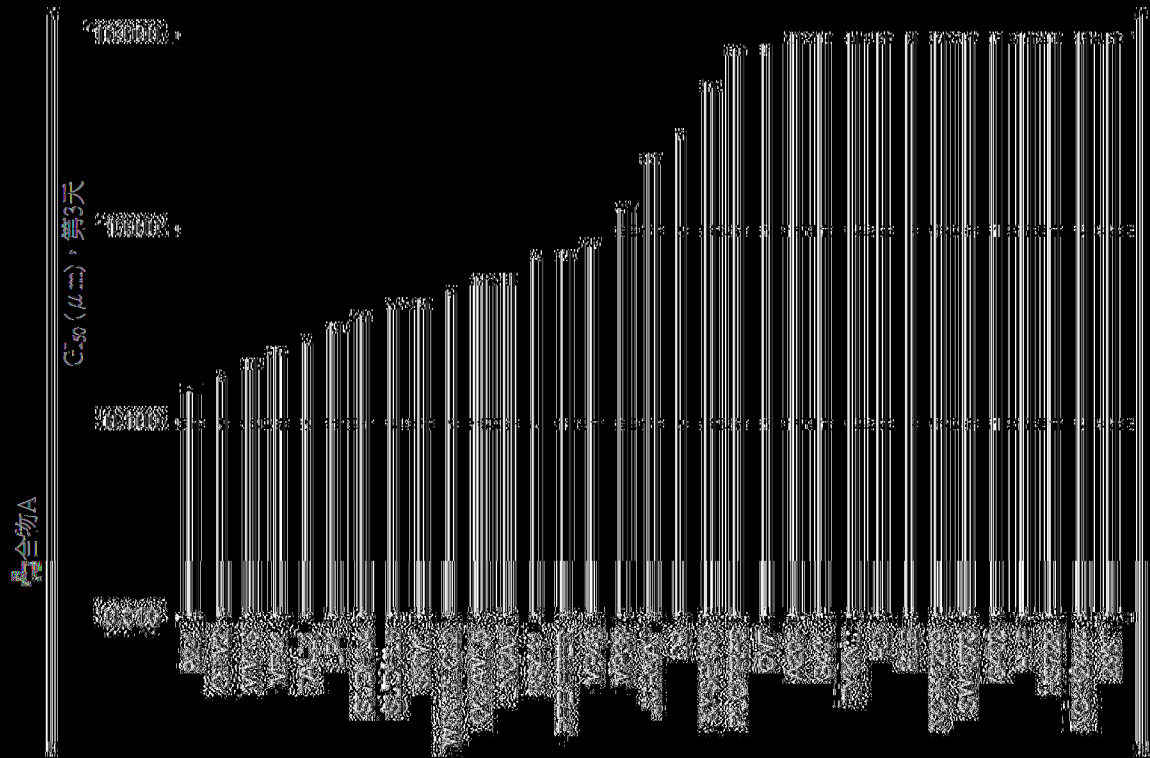
【請求項100】

如請求項99之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項101】

如請求項99之用途，其中該癌症係軟組織肉瘤。

|(發明圖式)|



|(圖1)|

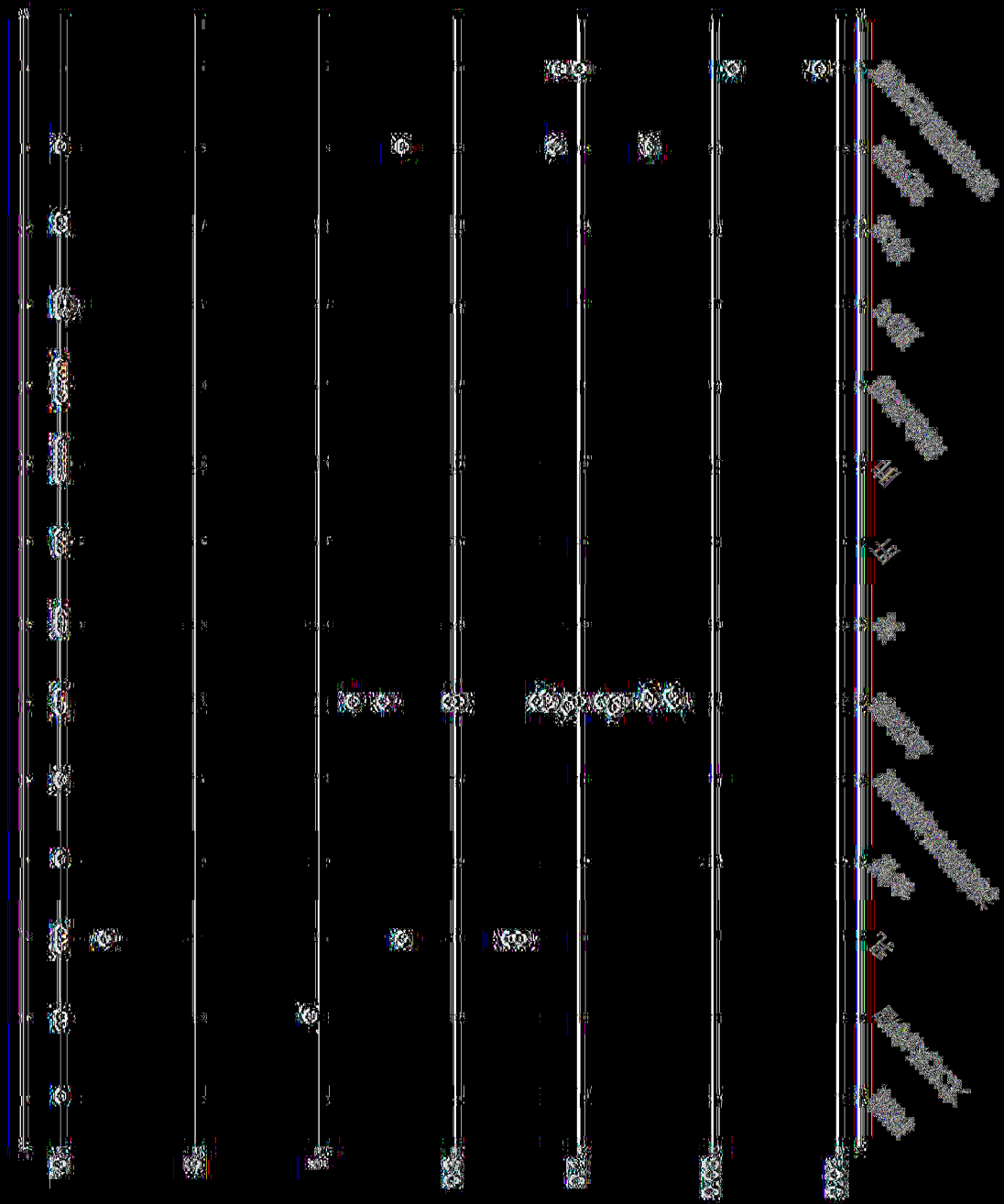
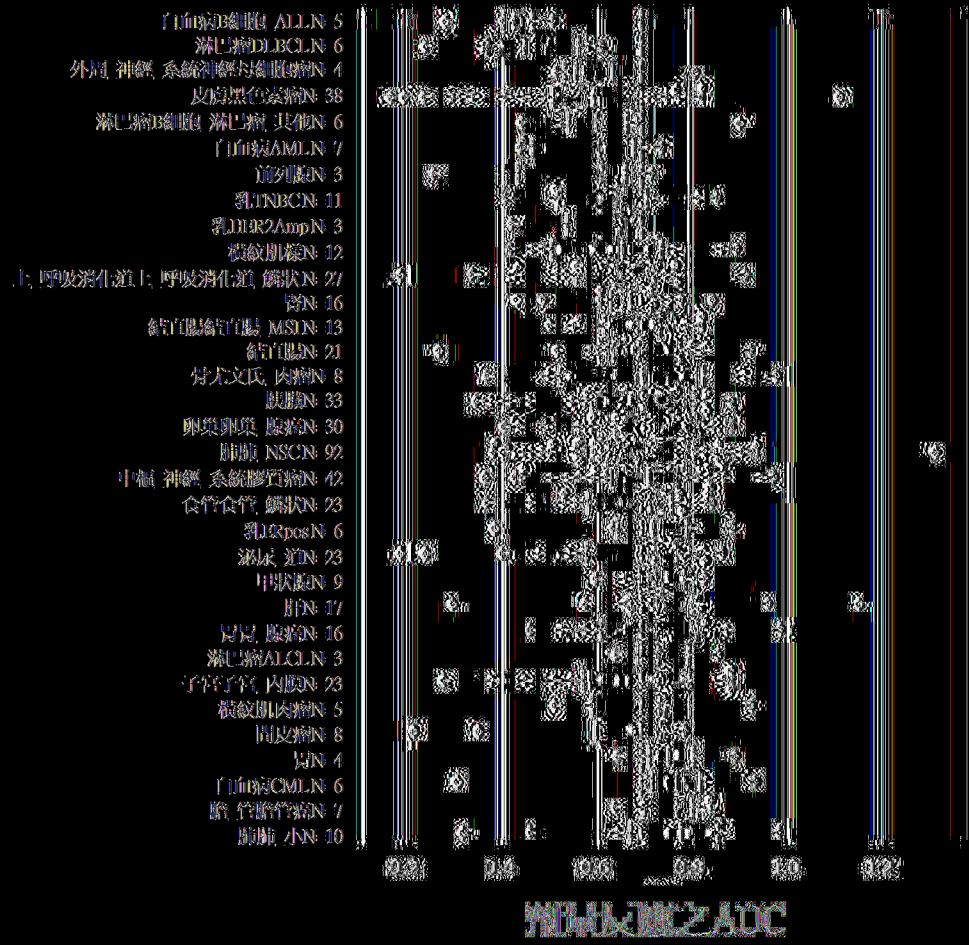
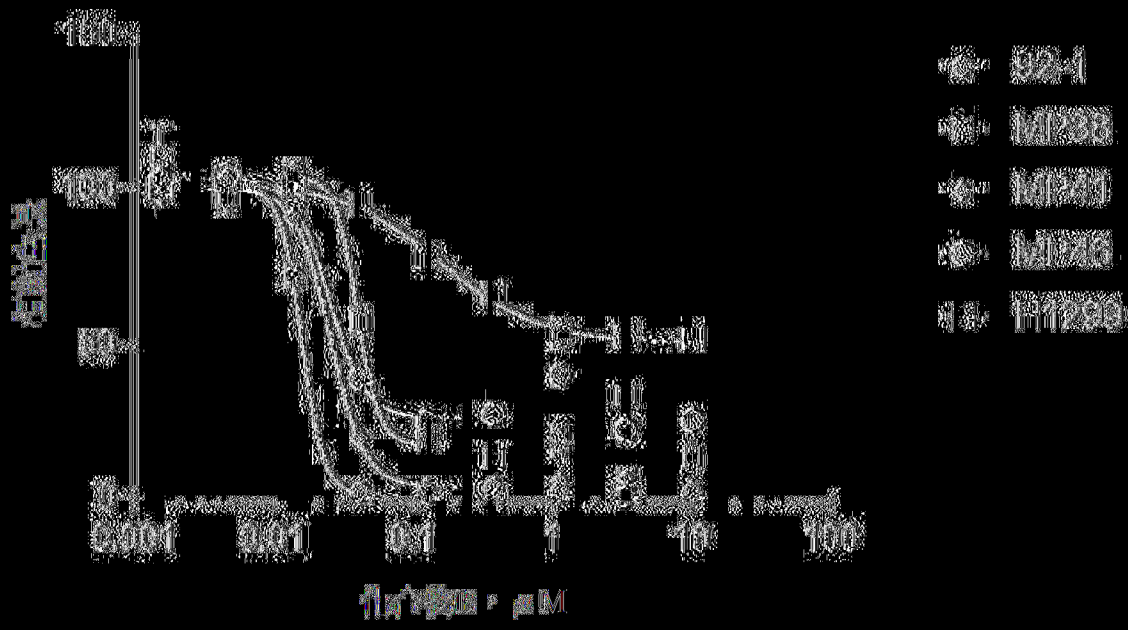


圖3. 本發明之系統架構圖

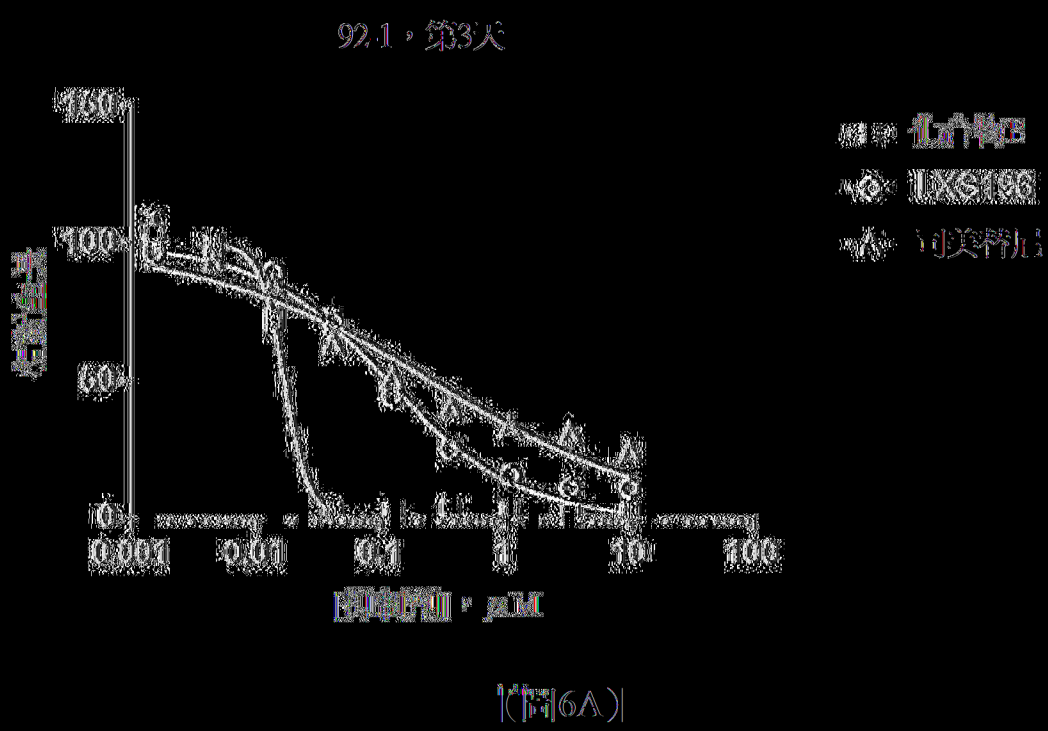
(圖3)



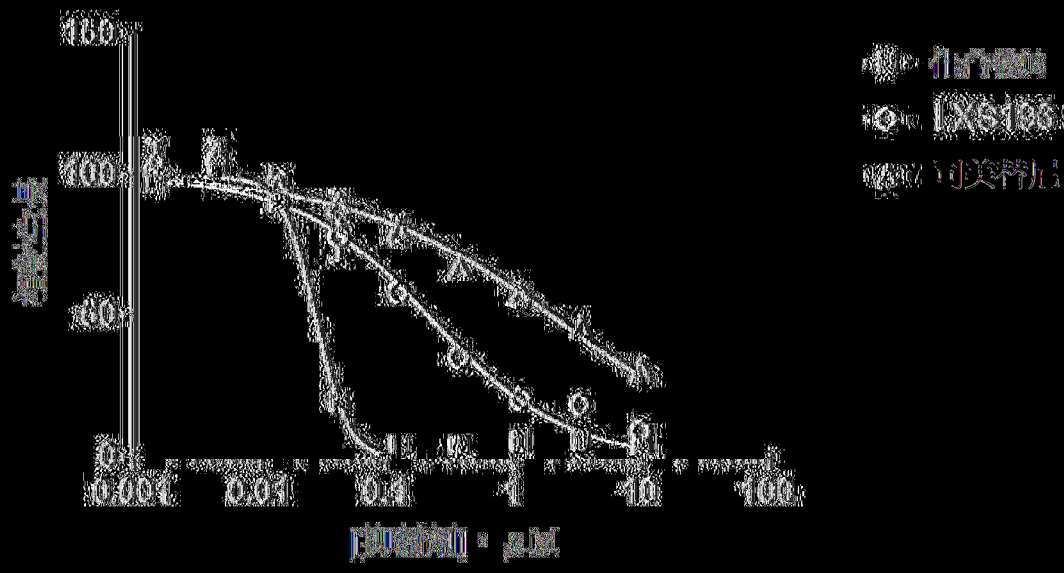
(14)



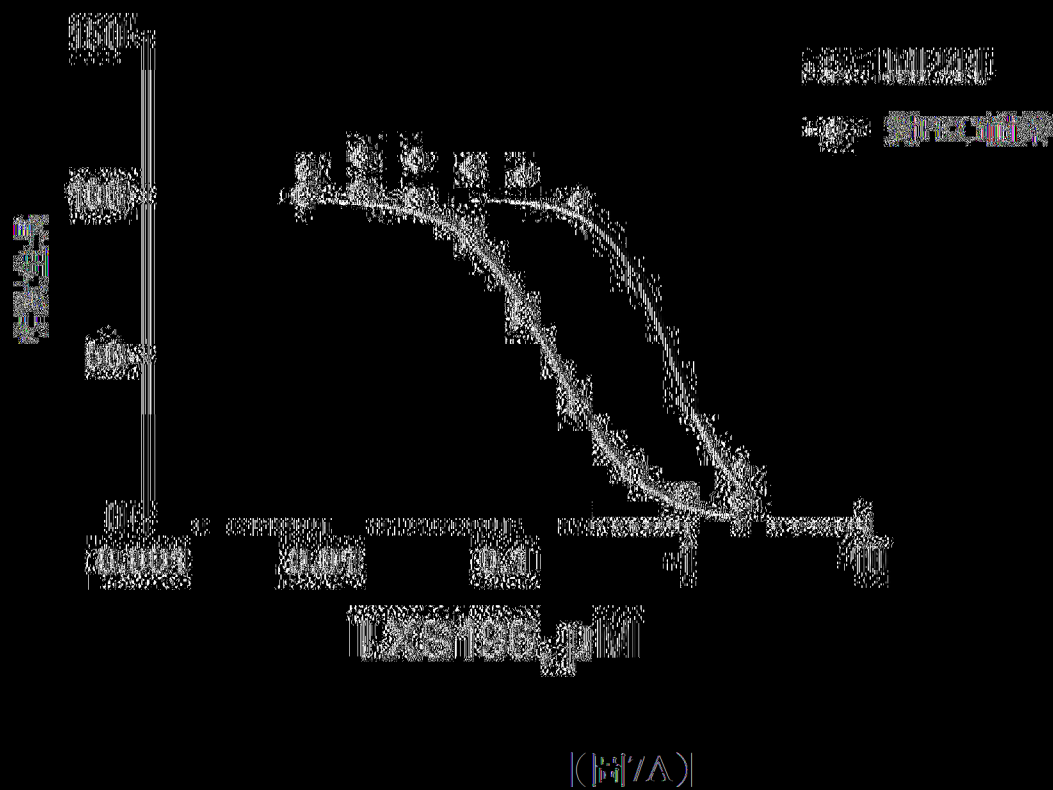
(15)

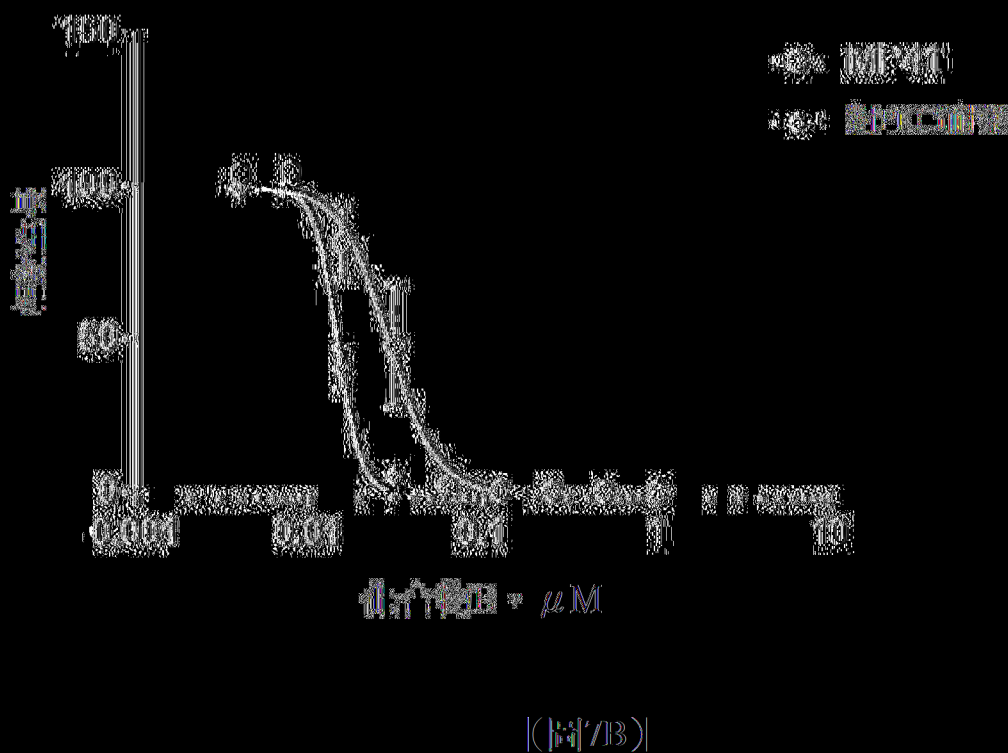


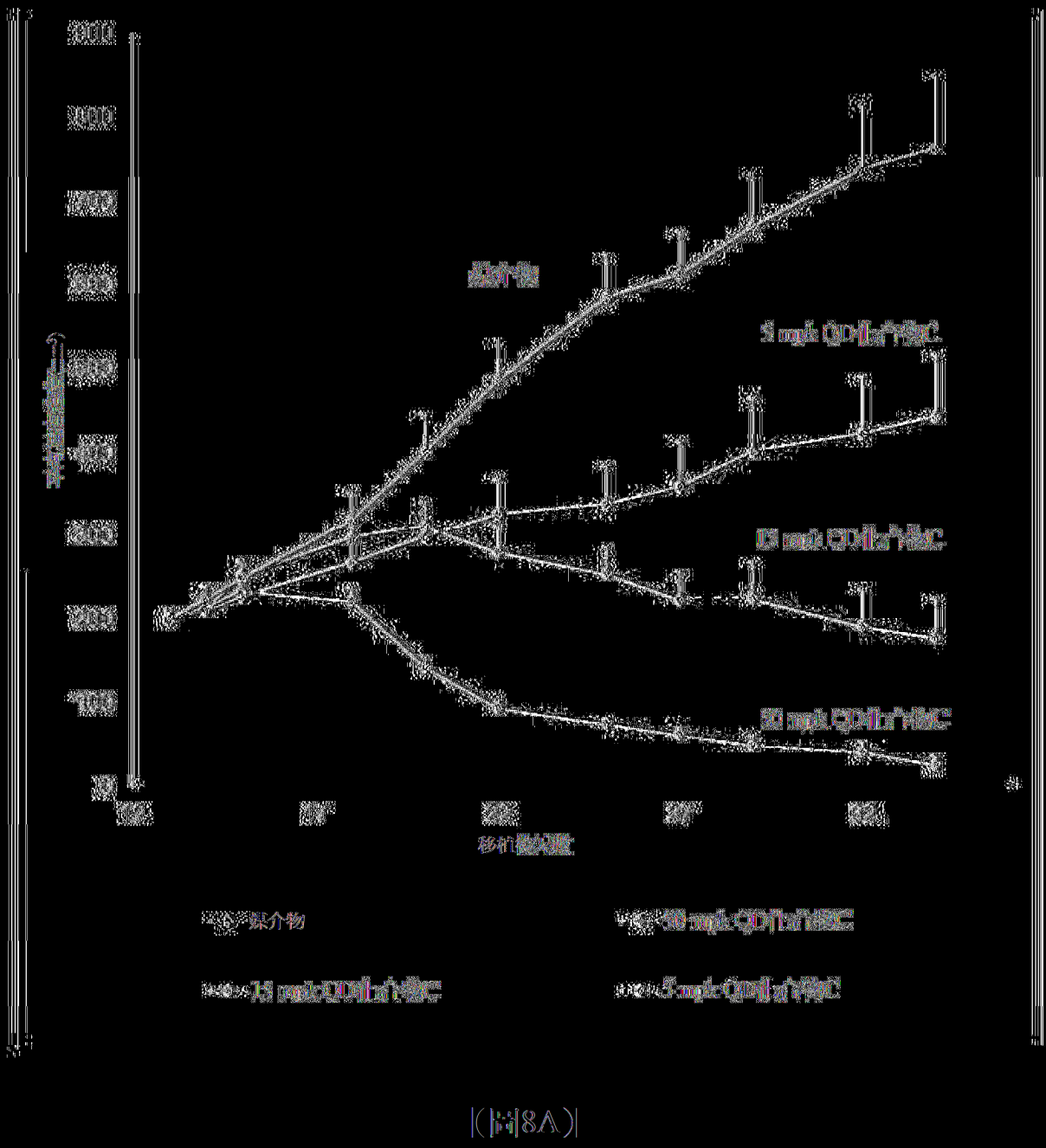
MP41，第3天



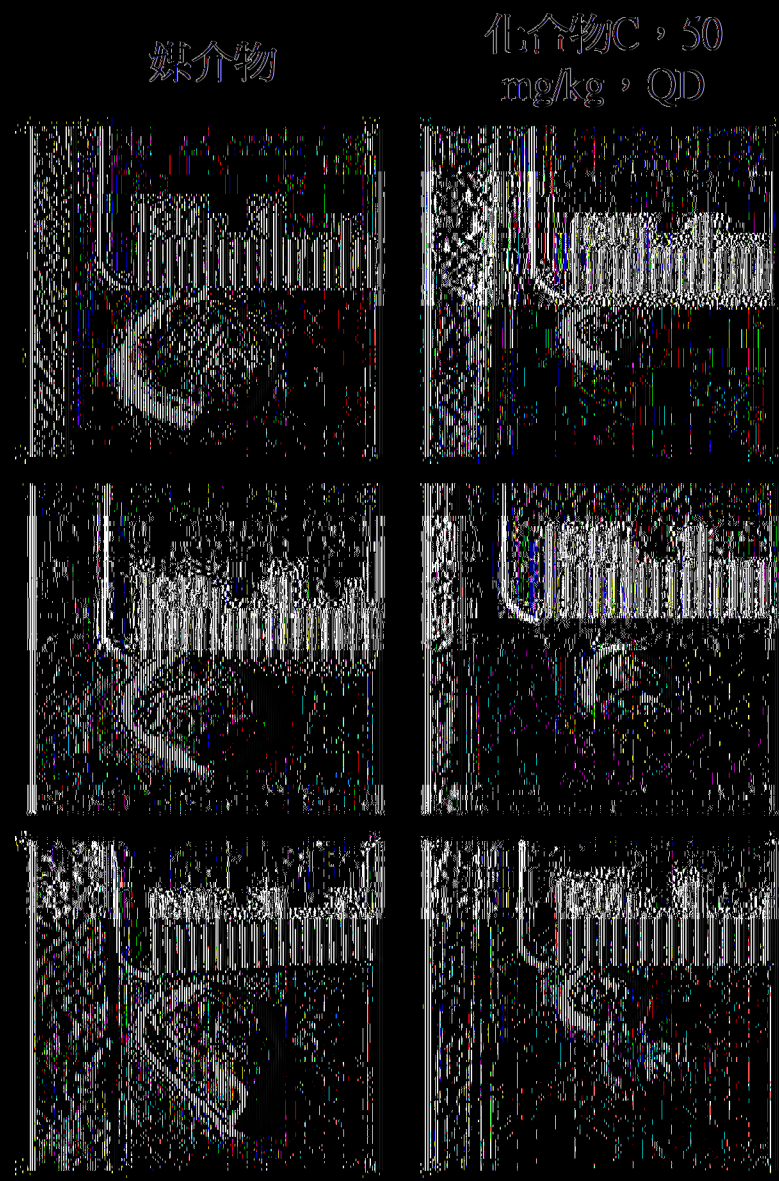
(16B)







|(8A)|



[(圖8B)]

