202012414

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202012414 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108112893　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/04 (2006.01)*　*A61K31/444 (2006.01)*

A61K31/506 (2006.01)　*C07D401/14 (2006.01)*

(30)優先權：2018/04/12　美國　62/656,764

2018/08/21　美國　62/720,863

(71)申請人：美商拓臻股份有限公司 (美國) TERNS, INC.　(US)

美國

(72)發明人：徐　英姿 XU, YINGZI (US)；海克　朗道爾 HALCOMB, RANDALL (US)；科許柏格　索爾斯坦　A KIRSCHBERG, THORSTEN A. (DE)；羅梅洛　F　安東尼 ROMERO, F. ANTHONY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：24 項　圖式數：0　共 296 頁

(54)名稱

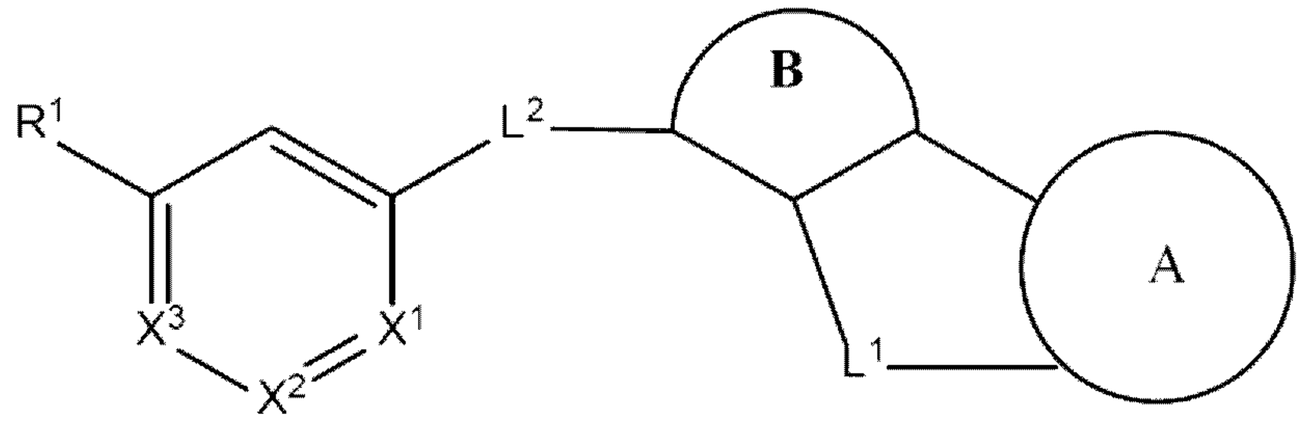
三環 ASK1 抑制劑

(57)摘要

本文提供化合物，較佳為 ASK1 抑制劑化合物；其組合物；及其製備方法；及抑制 ASK1 之方法；以及用於治療由 ASK1 介導之病症的方法。

Provided herein are compounds, preferably ASK1 inhibitor compounds, compositions thereof, and methods of their preparation, and methods of inhibiting ASK1 and methods for treating disorders mediated by ASK1.

特徵化學式：



(IA)

202012414

【發明摘要】

【中文發明名稱】

三環ASK1抑制劑

【英文發明名稱】

TRICYCLIC ASK1 INHIBITORS

【中文】

本文提供化合物，較佳為ASK1抑制劑化合物；其組合物；及其製備方法；及抑制ASK1之方法；以及用於治療由ASK1介導之病症的方法。

【英文】

Provided herein are compounds, preferably ASK1 inhibitor compounds, compositions thereof, and methods of their preparation, and methods of inhibiting ASK1 and methods for treating disorders mediated by ASK1.

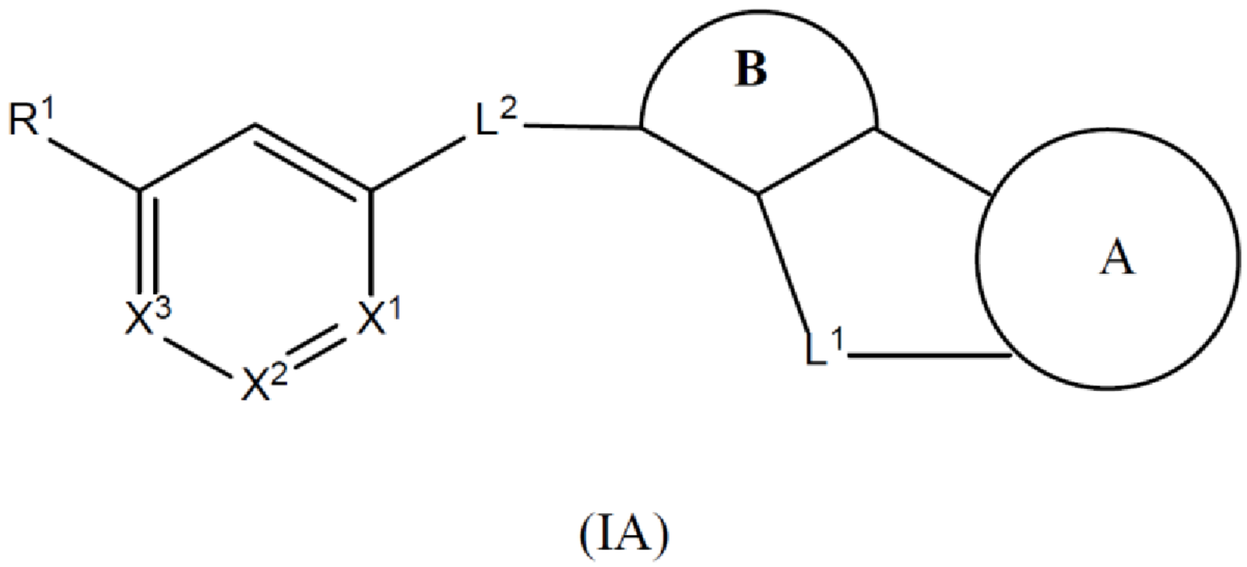
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(IA)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

三環ASK1抑制劑

【英文發明名稱】

TRICYCLIC ASK1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明係關於化合物，較佳細胞凋亡信號調節激酶1(ASK1)抑制劑化合物；其組合物；及其製備方法；且係關於抑制ASK1以及治療由ASK1介導之病症的方法。

【先前技術】

【0002】ASK1 (亦稱為有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶5(MAP3K5))為MAP激酶激酶激酶(「MAP3K」)家族之成員，且因此為有絲分裂原活化蛋白激酶路徑的一部分。ASK1可在許多應激相關病症中起重要作用，該等病症包括心臟血管病症及神經退化性病症。

【0003】MAP3K家族活化c-Jun N端蛋白激酶(「JNK」)及p38 MAP激酶(Ichijo等人 (1997) *Science*, 275, 90-94)。ASK1由各種刺激活化，該等刺激包括氧化應激、活性氧物質(ROS)、LPS、TNF-α、FasL、ER應激以及增加的細胞內鈣濃度(Hattori等人 (2009) *Cell Comm. Signal.* 7:1-10；Takeda等人 (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48: 1-8.27；Nagai等人 (2007) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40:1-6)。視細胞類型而定，ASK1之磷酸化會引起細胞凋亡或其他細胞反應。已報導，ASK1活化及信號傳導在廣泛疾病中起重要作用，該等疾病包括神經退化性病症、心臟血管病症、發炎性病症、自體免疫病症及代謝障礙。另外，ASK1涉及介

導心臟、大腦及腎臟缺血及再灌注之後的器官損傷(Watanabe等人 (2005) *BBRC* 333, 562-567；Zhang等人 (2014) *Cell Death Dis.* 5(10): e1467；Terada等人 (2007) *BBRC* 364: 1043-49)。

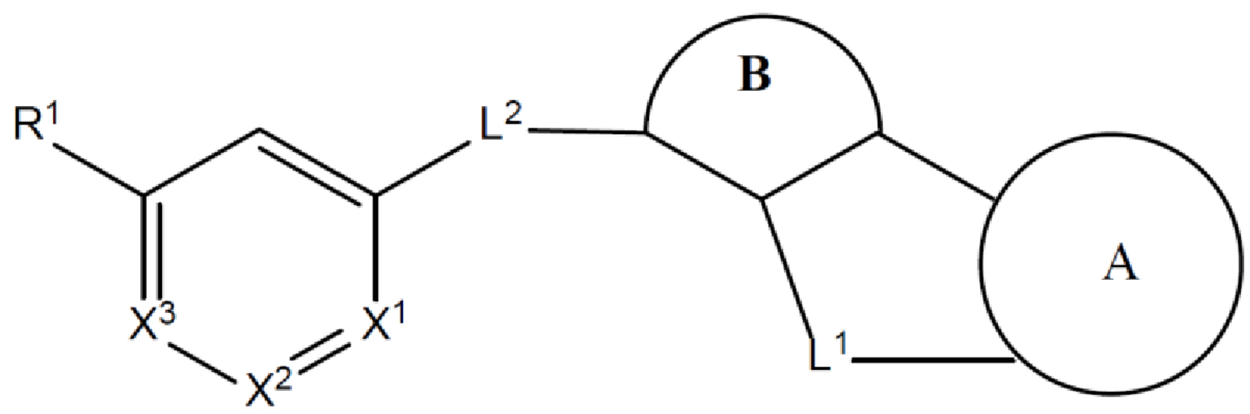
【0004】 據報導，ROS與腎臟中發炎性細胞介素產生、纖維化、細胞凋亡及壞死之增加有關(Singh等人 (2011) *Nat. Rev. Endocrinol.* 7(3):176-184；Brownlee M. (2001) *Nature* 414(6865):813-820；Mimura等人 (2010) *Nat. Rev. Nephrol.* 6(11):667-678)。此外，氧化應激促進晚期糖基化終產物(AGE)之形成，該等終產物導致進一步腎臟損傷及ROS之產生(Hung等人 (2009) *Am. J. Nephrol.* 29(3):192-202)。

【0005】 因此，充當ASK1信號傳導抑制劑之治療劑具有彌補或改善需要治療疾病或病狀之患者之生存的潛能，該等疾病或病狀諸如神經退化性病症、心臟血管病症、發炎性病症、自體免疫病症及代謝障礙。特定言之，ASK1抑制劑具有治療心腎疾病之潛能，該等心腎疾病包括腎病、糖尿病性腎病、慢性腎病、纖維化疾病(包括肺及腎臟纖維化)、呼吸道疾病(包括慢性阻塞性肺病(COPD)及急性肺損傷)、急性及慢性肝病(包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))。

【0006】 本文提供抑制ASK1且適用於治療由ASK1介導之病症的化合物及組合物。

【發明內容】

【0007】 本文揭示一種式(IA)化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A　為視情況經取代之5員雜芳基環；

環B　為C_6-C_{10}芳基或5員至10員雜芳基；

L^1　為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸雜烷基；

L^2　為-CO-NH-、-NH-CO-、-SO_2-NH-或-NH-SO_2-；

R^1　為視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至6員雜芳基、視情況經取代之4員至6員雜環基、-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$；

R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基及視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{11}及R^{12}與其所連接之氮原子一起形成4員至7員雜環基；

X^1、X^2及X^3獨立地為CR^2或N；

各R^2 獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之4員至10員雜環基、鹵基、-NO_2、鹵烷基、鹵烷氧基、-CN、-O-R^3、-S-R^3、-N(R^3)(R^4)、-S(=O)-R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$S(=O)_2$-N(R^3)(R^4)、-$S(=O)_2$-O-R^3、-N(R^3)-C(O)-R^4、-N(R^3)-C(O)-O-R^4、-N(R^3)-C(O)-N(R^3)(R^4)、-C(O)-R^3、-

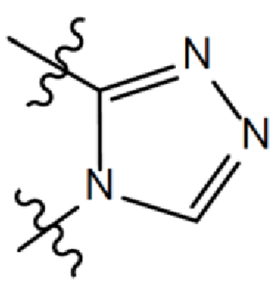
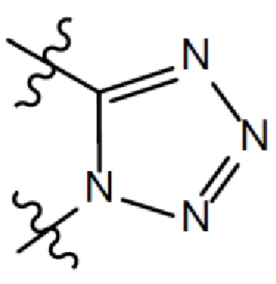
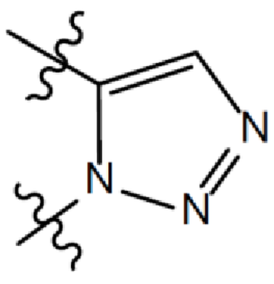
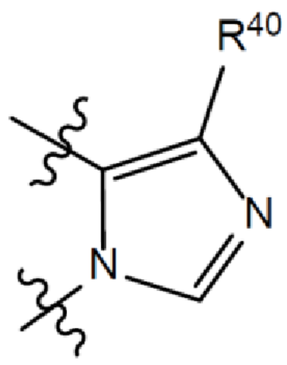
$C(O)-O-R^3$、$-C(O)-N(R^3)(R^4)$或$-N(R^3)-S(=O)_2-R^4$；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至10員雜芳基及視情況經取代之5員至10員雜環基；

或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經取代之4員至10員雜環基。

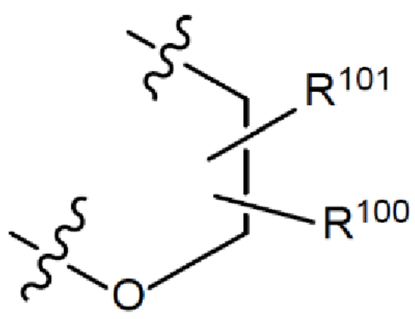
【0008】 在一些實施例中，環B為苯基。

【0009】 在一些實施例中，環A為：


、

、

或

；且R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基。

【0010】 在一些實施例中，L^1為$-O-L^{10}-$；且L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基。

【0011】 在一些實施例中，L^1為：



；且

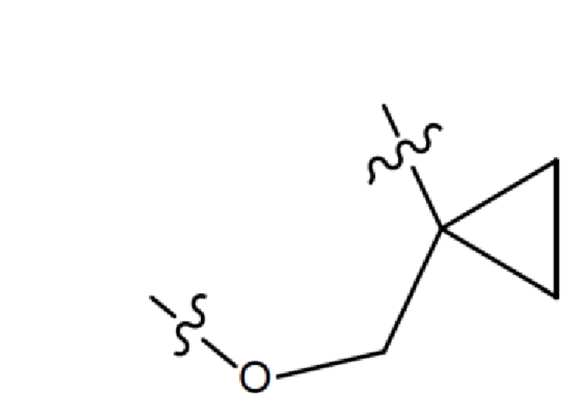
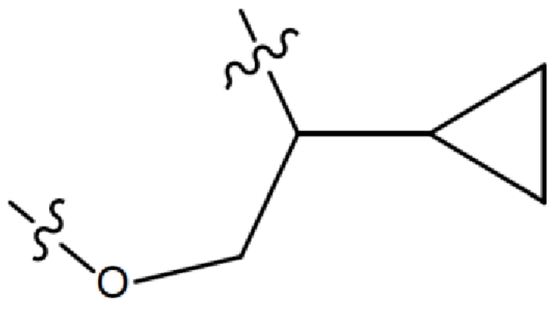
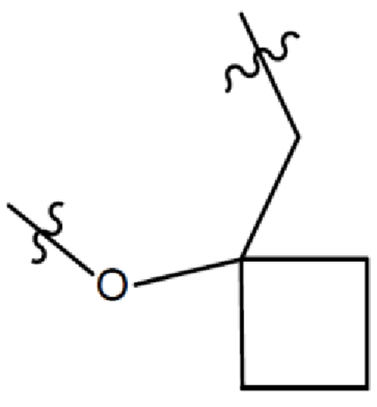
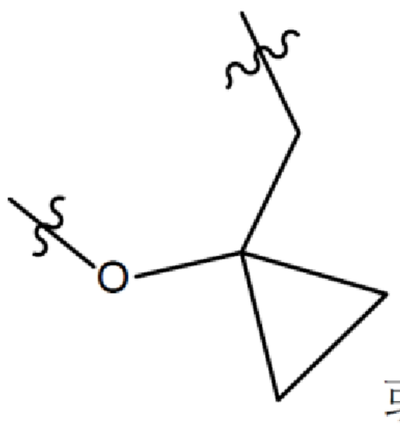
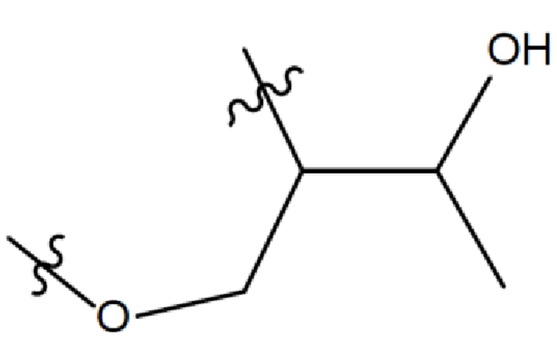
R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；

或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0012】 在一些實施例中，R^{100}及R^{101}獨立地為H；視情況經1至3個

羥基或鹵基取代之C_1-C_6烷基；鹵基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基；或視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

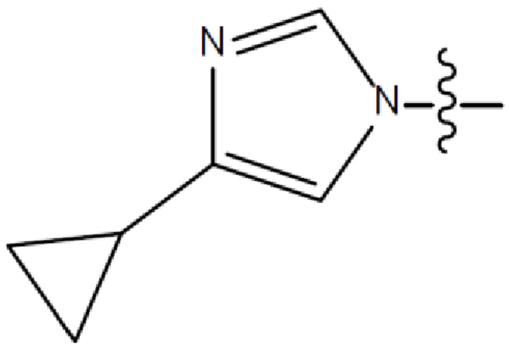
【0013】在一些實施例中，L^1為-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-CH(Me)-、-O-CH_2-$C(Me)_2$-、-O-CH(Me)-CH_2-、-O-CH_2-$CH(CH_2OH)$-、-O-CH_2-$CH(CH_2F)$-、


、

、

、

或

。

【0014】在一些實施例中，L^2為-CO-NH-。

【0015】在一些實施例中，R^1為C_3-C_8環烷基、6員芳基、5員至6員雜芳基或4員至6員雜環基，其各自視情況經1至2個C_1-C_6烷基或經一個C_3-C_6環烷基取代，該C_3-C_6環烷基視情況經1至2個選自由C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基組成之群之取代基取代；-$CONR^{11}R^{12}$；或-$SO_2NR^{11}R^{12}$。

【0016】在一些實施例中，R^1為：



。

【0017】 在一些實施例中，R^2為氫；視情況經1至3個鹵基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之C_1-C_6烷氧基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之5員至10員雜芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-$N(R^3)(R^4)$取代之5員至10員雜環基；或鹵基；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫；視情況經1至3個鹵基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜芳基；或視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜環基；

或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之4員至10員雜環基。

【0018】 在一些實施例中，X^1為N或CR^2；且R^2為鹵基。

【0019】 在一些實施例中，X^2為CH。

【0020】 在一些實施例中，X^3為CR^2；

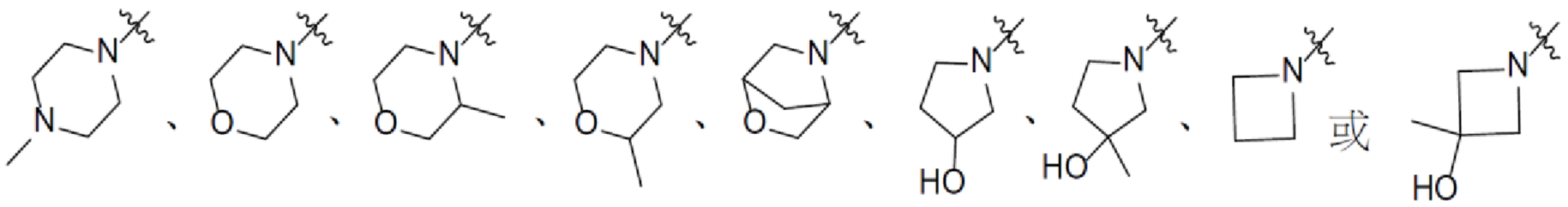
R^2為氫；視情況經1至2個鹵基或羥基取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至2個鹵基或羥基取代之C_1-C_6烷氧基；視情況經1至2個C_1-C_6烷基或羥基取代之4員至10員雜環基；-O-R^3；或-N(R^3)(R^4)；且

R^3及R^4獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經1至2個C_1-C_6烷基或羥基取代之4員至7員雜環基。

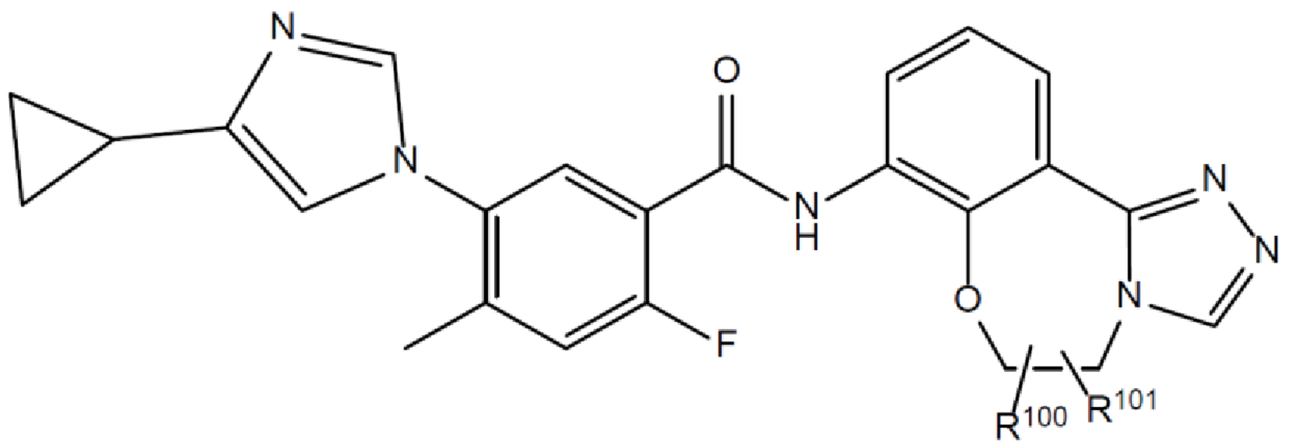
【0021】 在一些實施例中，X^3為CR^2；且

R^2為H、-CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、

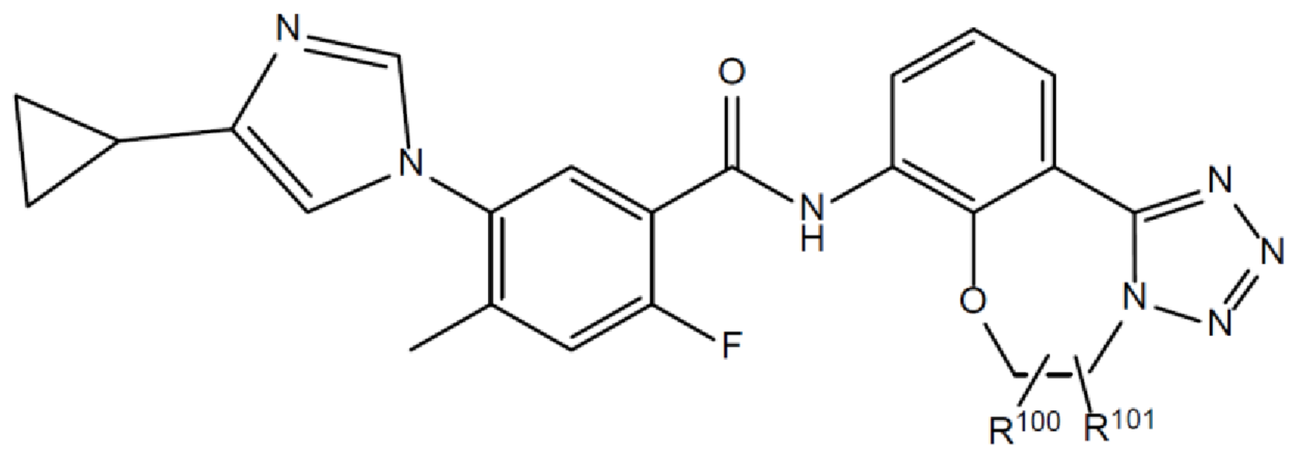


。

【0022】 在一些實施例中，本文揭示式(5A)或式(5B)之化合物：



(5A)



(5B)

其中：

R^{100}及R^{101}獨立地為H；視情況經1至3個羥基或鹵基取代之C_1-C_6烷基；鹵基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基；

視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基；或視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基；

或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0023】 本文亦揭示選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 另外，本文揭示一種醫藥組合物，其包含任一本文所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0025】 本文亦揭示一種抑制ASK1之方法，其包含使ASK1與有效量的任一本文所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。

【0026】 本文亦揭示一種治療由ASK1介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的任一本文所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0027】 在一些實施例中，由ASK1介導之病症為肺動脈高壓(PAH)、糖尿病性腎病、心臟衰竭、血管疾病、神經退化性病症、發炎性疾病或肝病。在一些實施例中，該病症為肝病。在一些實施例中，該肝病為慢性肝病。在一些實施例中，該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0028】 前述內容為本發明之發明內容，且因此必然含有細節之簡化、概括及省略。因此，熟習此項技術者應瞭解，該發明內容僅為說明性的，且不意欲以任何方式具有限制性。如藉由申請專利範圍所定義的本文所描述之化合物、組合物、治療方法及/或製程之其他態樣、特徵及優勢將在本文所闡述之實施方式中變得顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0029】本申請案主張2018年4月12日申請之美國臨時申請案第62/656,764號以及2018年8月21日申請之美國臨時申請案第62/720,863號的優先權，該等申請案中每一者之揭示內容出於所有目的在此以全文引用之方式併入。

定義

【0030】如本文所用，除非另外指明，否則以下定義應適用。此外，若本文所使用之任何術語或符號未在下文闡述時加以定義，則其應具有此項技術中之一般含義。

【0031】「包含」欲意謂組合物及方法包括所述要素，但不排除其他要素。當用於定義組合物及方法時，「基本上由...組成」應意謂不包括對於組合具有任何基本意義的其他要素。舉例而言，基本上由如本文所定義之要素組成之組合物將不排除其他不實質上影響所主張發明之基本及新穎特徵的要素。「由...組成」應意謂排除超過痕量的(例如)其他所述成分及實質性方法步驟。經此等變化術語中之每一者限定的實施例在本發明之範疇內。

【0032】「由ASK1介導之病症」包括(但不限於)非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；肝病，包括慢性肝病；肺動脈高壓(PAH)；糖尿病性腎病；心臟衰竭；血管疾病，諸如缺血/再灌注損傷(心肌)、缺血/再灌注損傷(腎臟)、缺血/再灌注損傷(其他組織)、心臟重塑、血管損傷、動脈粥樣硬化及腦缺血；神經退化性病症，諸如多麩醯胺酸鏈疾病(polyQ disease)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease；AD)、帕金森氏病(Parkinson's disorder；PD)、正常眼壓性青光

眼、內側顳葉癲癇、進行性頸髓受壓及感覺神經性耳聾/視網膜變性；發炎性疾病，諸如多發性硬化症、類風濕性關節炎(RA)；癌症/腫瘤，諸如皮膚癌、結腸癌、胃癌、乳癌、肝癌、黑素瘤及其類似者。

【0033】化合物或組合物之「有效量」或劑量係指產生基於本發明之所需預期結果的化合物或組合物的量。有效量可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序確定，例如且(但不限於)藉由判定LD_{50} (50%群體之致死劑量)及ED_{50} (50%群體之治療有效劑量)而確定。

【0034】如本文所用，術語術語「賦形劑」意謂可用於生產藥物或醫藥(諸如含有本發明化合物作為活性成分之錠劑)的惰性或無活性物質。術語賦形劑可以涵蓋各種物質，包括(但不限於)用作以下之任何物質：黏合劑、崩解劑、包衣、壓縮/囊封助劑、乳膏或洗劑、潤滑劑、用於非經腸投與之溶液、用於可咀嚼錠劑之材料、甜味劑或調味劑、懸浮/膠凝劑，或濕式粒化劑。黏合劑包括例如卡波姆(carbomer)、普維酮、三仙膠(xanthan gum)等；包衣包括例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、結冷膠(gellan gum)、麥芽糊精、腸溶衣等；壓縮/囊封助劑包括例如碳酸鈣、右旋糖、果糖dc (dc = 「直接可壓縮」)、蜂蜜dc、乳糖(無水物或單水合物；視情況與阿斯巴甜糖(aspartame)、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉dc、蔗糖等；崩解劑包括例如交聯羧甲纖維素鈉、結冷膠、乙醇酸澱粉鈉等；乳膏或洗劑包括例如麥芽糊精、角叉菜膠等；潤滑劑包括例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉等；用於可咀嚼錠劑之材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(單水合物，視情況與阿斯巴甜糖或纖維素組合)等；懸浮/膠凝劑包括例如角叉菜膠、乙醇酸澱粉鈉、三仙膠等；甜味劑包括例如阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等；及濕式粒

化劑包括例如碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。

【0035】「患者」係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。患者之實例包括(但不限於)小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔、貓、狗、山羊、綿羊、母牛及人類。在一些實施例中，患者係指人類。

【0036】「醫藥學上可接受」係指較佳針對活體內投與，更佳針對人類投與安全且無毒。

【0037】「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受的鹽。本文所描述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽之形式投與。

【0038】「前藥」係指一種化合物，其在投與之後代謝或以其他方式轉化為關於至少一種特性之生物活性或更具活性之化合物(或藥物)。相對於藥物，前藥以一定方式經化學改質，該方式使其相對於藥物活性較低或無活性，然而化學改質使得在投與該前藥之後，藉由代謝或其他生物過程產生相應藥物。相對於活性藥物，前藥可具有改變的代謝穩定性或轉運特徵、更少副作用或更低毒性，或改良之香味(例如，參見參考文獻Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388-392頁，以引用的方式併入本文中)。前藥可使用除相應藥物外之反應物合成。出於說明且非限制，前藥包括羧酸酯、直鏈及環狀磷酸酯及磷醯胺以及胺基磷酸酯、胺基甲酸酯，較佳酚胺基甲酸酯(亦即，其中羥基為芳基或雜芳基部分之部分的胺基甲酸酯，其中芳基及雜芳基可視情況經取代)及其類似者。

【0039】「鹽」係指酸與鹼之間形成的離子化合物。當本文提供之化合物含有酸性官能基時，該等鹽包括(但不限於)鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及銨鹽。如本文所用，銨鹽包括含有質子化氮基及烷基化氮基之鹽。適用

於醫藥學上可接受之鹽的例示性及非限制性陽離子包括基於天然存在之胺基酸的Na、K、Rb、Cs、NH_4、Ca、Ba、咪唑鎓及銨陽離子。當本文所使用之化合物含有鹼性官能基時，該等鹽包括(但不限於)有機酸(諸如羧酸及磺酸)及礦物酸(諸如鹵化氫、硫酸、磷酸及其類似者)之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性及非限制性陰離子包括草酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、丙酸根、丁二酸根、酒石酸根、氯離子、硫酸根、硫酸氫鹽根、單元磷酸根、二元磷酸根及三元磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根及其類似者。

【0040】 化合物或組合物之「治療有效量」或劑量係指使得患者之症狀得以減輕或抑制或存活期得以延長的化合物或組合物的量。該等結果可能需要化合物或組合物之多次劑量。

【0041】 「治療(treating/treatment)」患者之疾病係指1)防止傾向於患病或尚未顯示疾病症狀之患者出現疾病；2)抑制疾病或阻滯其發展；或3)改善疾病或使疾病消退。如本文所用，「治療」為用於獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或所需結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減輕由疾病或病症引起之一或多個症狀，降低疾病或病症之程度，使疾病或病症穩定(例如，預防或延遲疾病或病症之惡化)，延遲疾病或病症之發生或復發，延遲或減緩疾病或病症之進展，改善疾病或病症病狀，使疾病或病症(部分或完全)緩解，降低治療疾病或病症所需之一或多種其他藥劑之劑量，增強用於治療疾病或病症之另一藥劑之效果，延遲疾病或病症之進展，提高患者之生活品質，及/或延長患者之存活期。「治療」亦涵蓋疾病或病症之病理後果減輕。本發明之方法涵蓋此等治療態樣中之任何一或多者。

【0042】化合物之「同位素異構體(isotopomer)」為其中化合物之一或多個原子已經彼等原子之同位素置換的化合物。舉例而言，其中H已經D或T置換，或^{12}C已經^{11}C置換，或^{14}N已經^{15}N置換。舉例而言且非限制，用D置換H在一些情況下可使得代謝速率降低，且因此使得半衰期延長。用T置換H可提供潛在地適用於結合研究之放射性配位體。用短壽命同位素^{11}C置換^{12}C可提供適用於正電子發射斷層攝影術(PET)掃描之配位體。用^{15}N置換^{14}N提供可藉由^{15}N NMR光譜法偵測/監測之化合物。舉例而言且非限制，含有-CH_2CH_3之化合物的同位素異構體為含有-CD_2CD_3而非-CH_2CH_3的化合物。

【0043】「立體異構體」係指諸如(但不限於)在一或多個立體中心之對掌性方面或關於碳-碳或碳-氮雙鍵之順式或反式組態，構成原子之立體異構源性不同的化合物。立體異構體包括鏡像異構體及非鏡像異構體。

【0044】「互變異構體」係指質子位置不同之替代化合物形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體；或含有連接至環-NH-部分及環=N-部分兩者之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

【0045】「烷基」係指具有1至12個碳原子、較佳1至10個碳原子、且更佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。藉助於實例，此術語包括直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、異丙基($(CH_3)_2CH$-)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、第二丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-)、第三丁基($(CH_3)_3C$-)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$-)。C_x烷基係指具有x數目個碳原子之烷基。

【0046】「伸烷基」係指具有1至12個碳原子、較佳1至10個碳原子、且更佳1至6個碳原子之二價飽和脂族烴基。藉助於實例，此術語包括直鏈及分支鏈烴基，諸如亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2 -或-CH(Me)-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-或-CH(Me)CH_2-或-CH(Et)-)及其類似基團。

【0047】「烯基」係指具有2至6個碳原子且較佳2至4個碳原子，並且具有至少1個且較佳1至2個乙烯基(>C=C<)不飽和位點之直鏈或分支鏈單價烴基。舉例而言，此類基團之實例為乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基。此術語包括順式及反式異構體或此等異構體之混合物。C_x烯基係指具有x數目個碳原子之烯基。

【0048】「炔基」係指具有2至6個碳原子且較佳2至3個碳原子，並且具有至少1個且較佳1至2個乙炔系(-C≡C-)不飽和位點之直鏈或分支鏈單價烴基。此類炔基之實例包括乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH_2C≡CH)。C_x炔基係指具有x數目個碳原子之炔基。

【0049】「經取代之烷基」係指具有1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個選自由以下組成之群之取代基的烷基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵

基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、磺醯基胺基、硫醯基、氫硫基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基如本文所定義。

【0050】「經取代之烯基」係指具有1至3個取代基且較佳1至2個取代基之烯基，該等取代基選自由以下組成之群：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、磺醯基胺基、硫醯基、氫硫基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基如本文所定義，且限制條件為任何羥基或氫硫基取代基不連接至乙烯基(不飽和)碳原子。

【0051】「經取代之炔基」係指具有1至3個取代基且較佳1至2個取代基之炔基，該等取代基選自由以下組成之群：烷氧基、經取代之烷氧

基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、磺醯基胺基、硫醯基、氫硫基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基如本文所定義，且限制條件為任何羥基或氫硫基取代基不連接至乙炔系碳原子。

【0052】「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基如本文所定義。藉助於實例，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

【0053】「經取代之烷氧基」係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基如本文所定義。-O-(經取代之烷基)中較佳經取代之烷基包括鹵化烷基，且尤其鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及其類似基團。

【0054】「醯基」係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-

C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環-C(O)-及經取代之雜環-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。醯基包括「乙醯基」$CH_3C(O)$-。

【0055】「醯胺基」係指基團-$NR^{30}C(O)$烷基、-$NR^{30}C(O)$經取代之烷基、-$NR^{30}C(O)$環烷基、-$NR^{30}C(O)$經取代之環烷基、-$NR^{30}C(O)$烯基、-$NR^{30}C(O)$經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基-$NR^{30}C(O)$炔基、-$NR^{30}C(O)$經取代之炔基、-$NR^{30}C(O)$芳基、-$NR^{30}C(O)$經取代之芳基、-$NR^{30}C(O)$雜芳基、-$NR^{30}C(O)$經取代之雜芳基、-$NR^{30}C(O)$雜環及-$NR^{30}C(O)$經取代之雜環，其中R^{30}為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基；且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0056】「醯氧基」係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環-C(O)O-及經取代之雜環-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定

義。

【0057】「胺基」係指基團-NH_2。

【0058】「經取代之胺基」係指基團-$NR^{31}R^{32}$，其中R^{31}及R^{32}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、磺醯基胺基及經取代之磺醯基，且其中R^{31}及R^{32}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，其限制條件為R^{31}及R^{32}都不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。當R^{31}為氫且R^{32}為烷基時，在本文中有時將經取代之胺基稱為烷基胺基。當R^{31}及R^{32}為烷基時，在本文中有時將經取代之胺基稱為二烷基胺基。當提及單取代之胺基時，意謂R^{31}或R^{32}為氫，但並非兩者均為氫。當提及二取代之胺基時，意謂R^{31}及R^{32}兩者都不為氫。

【0059】「胺基羰基」係指基團-$C(O)NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯

基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0060】「胺基硫羰基」係指基團-C(S)$NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0061】「胺基羰基胺基」係指基團-NR^{30}C(O)$NR^{33}R^{34}$，其中R^{30}為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0062】「胺基硫羰基胺基」係指基團-$NR^{30}C(S)NR^{33}R^{34}$，其中R^{30}為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0063】「胺基羰氧基」係指基團-O-C(O)$NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0064】「胺基磺醯基」係指基團-$SO_2NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳

基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0065】「胺基磺醯基氧基」係指基團-O-$SO_2NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0066】「胺基磺醯基胺基」係指基團-NR^{30}-$SO_2NR^{33}R^{34}$，其中R^{30}為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且R^{33}及R^{34}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取

代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0067】「甲脒基」係指基團-C(=NR^{35})$NR^{33}R^{34}$，其中R^{33}、R^{34}及R^{35}獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R^{33}及R^{34}視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0068】「芳基」或「Ar」係指具有6至14個碳原子之單價芳族碳環基，其具有單個環(例如，苯基(Ph))或多個縮合環(例如，萘基或蒽基)，該等縮合環可為或可不為芳族(例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基及其類似者)，其限制條件為連接點位於芳族碳原子處。較佳芳基包括苯基及萘基。

【0069】「經取代之芳基」係指經1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個取代基取代之芳基，該等取代基選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、

經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、磺醯基胺基、硫醯基、氫硫基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基如本文所定義。

【0070】「芳氧基」係指基團-O-芳基，其中芳基如本文所定義，藉助於實例其包括苯氧基及萘氧基。

【0071】「經取代之芳氧基」係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文所定義。

【0072】「芳硫基」係指基團-S-芳基，其中芳基如本文所定義。

【0073】「經取代之芳硫基」係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文所定義。

【0074】「芳基胺基」係指基團-NR^{37}(芳基)，其中芳基如本文所定義，且R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基。

【0075】「經取代之芳基胺基」係指基團-NR^{37}(經取代之芳基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基，其中經取代之芳基如本文所定義。

【0076】「羰基」係指二價基團-C(O)-，其等同於-C(=O)-。

【0077】「羧基(carboxy/carboxyl)」係指-COOH或其鹽。

【0078】「羧基酯(carboxyl ester/carboxy ester)」係指基團-C(O)O烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環及-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0079】「(羧基酯)胺基」係指基團-NR^{30}-C(O)O-烷基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之烷基、-NR^{30}-C(O)O-烯基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之烯基、-NR^{30}-C(O)O-炔基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之炔基、-NR^{30}-C(O)O-芳基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之芳基、-NR^{30}-C(O)O-環烷基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之環烷基、-NR^{30}-C(O)O-雜芳基、-NR^{30}-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR^{30}-C(O)O-雜環及-NR^{30}-C(O)O-經取代之雜環，其中R^{30}為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0080】「(羧基酯)氧基」係指基團-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-經取代之烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-經取代之烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-經取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環及-O-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之

炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0081】「氰基」係指基團-C≡N。

【0082】「環烷基」係指具有3至10個碳原子、較佳3至8個碳原子、且更佳3至6個碳原子之飽和或不飽和但非芳族的環狀烷基，其具有單個或多個環狀環，包括稠合、橋連及螺環系統。C_x環烷基係指具有x數目個環碳原子之環烷基。適合的環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。環中之一或多者可為芳基、雜芳基或雜環，其限制條件為連接點穿過非芳族、非雜環飽和碳環。「經取代之環烷基」係指具有1至5個或較佳1至3個取代基之環烷基，該等取代基選自由以下組成之群：側氧基、硫酮、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫醯基、氫硫基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基如本文所定義。

【0083】「環烷基氧基」係指-O-環烷基。

【0084】「經取代之環烷基氧基」係指-O-(經取代之環烷基)。

【0085】「環烷基胺基」係指基團-NR^{37}(環烷基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基。

【0086】「經取代之環烷基胺基」係指基團-NR^{37}(經取代之環烷基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基，且經取代之環烷基如本文所定義。

【0087】「環烷基硫基」係指-S-環烷基。

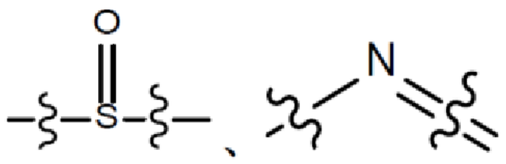
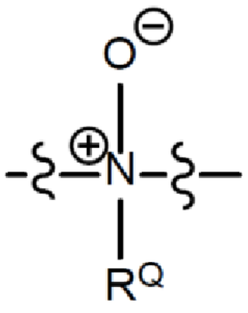
【0088】「經取代之環烷基硫基」係指-S-(經取代之環烷基)。

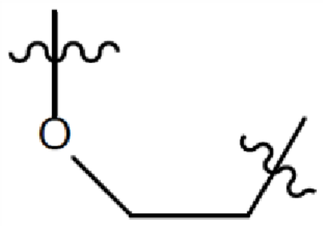
【0089】「胍基」係指基團-$NHC(=NH)NH_2$。

【0090】「經取代之胍基」係指-$NR^{36}C(=NR^{36})N(R^{36})_2$，其中各$R^{36}$獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且連接至同一胍基氮原子之兩個R^{36}基團視情況與鍵結至其之氮接合在一起以形成雜環基團或經取代之雜環基團，其限制條件為至少一個R^{36}不為氫，且其中該等取代基如本文所定義。

【0091】「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘，且較佳為氟或氯。

【0092】「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指基團-OH。

【0093】「伸雜烷基」係指其中一或多個碳原子經-O-、-S-、SO_2、-NR^Q-、  、或  部分置換之伸烷基，其中R^Q為H或C_1-C_6烷基。「經取代之伸雜烷基」係指具有1至3個取代基且較佳1

至2個取代基之伸雜烷基，該等取代基選自針對經取代之伸烷基所揭示的取代基。「C_x伸雜烷基」係指伸烷基鏈中具有x數目個原子(包括鏈中之雜原子)的伸雜烷基。舉例而言，C_3伸雜烷基包括  。

【0094】「雜芳基」係指環內具有1至10個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的芳族基團。此類雜芳基可具有單個環(例如，吡啶基或呋喃基)或多個縮合環(例如，吲哚嗪基或苯并噻吩基)，其中該等縮合環可為或可不為芳族及/或含有雜原子，其限制條件為連接點穿過芳族雜芳基之原子。在一個實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子視情況經氧化以得到N-氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳雜芳基包括5員或6員雜芳基，諸如吡啶基、吡咯基、噻吩基及呋喃基。其他較佳雜芳基包括9員或10員雜芳基，諸如吲哚基、喹啉基、喹諾酮基、異喹啉基及異喹諾酮基。

【0095】「經取代之雜芳基」係指經1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個取代基取代之雜芳基，該等取代基選自由與針對經取代之芳基所定義之取代基相同的基團組成之群。

【0096】「雜芳氧基」係指-O-雜芳基。

【0097】「經取代之雜芳氧基」係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

【0098】「雜芳基硫基」係指基團-S-雜芳基。

【0099】「經取代之雜芳基硫基」係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

【0100】「雜芳基胺基」係指基團-NR^{37}(雜芳基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基。

【0101】「經取代之雜芳基胺基」係指基團-NR^{37}(經取代之雜芳

基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基，且經取代之雜芳基如本文所定義。

【0102】「雜環(heterocycle)」或「雜環(heterocyclic)」或「雜環烷基」或「雜環基」係指如下飽和或部分飽和但非芳族的基團，其具有1至10個環碳原子、較佳1至8個碳原子、且更佳1至6個碳原子，以及1至4個環雜原子、較佳1至3個雜原子、且更佳1至2個雜原子，該等雜原子選自由氮、硫或氧組成之群。「C_x雜環烷基」係指具有x數目個環原子(包括環雜原子)之雜環烷基。雜環涵蓋單個環或多個縮合環，包括稠合、橋連及螺環系統。在稠合環系統中，環中之一或多者可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點穿過非芳族環。在一個實施例中，雜環基團之氮及/或硫原子視情況經氧化以得到N-氧化物、亞磺醯基或磺醯基部分。

【0103】「伸雜環基」係指具有1至10個環碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧組成之群之環雜原子的二價飽和或部分飽和但非芳族的基團。「經取代之伸雜環基」係指經1至5個或較佳1至3個與針對經取代之環烷基所定義相同的取代基取代之伸雜環基。

【0104】「經取代之雜環」或「經取代之雜環烷基」或「經取代之雜環基」係指經1至5個或較佳1至3個與針對經取代之環烷基所定義相同的取代基取代之雜環基。

【0105】「雜環基氧基」係指基團-O-雜環基。

【0106】「經取代之雜環基氧基」係指基團-O-(經取代之雜環基)。

【0107】「雜環基硫基」係指基團-S-雜環基。

【0108】「經取代之雜環基硫基」係指基團-S-(經取代之雜環基)。

【0109】「雜環基胺基」係指基團-NR^{37}(雜環基)，其中R^{37}為氫、

烷基或經取代之烷基。

【0110】「經取代之雜環基胺基」係指基團-NR^{37}(經取代之雜環基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基，且經取代之雜環基如本文所定義。

【0111】雜環基及雜芳基之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基(pyrazolyl)、吡啶基、吡唑基(pyrazyl)、嘧啶基、噠嗪基、吲哚嗪基、異吲哚基、吲哚基、二氫吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹嗪基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、喋啶基、咔唑基、咔啉基、啡啶基、吖啶基、啡啉基、異噻唑基、啡嗪基、異噁唑基、啡噁嗪基、啡噻嗪基、咪唑啶基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、鄰苯二甲醯亞胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩基、噻唑基、噻唑啶基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、嗎啉基、硫代嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二氧硫代嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基及四氫呋喃基。

【0112】「硝基」係指基團-NO_2。

【0113】「側氧基」係指原子(=O)或(O)。

【0114】「螺環系統」係指單個環碳原子為兩個環共有的雙環系統。

【0115】「亞磺醯基」係指二價基團-S(O)-或-S(=O)-。

【0116】「磺醯基」係指二價基團-$S(O)_2$-或-$S(=O)_2$-。

【0117】「經取代之磺醯基」係指基團-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-OH、-SO_2-烯基、-SO_2-經取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-

經取代之雜芳基、-SO_2-雜環、-SO_2-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。經取代之磺醯基包括諸如甲基-SO_2-、苯基-SO_2-及4-甲基苯基-SO_2-之基團。經取代之烷基-SO_2-上較佳經取代之烷基包括鹵化烷基，且尤其鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及其類似基團。

【0118】「經取代之亞磺醯基」係指基團-SO-烷基、-SO-經取代之烷基、-SO-烯基、-SO-經取代之烯基、-SO-環烷基、-SO-經取代之環烷基、-SO-芳基、-SO-經取代之芳基、-SO-雜芳基、-SO-經取代之雜芳基、-SO-雜環、-SO-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。經取代之亞磺醯基包括諸如甲基-SO-、苯基-SO-及4-甲基苯基-SO-之基團。經取代之烷基-SO-上較佳經取代之烷基包括鹵化烷基，且尤其鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及其類似基團。

【0119】「磺醯基氧基」或「經取代之磺醯基氧基」係指基團-OSO_2-烷基、-OSO_2-經取代之烷基、-OSO_2-OH、-OSO_2-烯基、-OSO_2-經取代之烯基、-OSO_2-環烷基、-OSO_2-經取代之環烷基、-OSO_2-芳基、-OSO_2-經取代之芳基、-OSO_2-雜芳基、-OSO_2-經取代之雜芳基、-OSO_2-雜環、-OSO_2-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0120】「磺醯基胺基」係指基團-NR^{37}(經取代之磺醯基)，其中R^{37}為氫、烷基或經取代之烷基，且經取代之磺醯基如本文所定義。

【0121】「硫醯基」係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環-C(S)-及經取代之雜環-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環如本文所定義。

【0122】「巰基」或「氫硫基」係指基團-SH。

【0123】「甲醯基」係指基團-C(O)H。

【0124】「硫羰基」係指二價基團-C(S)-，其等同於-C(=S)-。

【0125】「硫酮」係指原子(=S)。

【0126】「烷基硫基」係指基團-S-烷基，其中烷基如本文所定義。

【0127】「經取代之烷基硫基」係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基如本文所定義。-S-(經取代之烷基)上較佳經取代之烷基包括鹵化烷基，且尤其鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及其類似基團。

【0128】「乙烯基」係指衍生自乙烯之不飽和烴基-$CH=CH_2$。

【0129】如整個說明書中所使用，術語「視情況存在之」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情況可出現但不一定出現，且描述包括事件或情況出現之實例及其不出現之實例。舉例而言，「氮原子視情況經氧化以得到N-氧化物(N→O)部分」意謂氮原子可經氧化但不一定經氧化，且描

述包括氮原子未經氧化之情形及氮原子經氧化之情形。

【0130】 術語「視情況經取代」係指經取代或未經取代之基團。經取代之基團可經一或多個取代基，諸如1、2、3、4或5個取代基取代。較佳地，該等取代基選自本文提供之官能基。在某些更佳實施例中，該等取代基選自側氧基、鹵基、-CN、NO_2、$-CO_2R^{50}$、$-OR^{50}$、$-SR^{50}$、$-SOR^{50}$、$-SO_2R^{50}$、$-NR^{51}R^{52}$、$-CONR^{51}R^{52}$、$-SO_2NR^{51}R^{52}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$-CR^{50}=C(R^{50})_2$、$-CCR^{50}$、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_{10}雜環基、C_6-C_{14}芳基及C_5-C_{12}雜芳基，其中各R^{50}獨立地為氫或C_1-C_8烷基；C_3-C_{12}環烷基；C_4-C_{10}雜環基；C_6-C_{14}芳基；或C_2-C_{12}雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個鹵基、1至3個C_1-C_6烷基、1至3個C_1-C_6鹵烷基或1至3個C_1-C_6烷氧基取代。更佳地，該等取代基選自由以下組成之群：氯、氟、$-OCH_3$、甲基、乙基、異丙基、環丙基、$-OCF_3$、$-CF_3$及$-OCHF_2$。

【0131】 R^{51}及R^{52}獨立地為氫；視情況經$-CO_2H$或其酯取代之C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷氧基、側氧基、$-CR^{53}=C(R^{53})_2$、-CCR、C_3-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}雜環基、C_6-C_{14}芳基或C_2-C_{12}雜芳基，其中各R^{53}獨立地為氫或C_1-C_8烷基；C_3-C_{12}環烷基；C_4-C_{10}雜環基；C_6-C_{14}芳基；或C_2-C_{12}雜芳基；其中各環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1至3個烷基或1至3個鹵基取代，或R^{51}及R^{52}與其所連接之氮原子一起形成5員至7員雜環。

【0132】 除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基的命名係藉由命名官能基之末端部分，隨後朝向連接點命名相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基「烷氧基羰基烷基」係指基團(烷氧基)-C(O)-(烷基)-。

【0133】 應理解，在上文所定義的所有經取代之基團中，藉由定義

自身具有其他取代基之取代基達成的聚合物(例如，具有經取代之芳基作為取代基的經取代之芳基，該取代基自身經經取代之芳基取代，等)不意欲包括在本文中。在此類情況下，此類取代基之最大數目為三。換言之，上述定義中之每一者受如下限制約束：例如經取代之芳基受限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

【0134】 在經取代部分之一些實施例中，該部分經一個基團取代，該基團亦可經另一基團取代，但該另一基團不可再經取代。舉例而言，在「經取代之烷基」之一些實施例中，該烷基部分經一個基團取代，該基團可進一步經取代(例如，經取代之烷氧基、經取代之胺基、經取代之芳基、經取代之芳氧基、經取代之芳硫基、經取代之芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、經取代之環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、經取代之環烷基、經取代之環烷基氧基、經取代之環烷基硫基、經取代之胍基、經取代之雜芳基、經取代之雜芳氧基、經取代之雜芳基硫基、經取代之雜環、經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基硫基、經取代之磺醯基、經取代之烷基硫基)，但該烷基部分上該經取代之烷氧基、經取代之胺基、經取代之芳基、經取代之芳氧基、經取代之芳硫基、經取代之芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、經取代之環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、經取代之環烷基、經取代之環烷基氧基、經取代之環烷基硫基、經取代之胍基、經取代之雜芳基、經取代之雜芳氧基、經取代之雜芳基硫基、經取代之雜環、經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基硫基、經取代之磺醯基或經取代之烷基硫基不經自身進一步經取代之部分取代。儘管提供「經取代之烷基」作為實例，但此類實施例意欲用於本文所描述之每一經取代部分。

【0135】 在經取代部分之一些實施例中，該部分經未進一步經取代

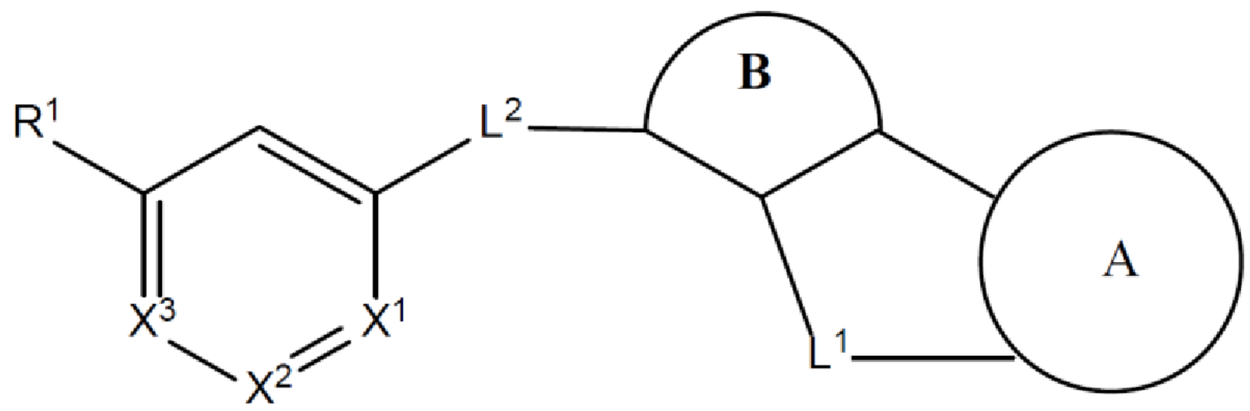
之基團取代。因此，在一些實施例中，「經取代之烷基」為經一或多個，且在一些態樣中經1或2或3或4或5個獨立地選自由以下組成之群之部分取代的烷基部分：烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、環烷基胺基、雜環烷基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基硫基、雜環、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基氧基、磺醯基胺基、硫醯基、氫硫基及烷基硫基。儘管提供「經取代之烷基」作為實例，但此類實施例意欲用於本文所描述之每一經取代部分。

【0136】 應瞭解，上述定義並不意欲包括不允許之取代模式(例如，經4個氟基取代之甲基)。此類不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知。

【0137】 應瞭解，本發明的為清楚起見在單獨實施例之上下文中描述的某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。反之，為簡潔起見而在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分別地或以任何適合的子組合形式提供。關於由變數表示之化學基團之實施例的所有組合在此類組合包涵為穩定化合物的化合物(亦即可分離、表徵且測試生物活性之化合物)的程度上尤其由本發明包涵且揭示於本文中，就如同各組合及每一組合個別且明確地揭示一般。另外，描述此類變數之實施例中所列之化學基團的所有子組合亦尤其由本申請案包涵且揭示於本文中，就如同化學基團之各此類子組合及每一此類子組合個別且明確揭示於本文中一般。

化合物

【0138】 在一個態樣中，本文提供式(IA)化合物：



(IA)

或其互變異構體或N-氧化物，或其每一者之同位素異構體，或上述每一者之前藥，或前述之立體異構體，或前述每一者之醫藥學上可接受之鹽，或前述每一者之溶劑合物，其中：

環A為視情況經取代之5員雜芳基環，其較佳含有選自N、O及S之雜原子，更佳含有一或多個、諸如1至4個環N原子；

環B為芳基，較佳C_6-C_{10}芳基，更佳苯基；或為雜芳基，較佳5員至10員雜芳基，更佳含有1至2個環氮原子之6員雜芳基，

L^1為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸雜烷基；

L^2為-CO-NH-、-NH-CO-、-SO_2-NH-或-NH-SO_2-；

R^1為視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之4員至10員雜環基、-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$，較佳地在經取代時，該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基經視情況經一或多個、較佳1至2個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基之取代基取代的C_3-C_6環烷基取代，或該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基經1至2個C_1-C_6烷基取代；

R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基及視情況經

取代之C_3-C_8環烷基，較佳視情況經取代之C_3-C_5環烷基；或R^{11}及R^{12}與其所連接之氮原子一起形成4員至7員雜環；

X^1、X^2及X^3獨立地為視情況經取代之CH，較佳-CR^2；或N；

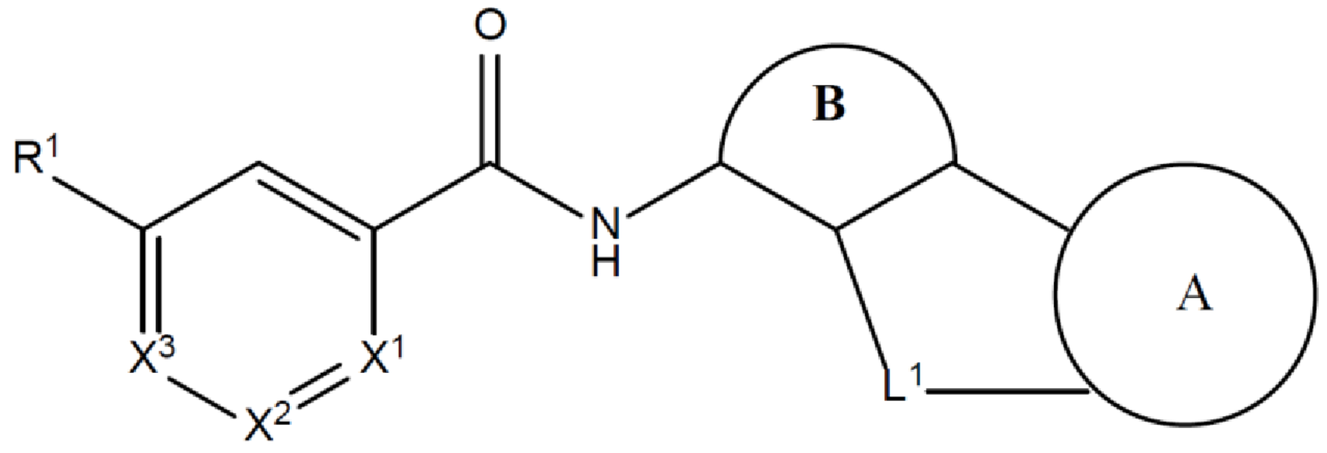
各R^2獨立地為氫、視情況經取代之烷基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之烷氧基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之環烷基、較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之芳基、較佳視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之雜芳基、較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之雜環基、較佳視情況經取代之5員至10員雜環基、鹵基、-NO_2、鹵烷基、鹵烷氧基、-CN、-O-R^3、-S-R^3、-N(R^3)(R^4)、-S(=O)-R^3、-S(=O)$_2R^3$、-S(=O)$_2$-N(R^3)(R^4)、-S(=O)$_2$-O-R^3、-N(R^3)-C(O)-R^4、-N(R^3)-C(O)-O-R^4、-N(R^3)-C(O)-N(R^3)(R^4)、-C(O)-R^3、-C(O)-O-R^3、-C(O)-N(R^3)(R^4)或-N(R^3)-S(=O)$_2$-R^4；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之烷基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之烷氧基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之環烷基、較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之芳基、較佳視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之雜芳基、較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之雜環基、較佳視情況經取代之5員至10員雜環基；或R^3及R^4與其所連接之氮或插入原子一起形成視情況經取代之雜環，較佳視情況經取代之4員至10員雜環。

【0139】 在一些實施例中，本文提供一種式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0140】 在式(IA)之某些變化形式中，L^1為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基或視情況經取代之C_3-C_6伸雜烷基。在式(IA)之一個變化形式中，L^1為視情況經取代之C_3-C_6伸雜烷基。在式(IA)之另一變化形式中，L^1為視情況經取代之C_3-C_6伸烷基。

【0141】 在一個實施例中，所提供之化合物具有式(IB)：

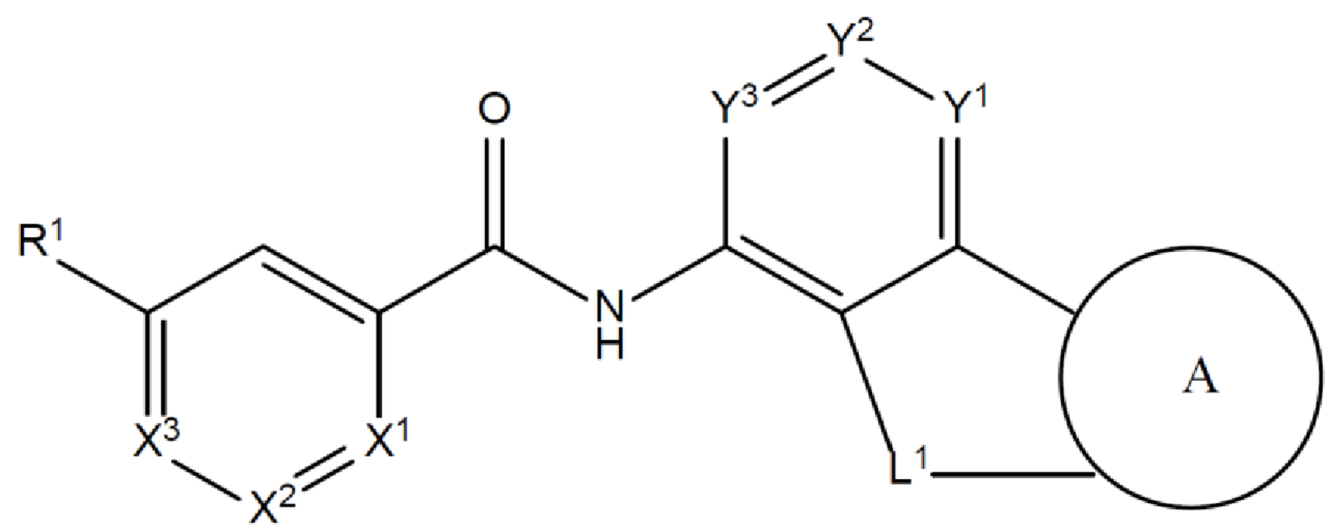


(IB)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中變數如本文所定義。

【0142】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IC)：



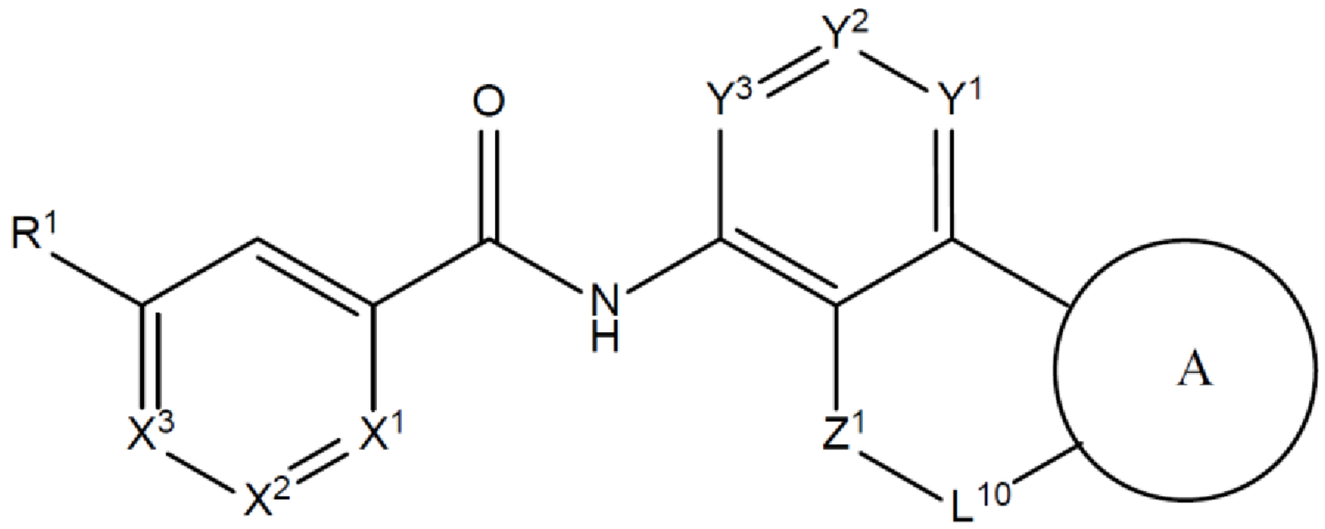
(IC)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

其餘變數如本文所定義。

【0143】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(ID)：



(ID)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

Z^1為O、$S(O)_n$或NR^{15}；

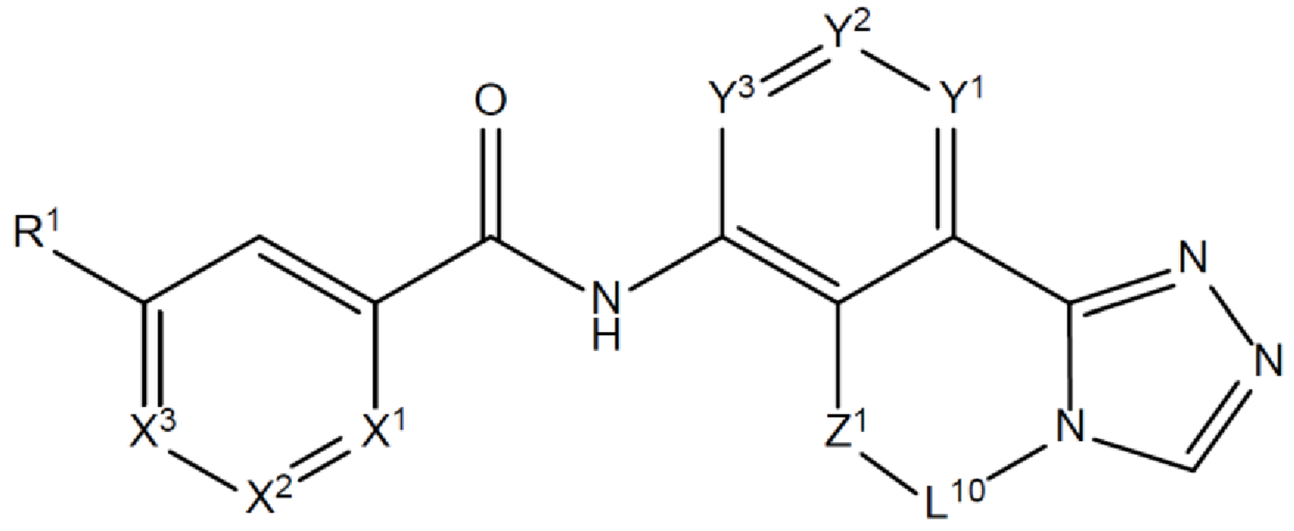
n為0、1或2；

R^{15}為H或C_1-C_3烷基；

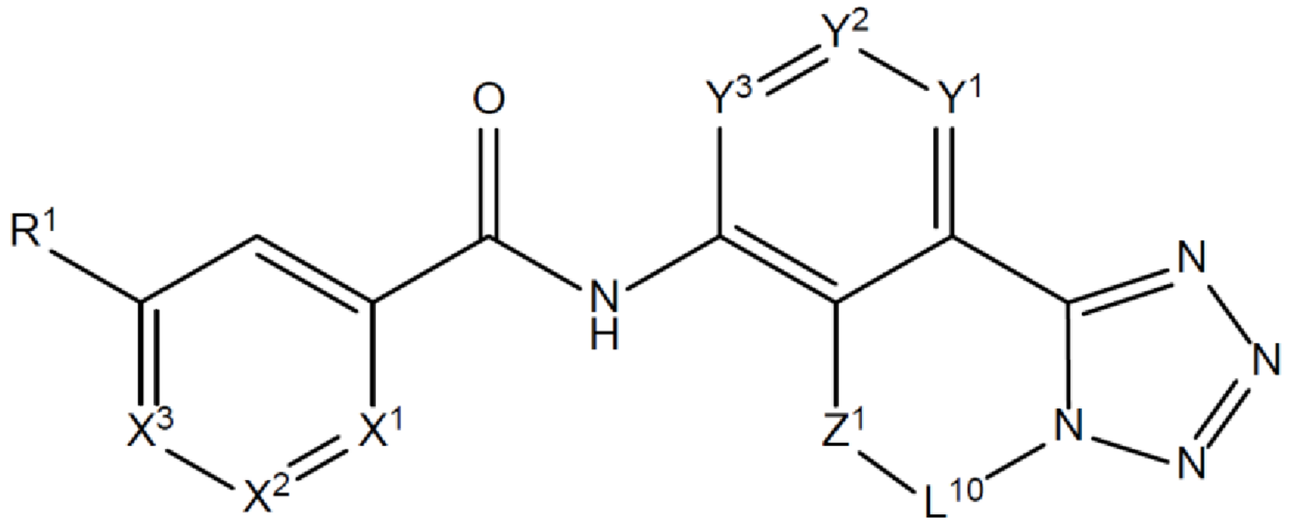
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

其餘變數如本文所定義。

【0144】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IE)或式(IF)：



(IE)



(IF)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

Z^1為O、$S(O)_n$或NR^{15}；

n為0、1或2；

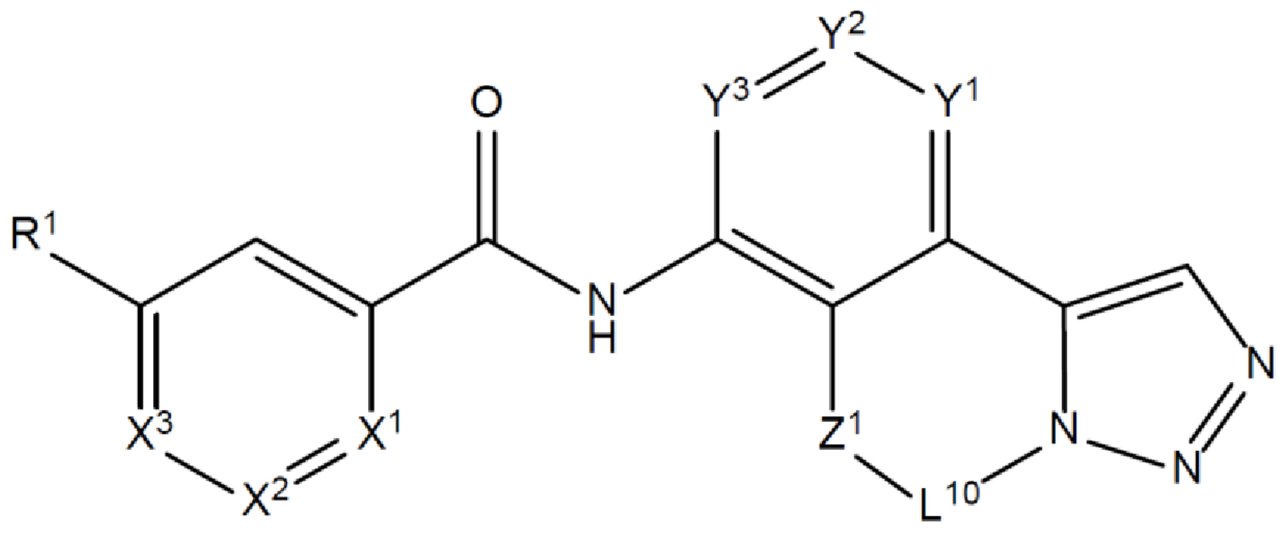
R^{15}為H或C_1-C_3烷基；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

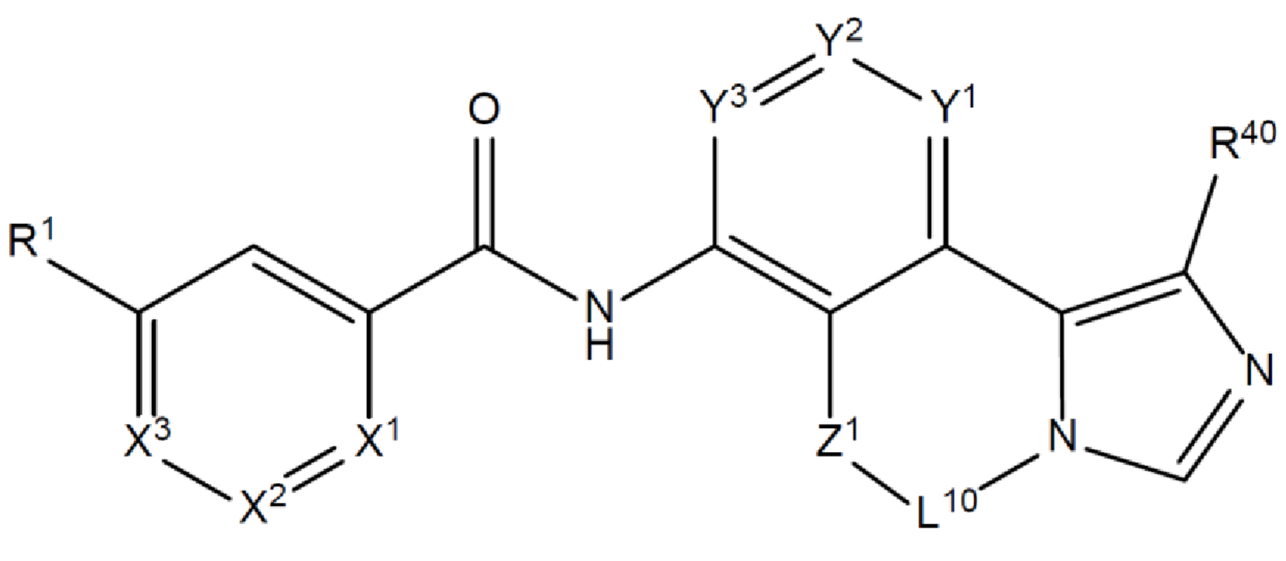
其餘變數如本文所定義。

【0145】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IE)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IF)。

【0146】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IG)或式(IH)：



(IG)



(IH)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

Z^1為O、$S(O)_n$或NR^{15}；

n為0、1或2；

R^{15}為H或C_1-C_3烷基；

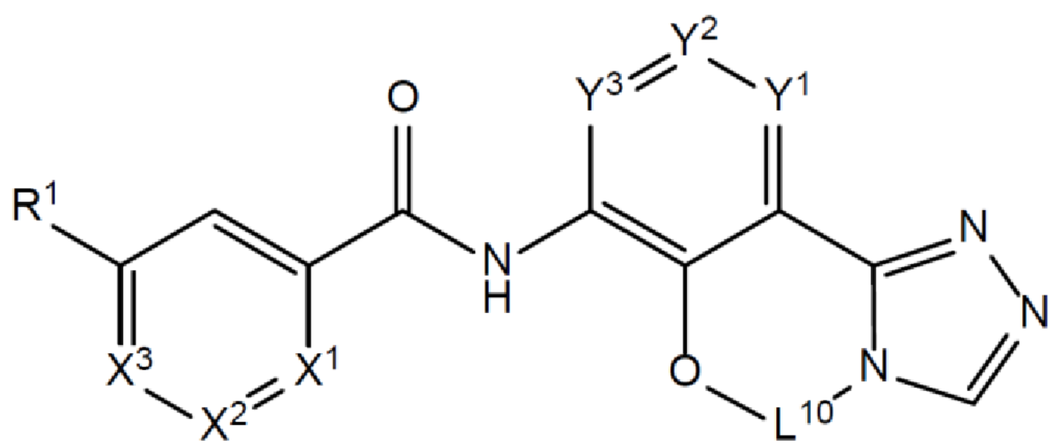
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

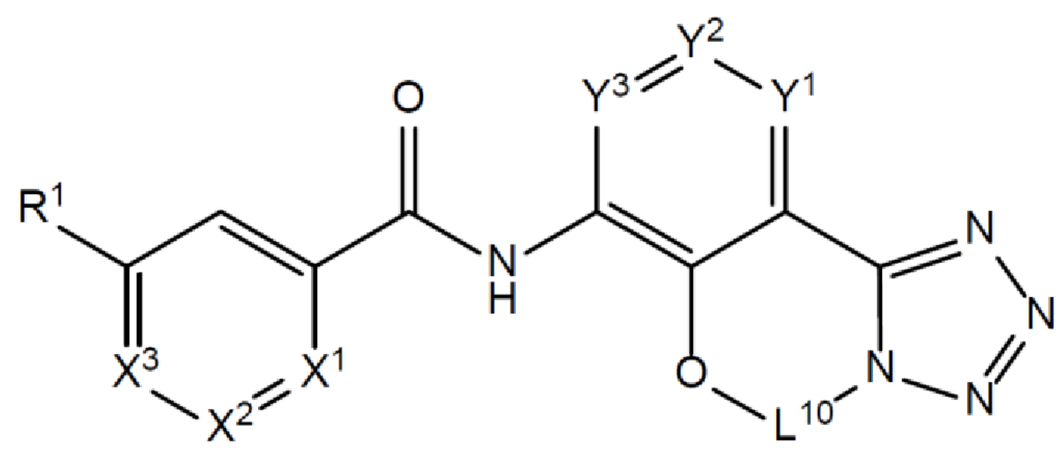
其餘變數如本文所定義。

【0147】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IG)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(IH)。

【0148】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2A)或式(2B)：



(2A)



(2B)

或其醫藥學上可接受之鹽，

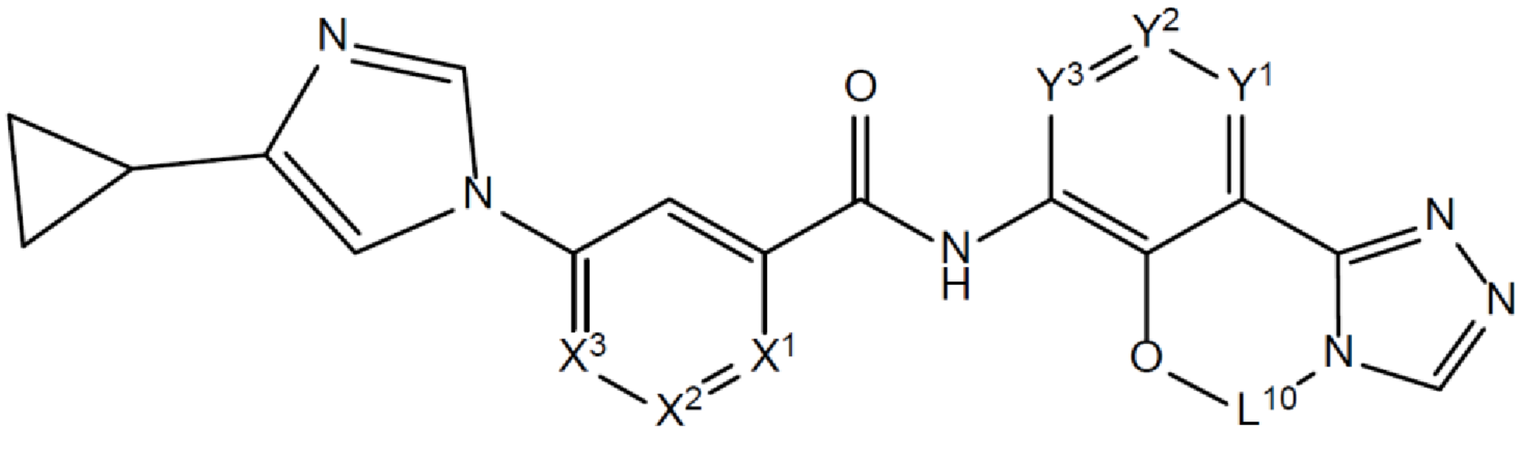
其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

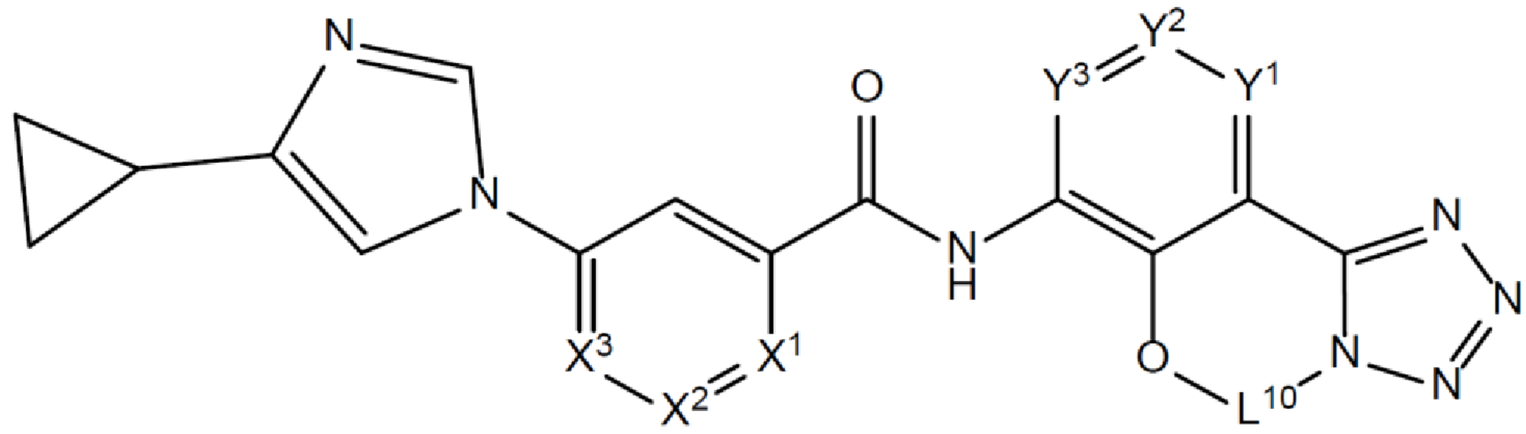
其餘變數如本文所定義。

【0149】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2A)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2B)。

【0150】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2C)或式(2D)：



(2C)



(2D)

或其醫藥學上可接受之鹽，

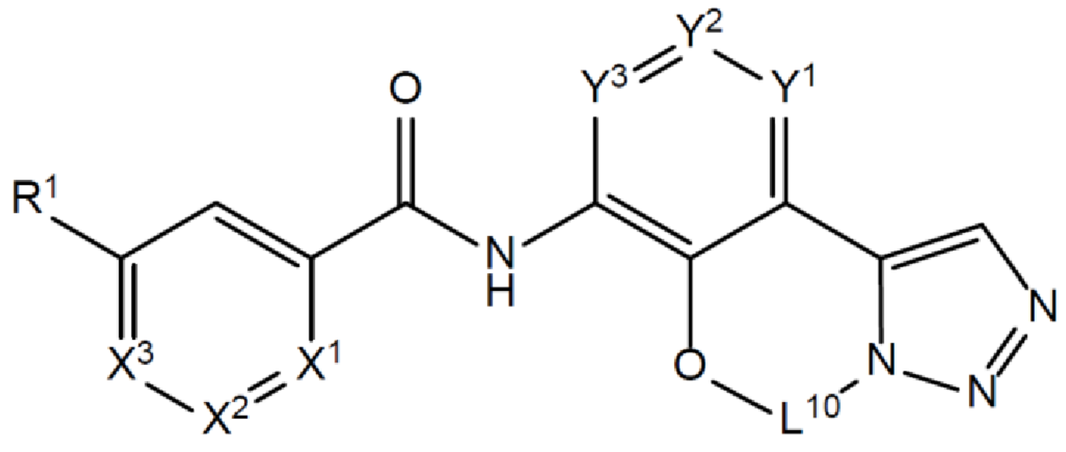
其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

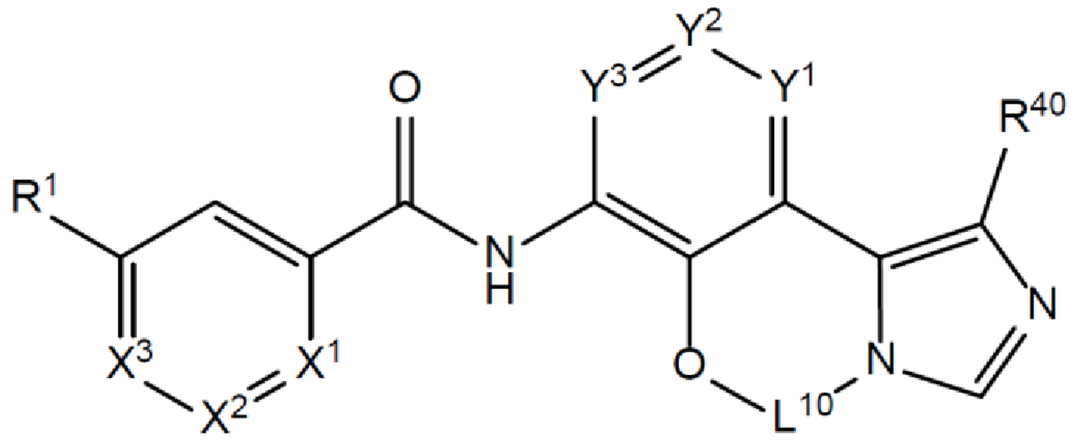
其餘變數如本文所定義。

【0151】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2C)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2D)。

【0152】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2E)或式(2F)：



(2E)



(2F)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

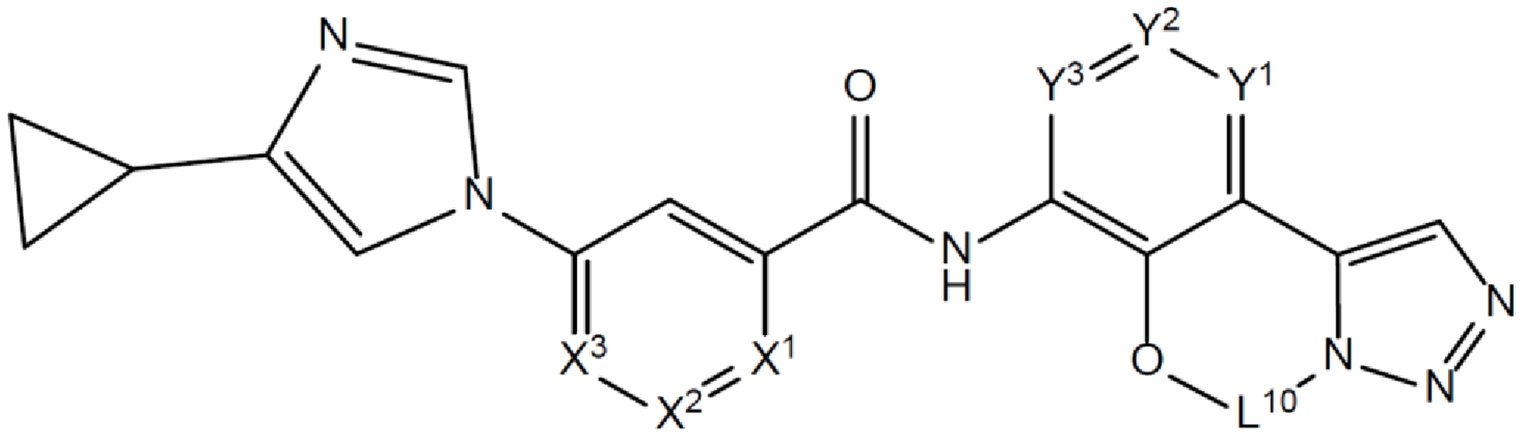
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

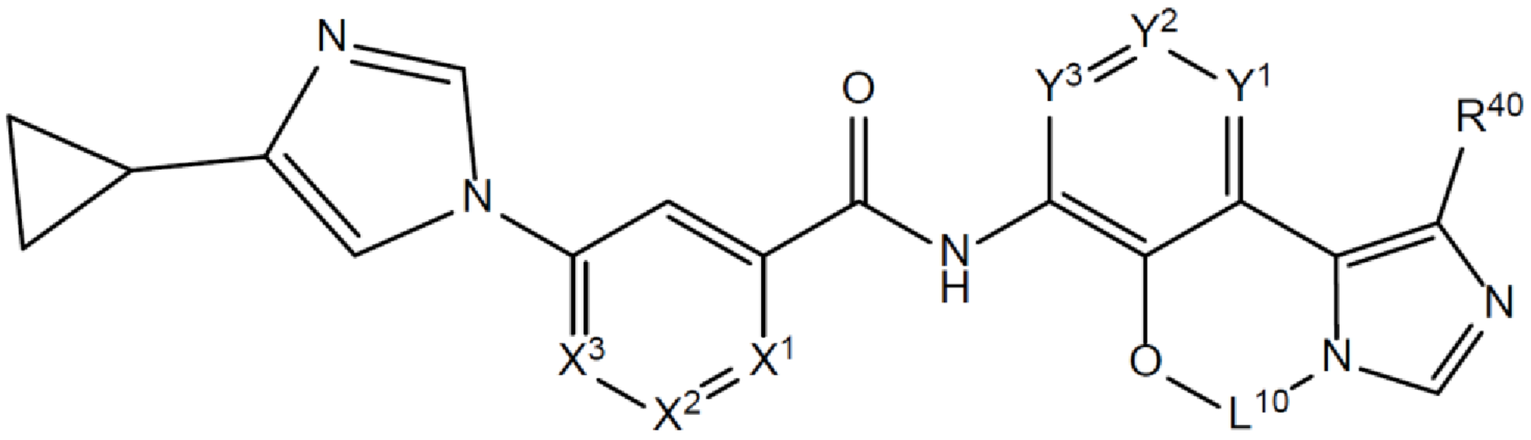
其餘變數如本文所定義。

【0153】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2E)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2F)。

【0154】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2G)或式(2H)：



(2G)



(2H)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

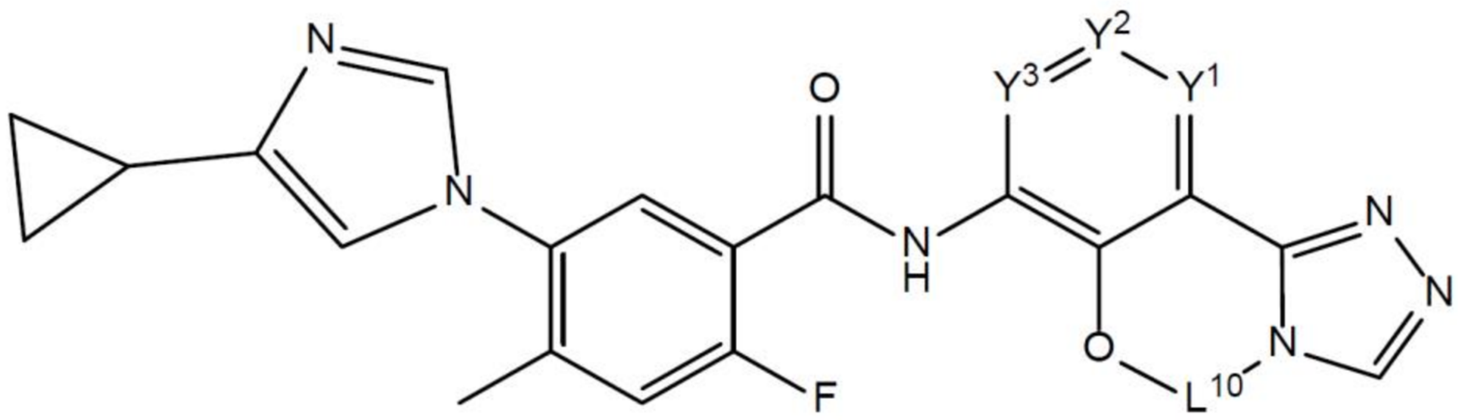
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

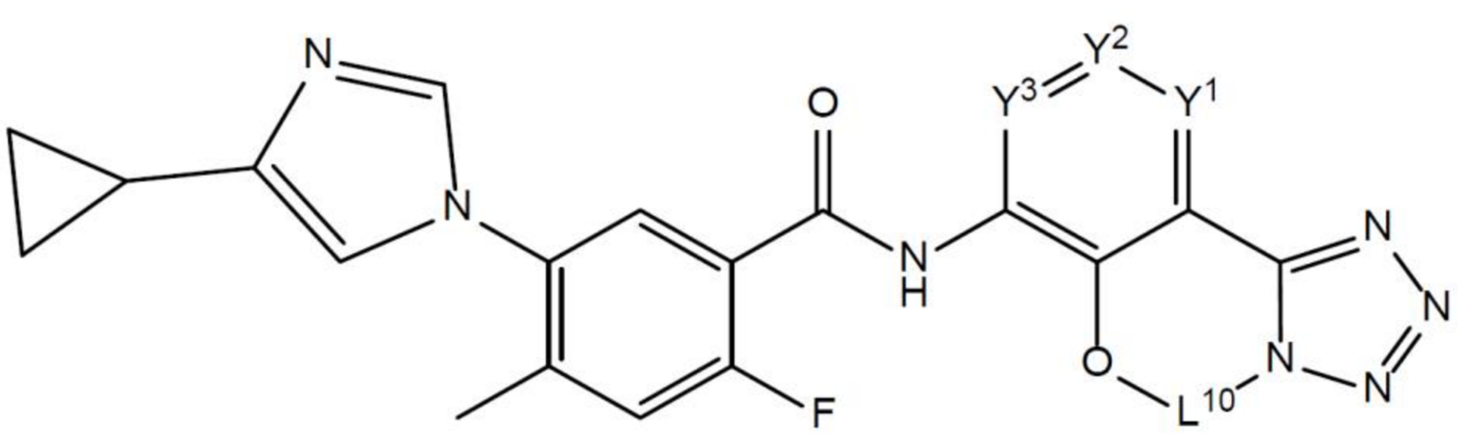
其餘變數如本文所定義。

【0155】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2G)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(2H)。

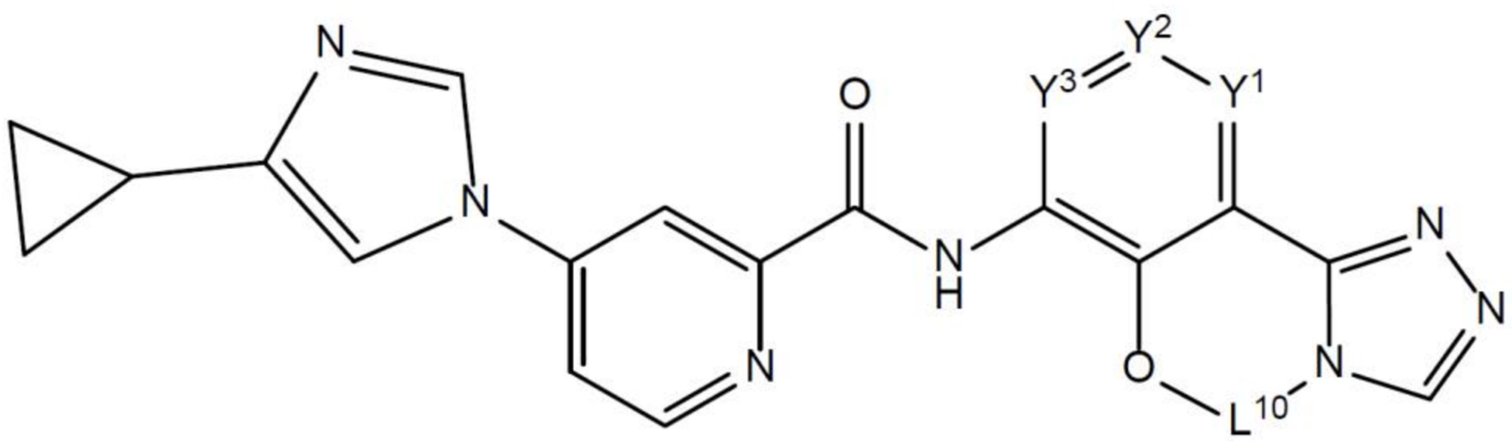
【0156】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3A)、式(3B)、(3C)、式(3D)、式(3E)或式(3F)：



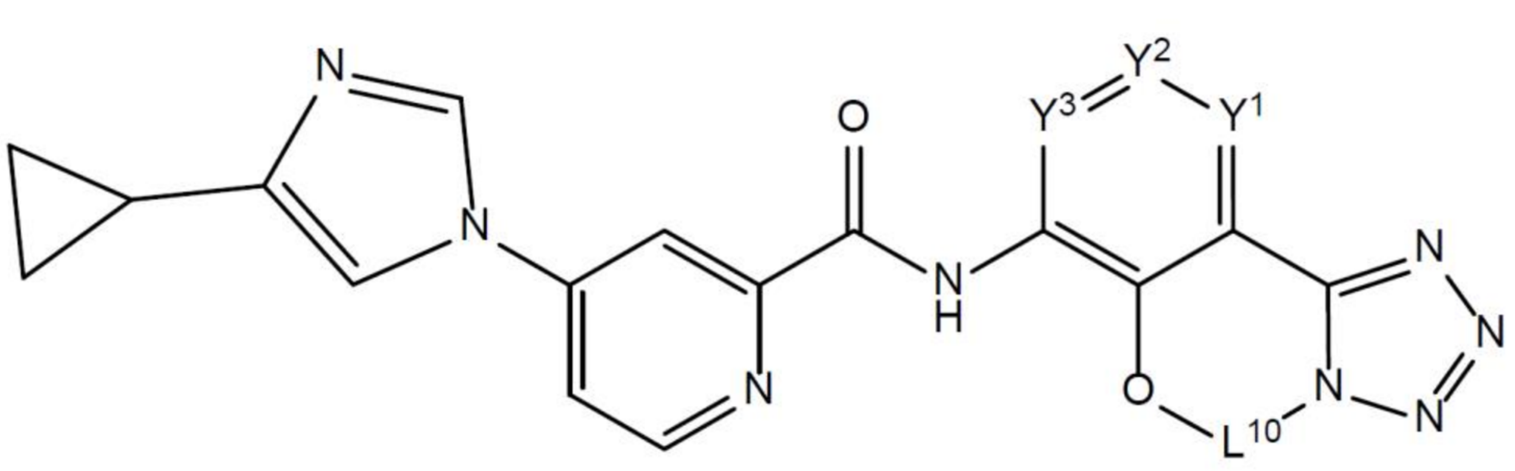
(3A)



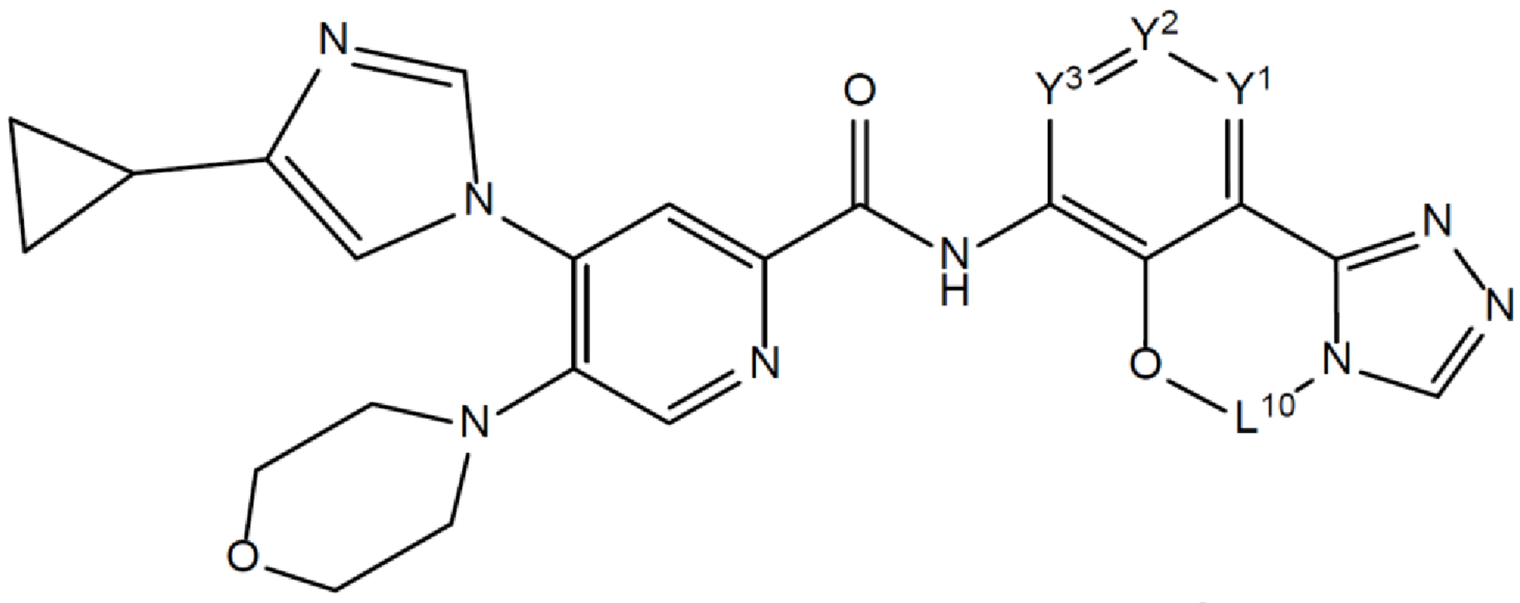
(3B)



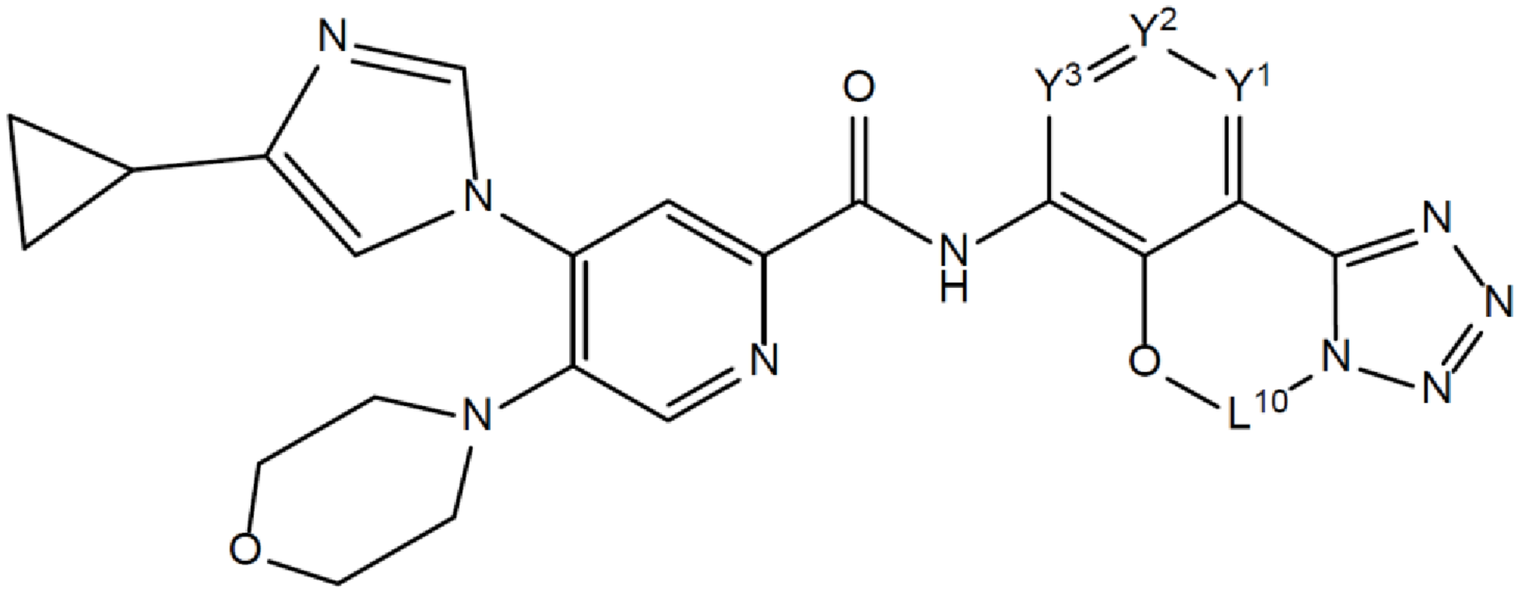
(3C)



(3D)



(3E)



(3F)

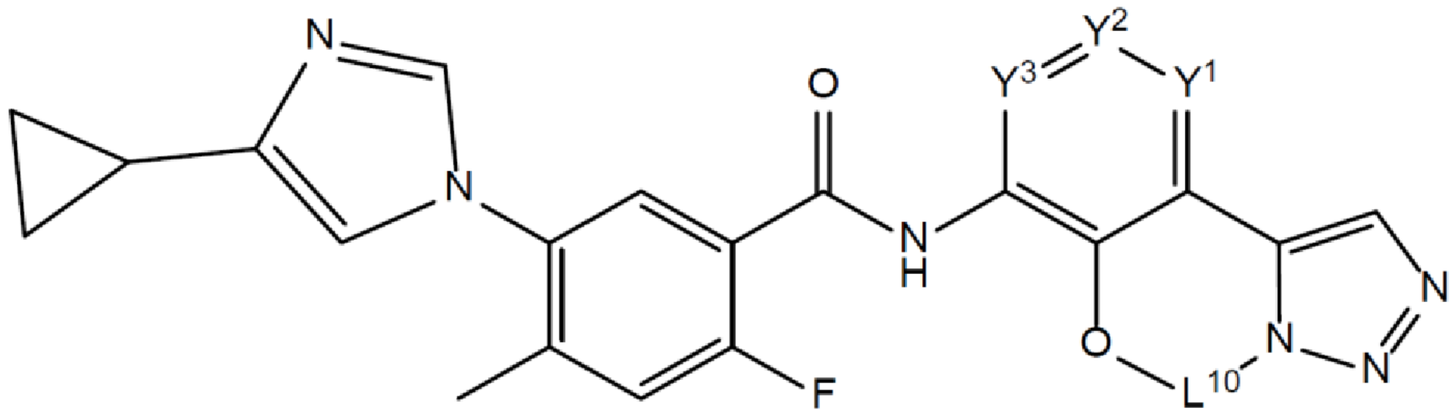
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

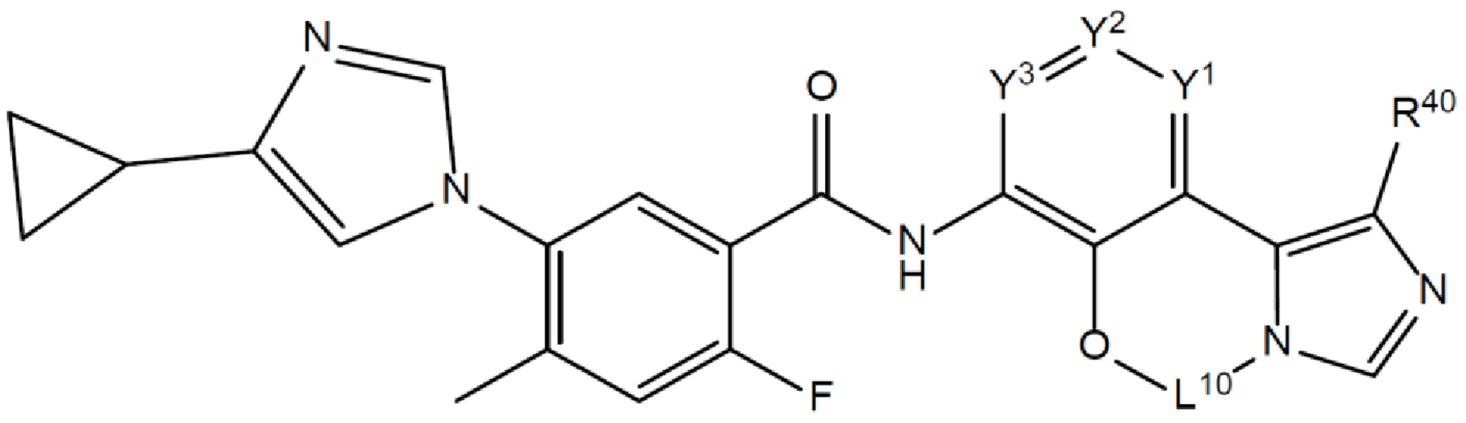
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基。

【0157】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3A)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3B)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3C)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3D)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3E)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3F)。

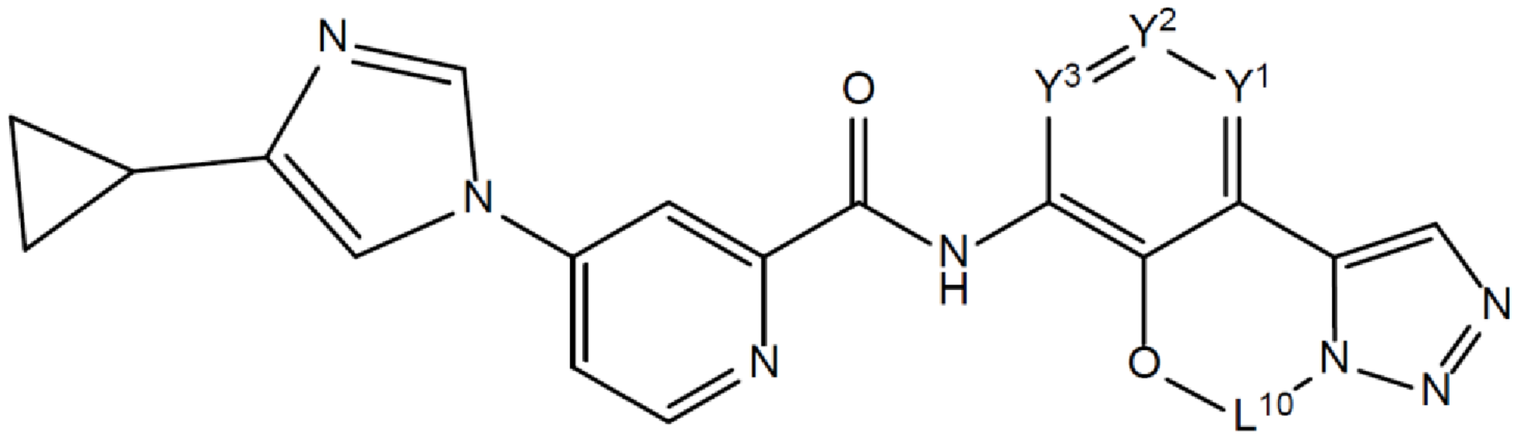
【0158】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3G)、式(3H)、式(3I)或式(3J)：



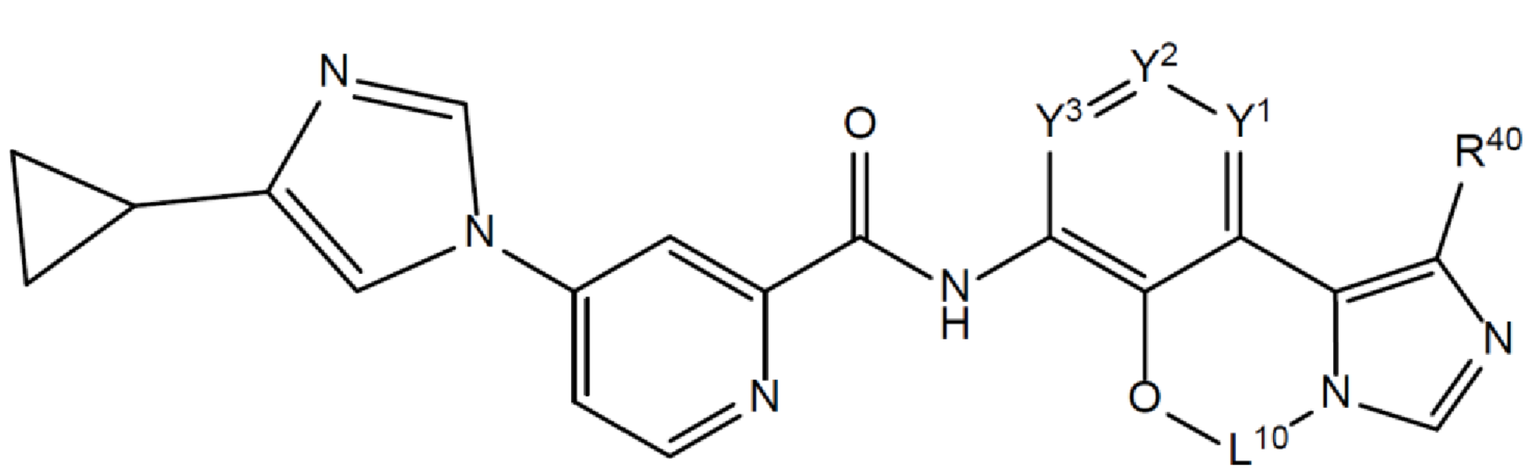
(3G)



(3H)



(3I)



(3J)

或其醫藥學上可接受之鹽，

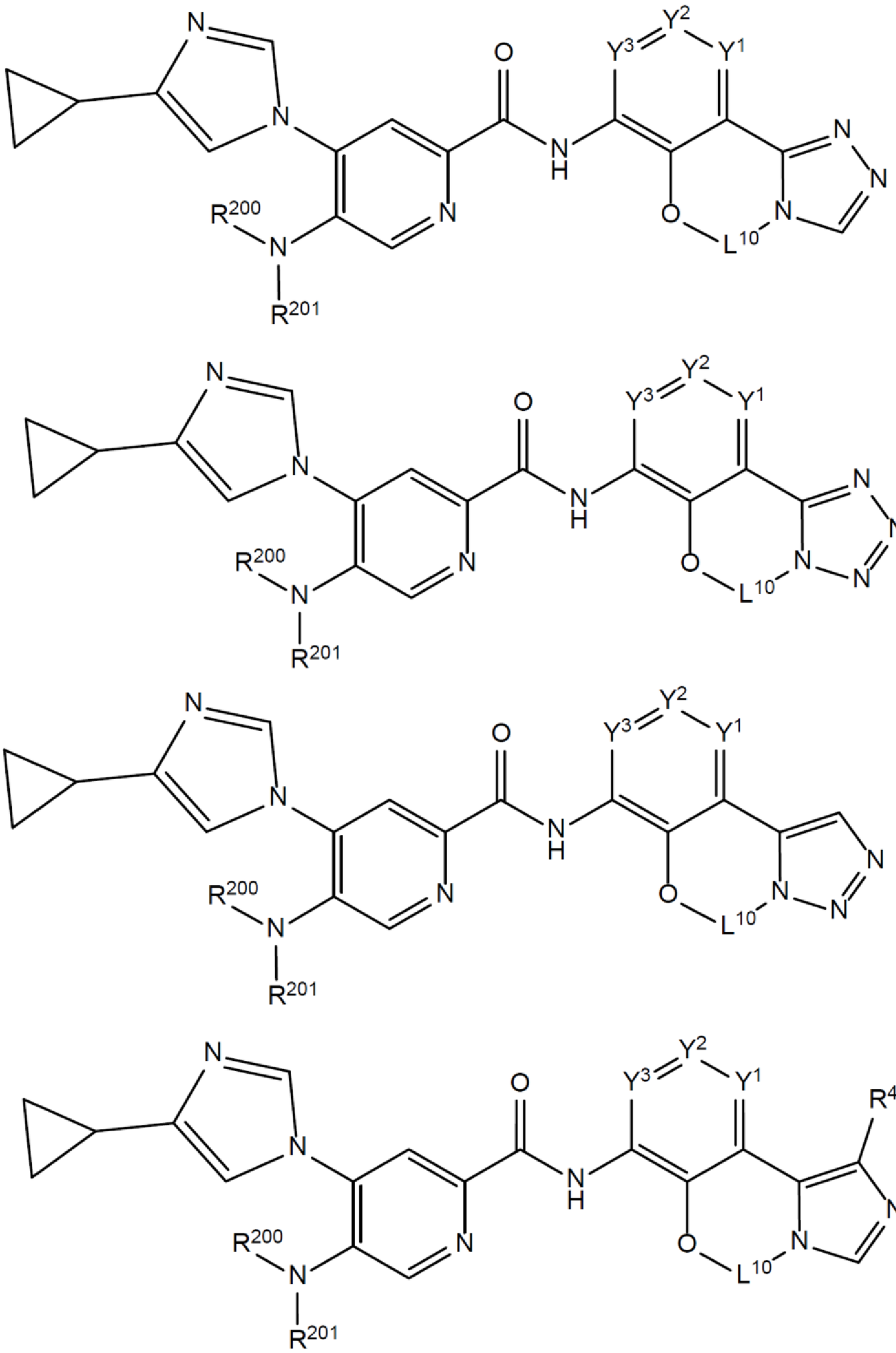
其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基。

【0159】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3G)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3H)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3I)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3J)。

【0160】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3K)、式(3L)、式(3M)或式(3N)：



(3K)

(3L)

(3M)

(3N)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷

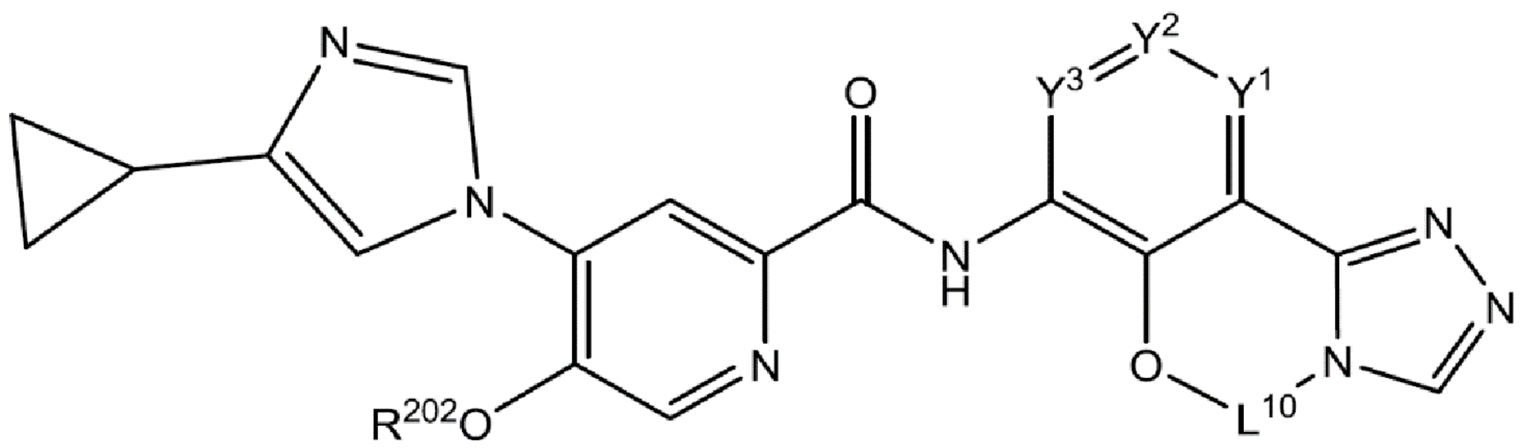
基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；

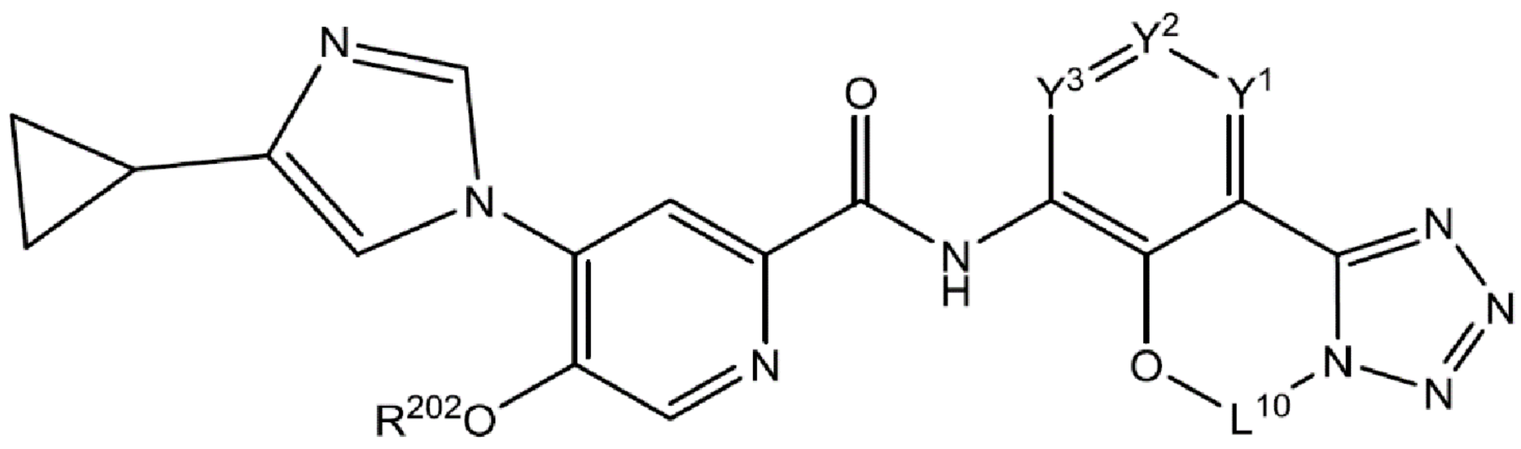
R^{200}及R^{201}獨立地為H或C_1-C_6烷基，或R^{200}及R^{201}與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之4員至7員雜環基。

【0161】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3K)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3L)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3M)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3N)。

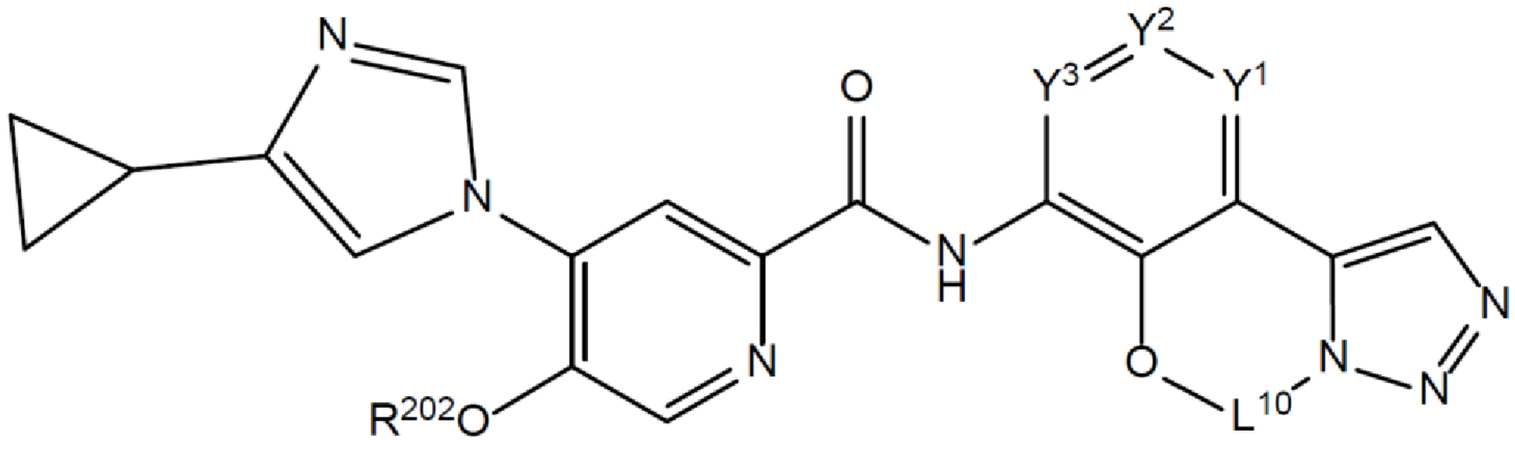
【0162】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3O)、式(3P)、式(3Q)或式(3R)：



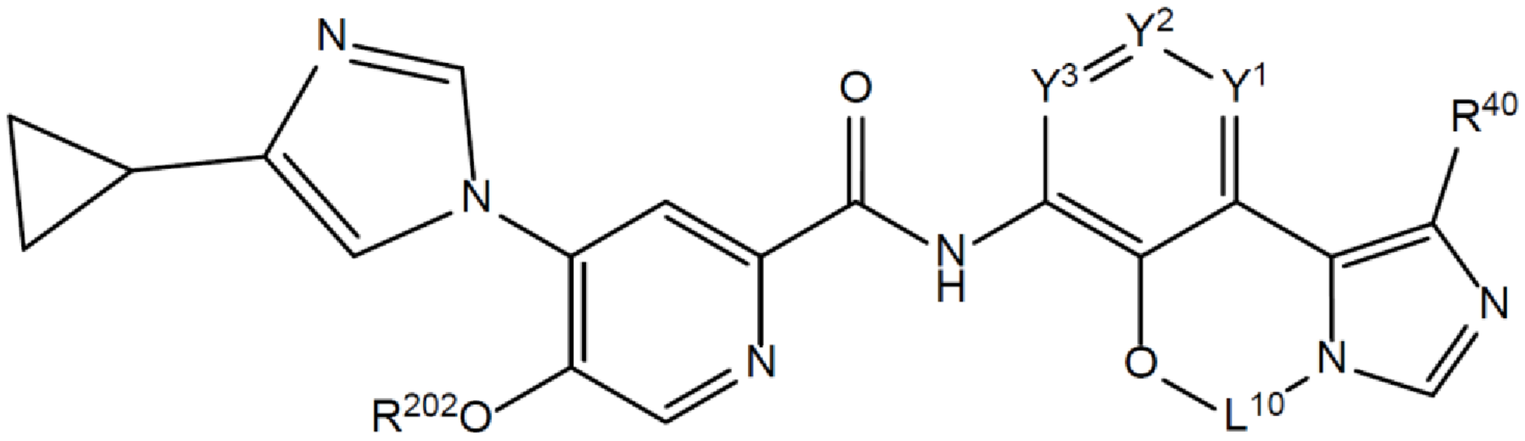
(3O)



(3P)



(3Q)



(3R)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

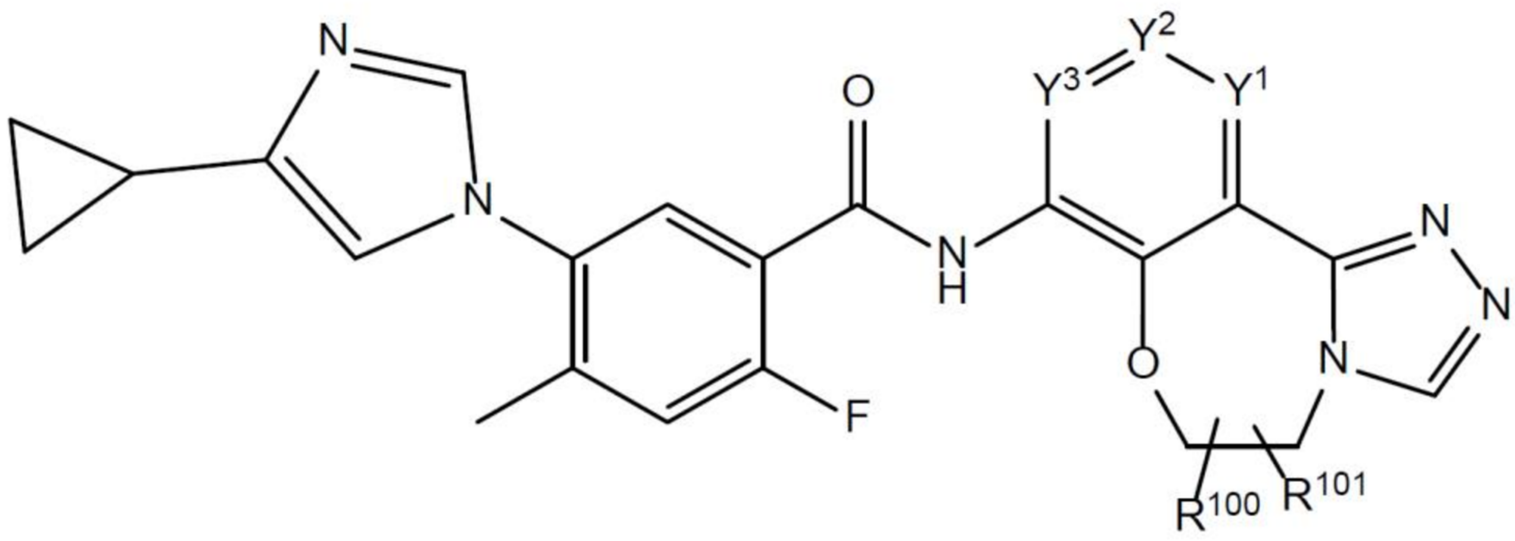
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

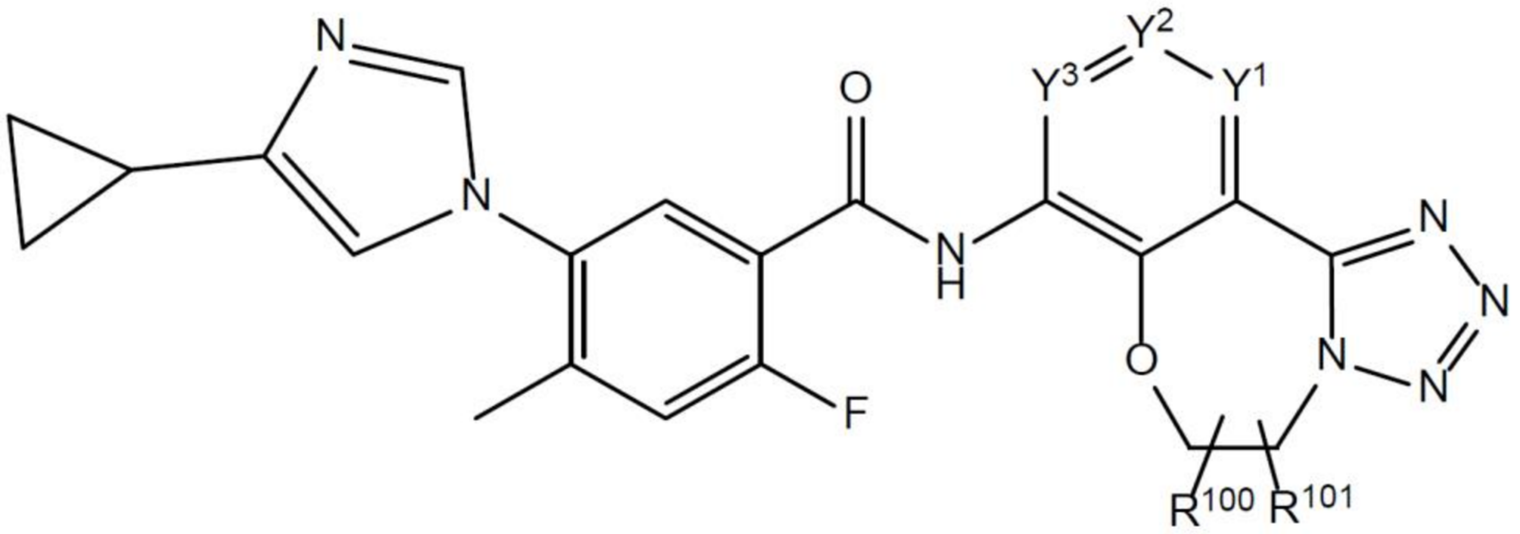
R^{202}為C_1-C_6烷基。

【0163】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3O)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3P)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3Q)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(3R)。

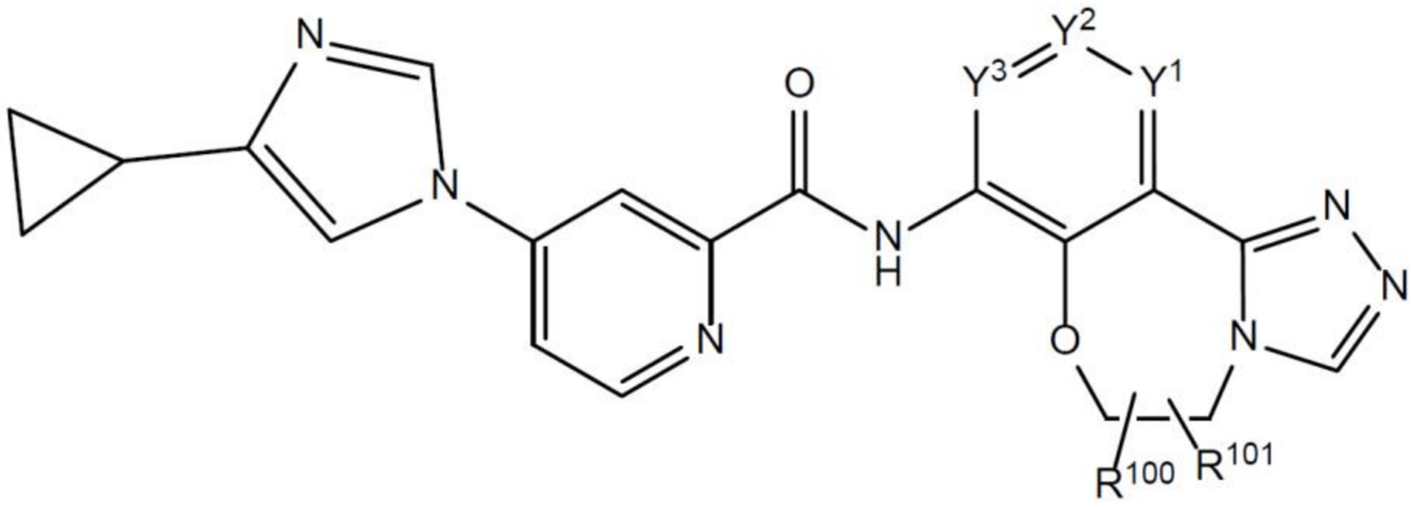
【0164】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4A)、式(4B)、式(4C)、式(4D)、式(4E)或式(4F)：



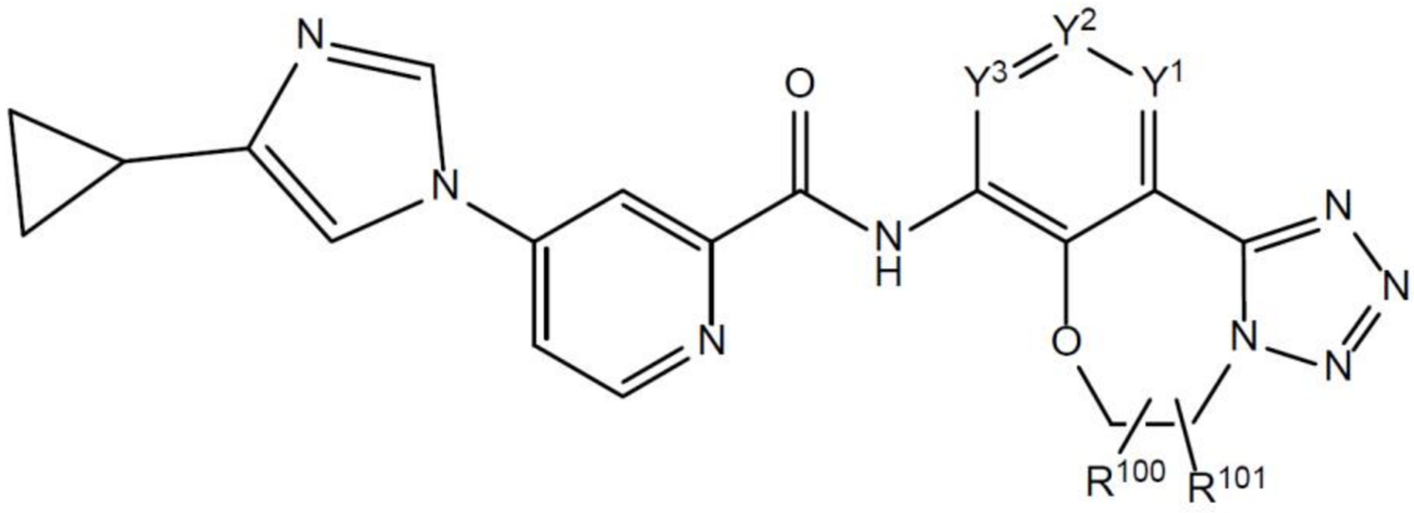
(4A)



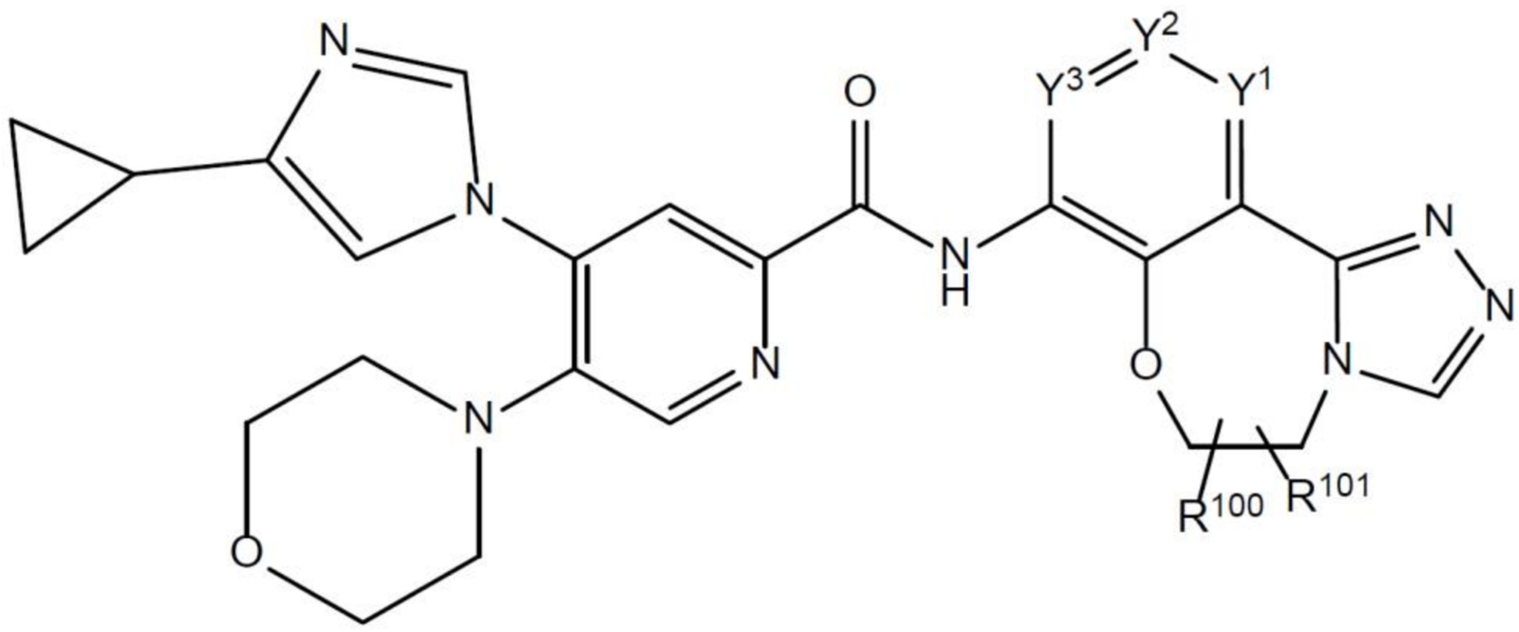
(4B)



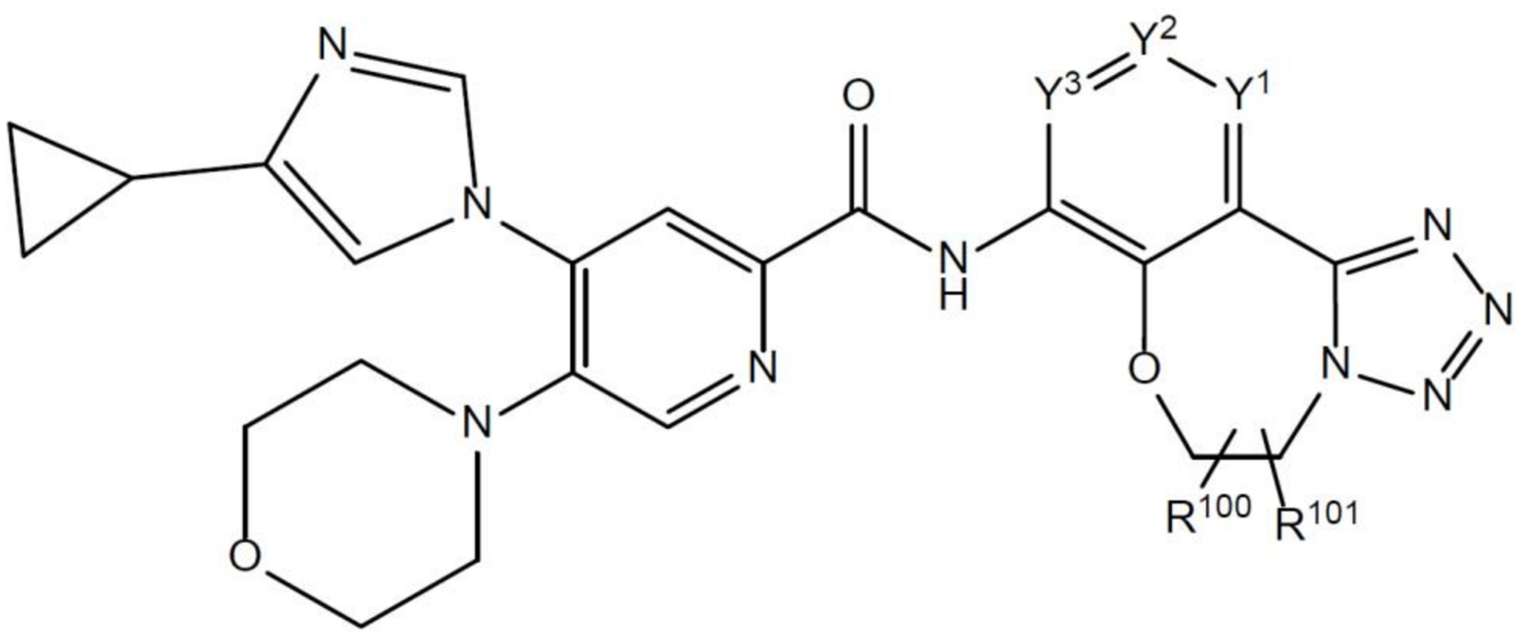
(4C)



(4D)



(4E)



(4F)

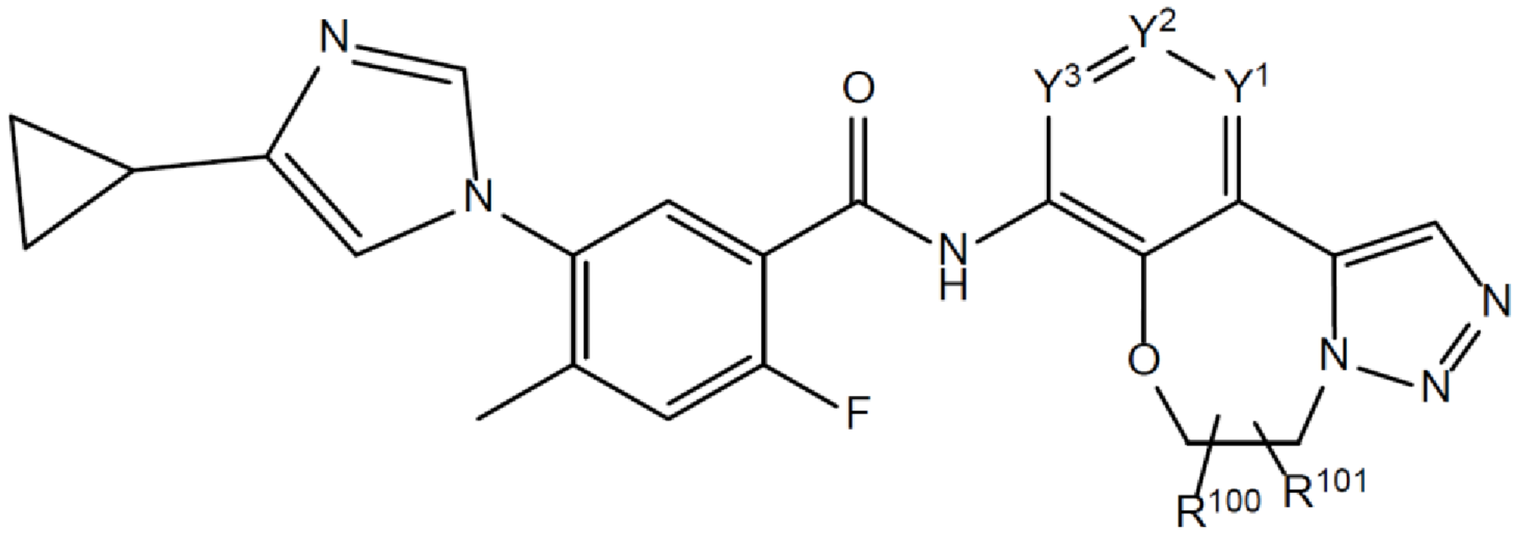
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

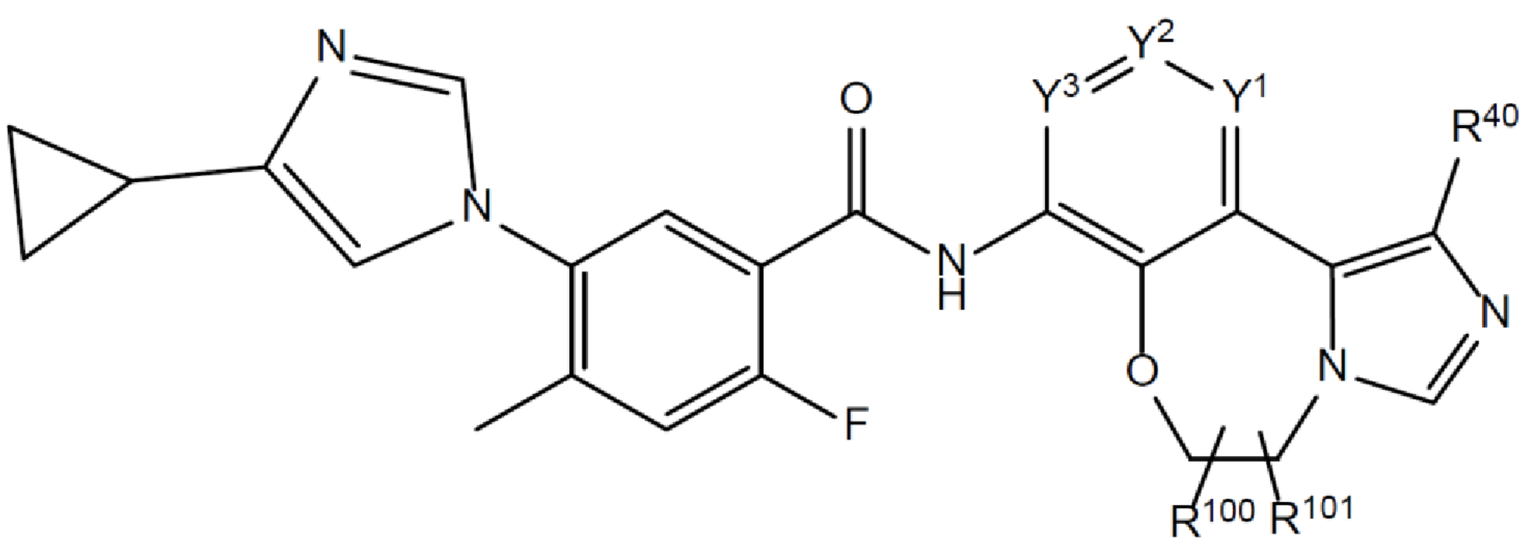
R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0165】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4A)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4B)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4C)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4D)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4E)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4F)。

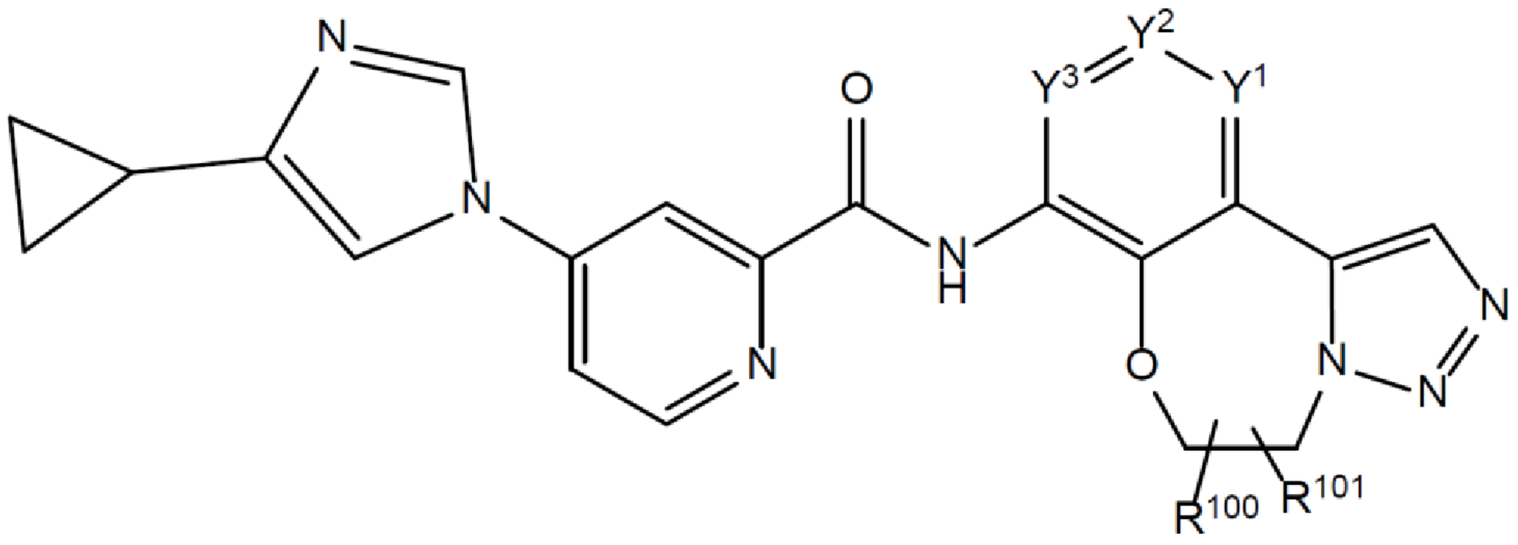
【0166】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4G)、式(4H)、式(4I)、式(4J)、式(4K)或式(4L)：



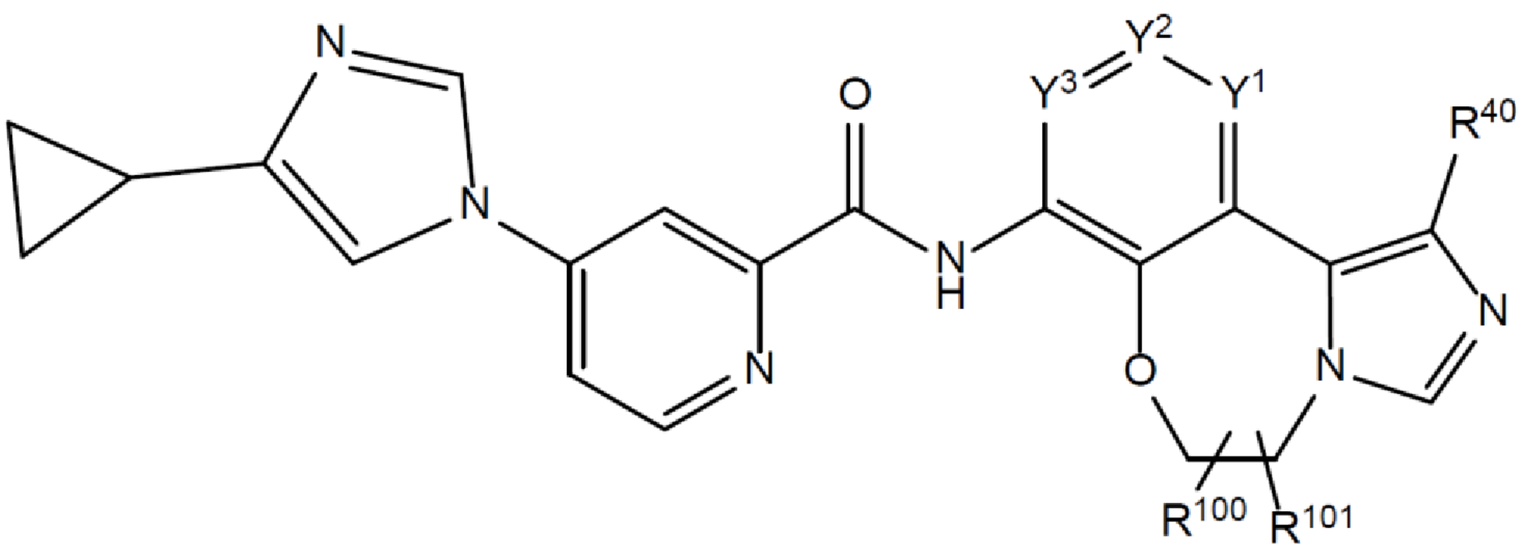
(4G)



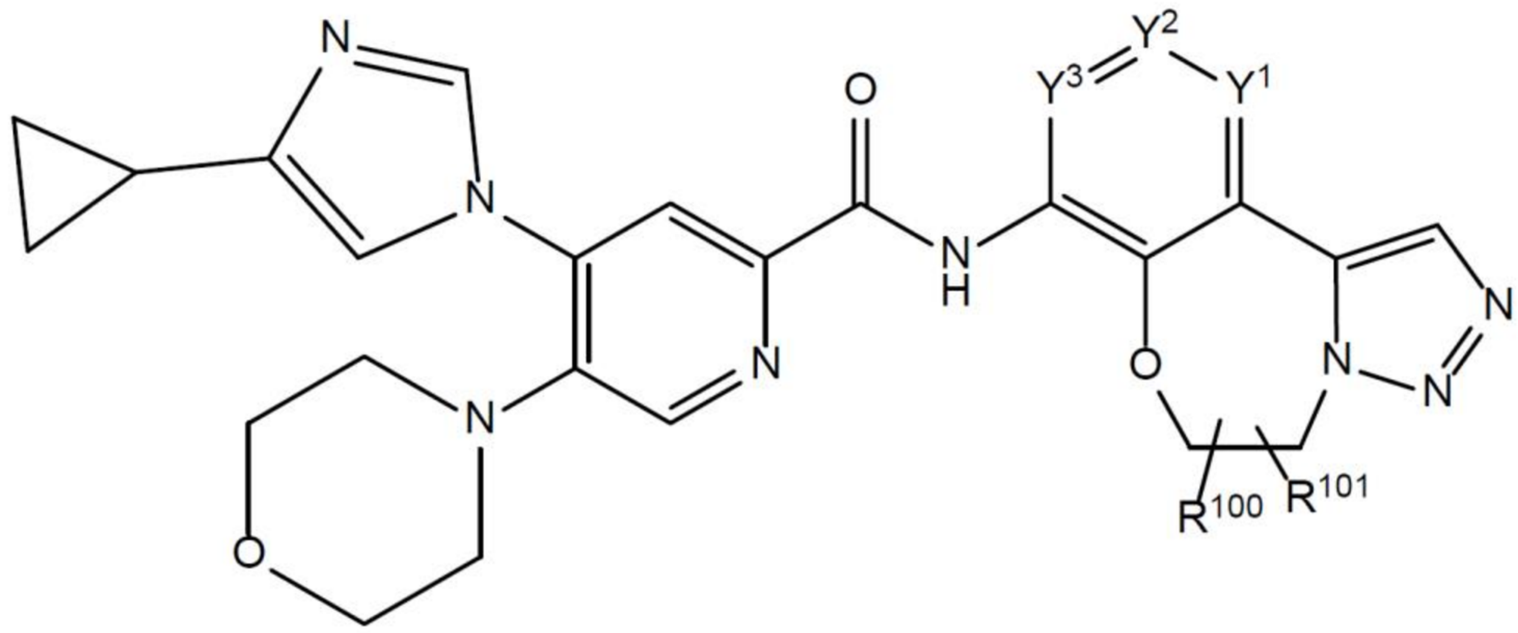
(4H)



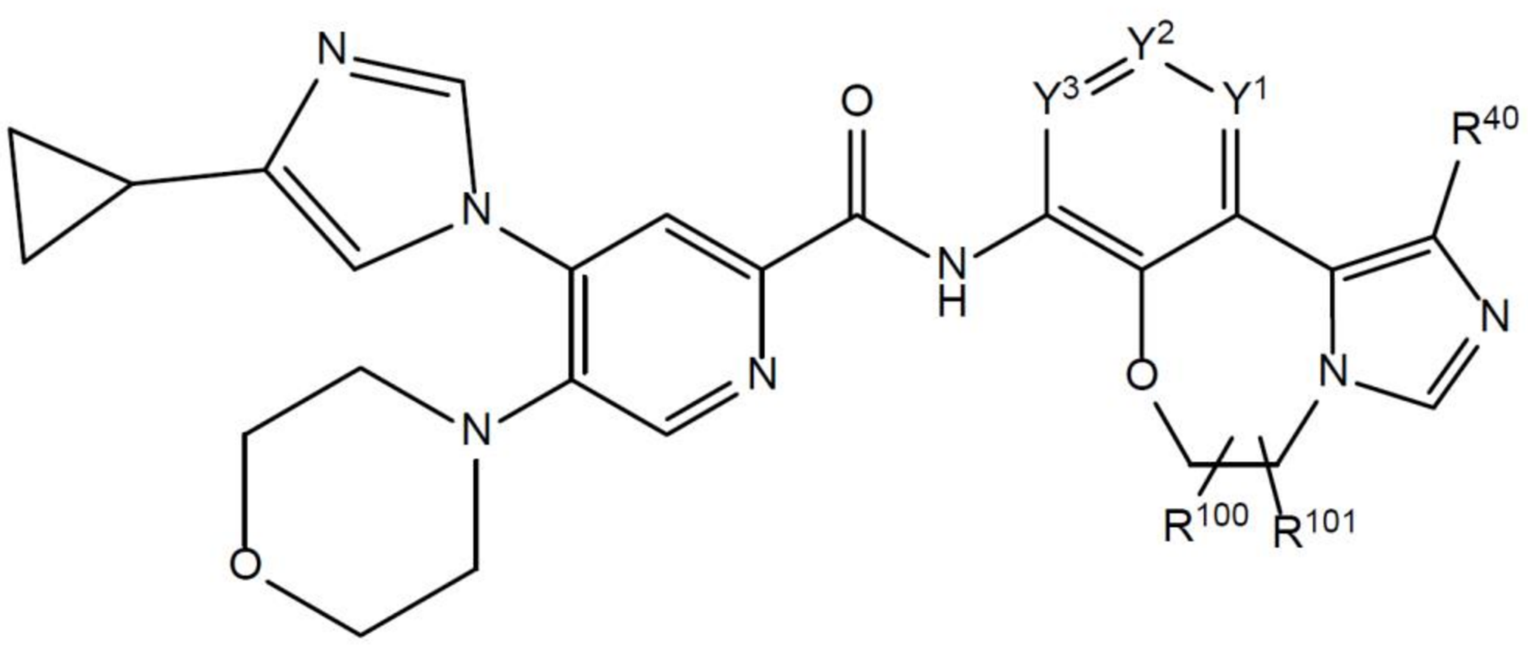
(4I)



(4J)



(4K)



(4L)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

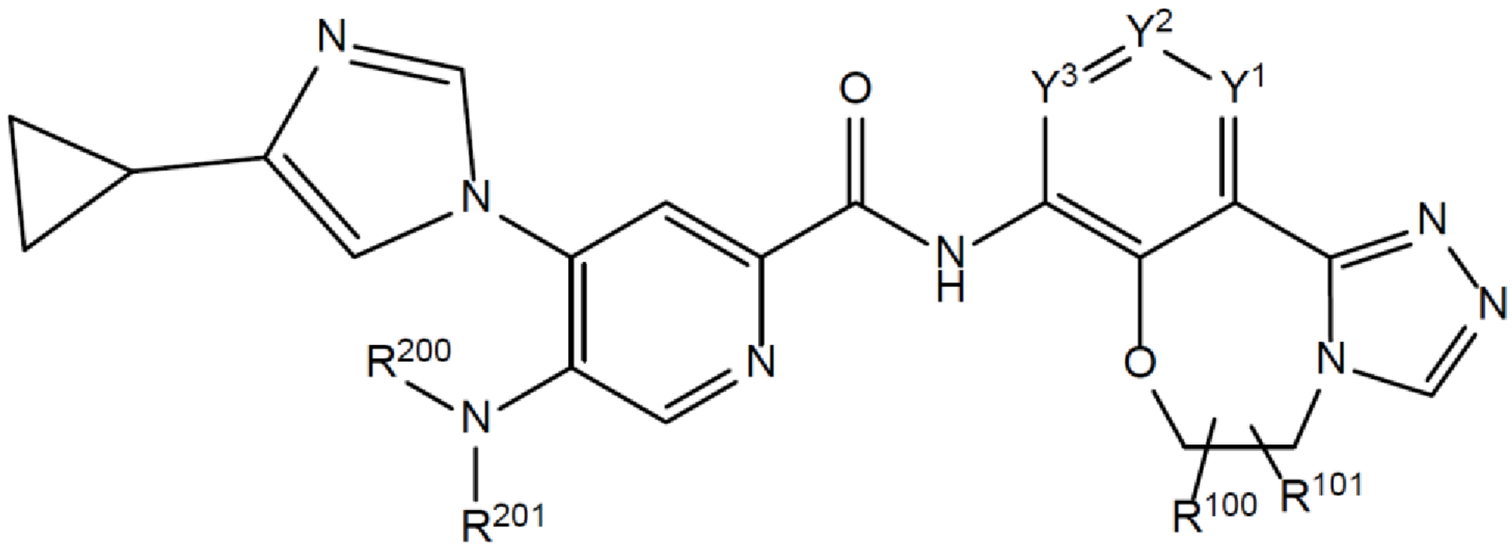
R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基；且

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基。

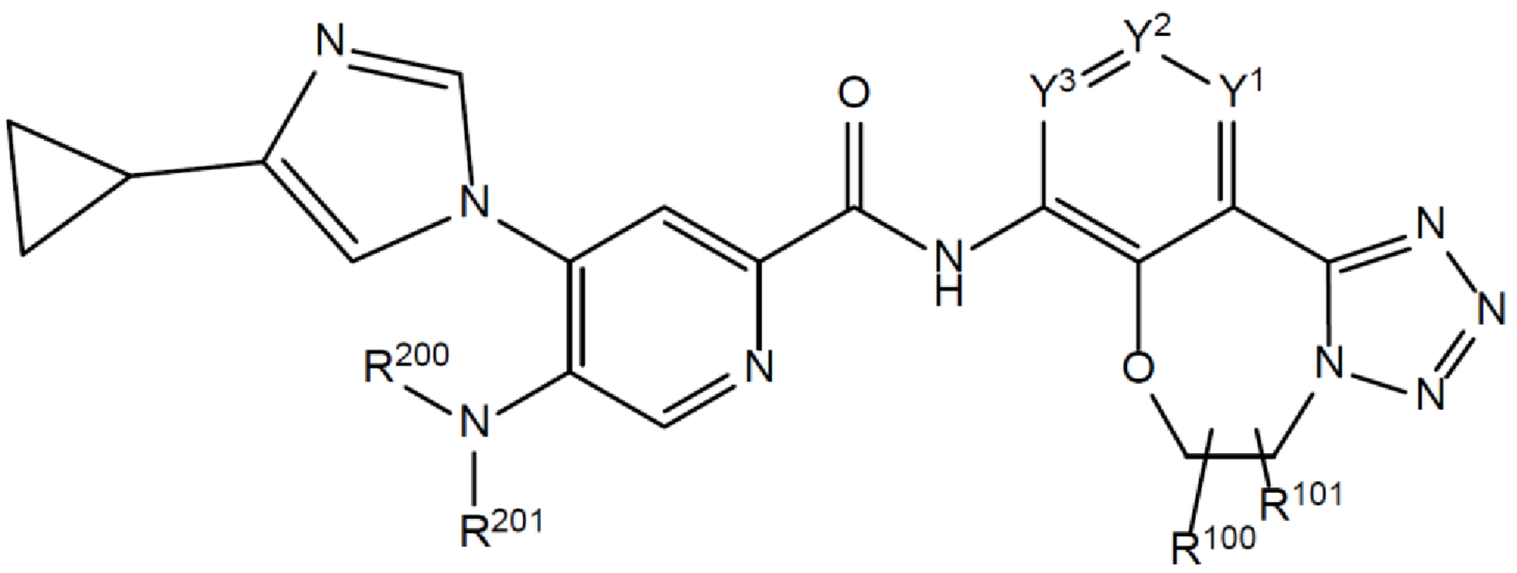
【0167】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4G)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4H)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4I)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4J)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4K)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4L)。

【0168】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4M)、式(4N)、

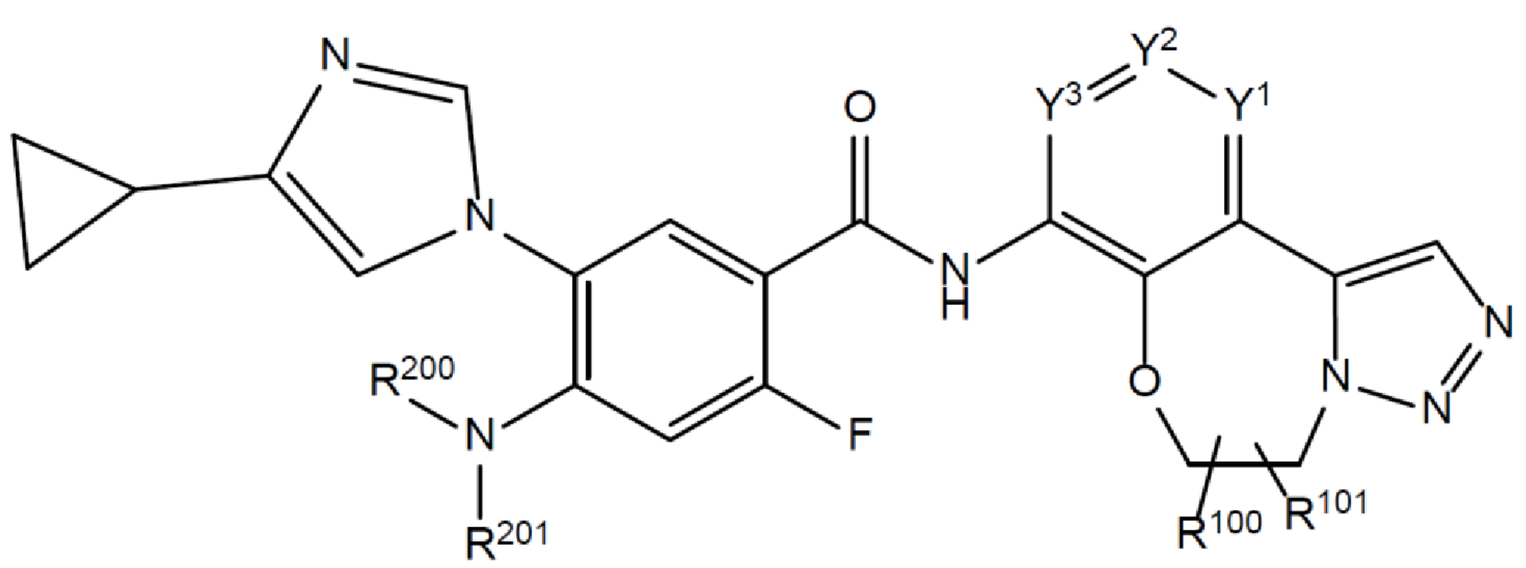
式(4O)或式(4P)：



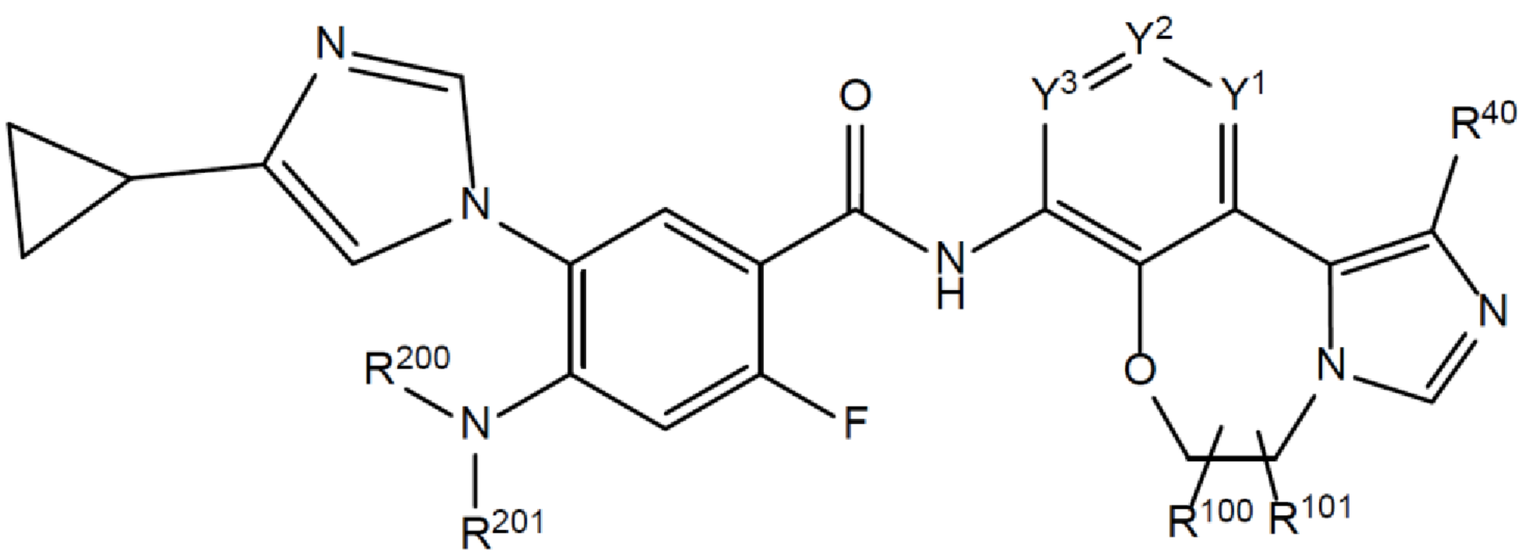
(4M)



(4N)



(4O)



(4P)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經

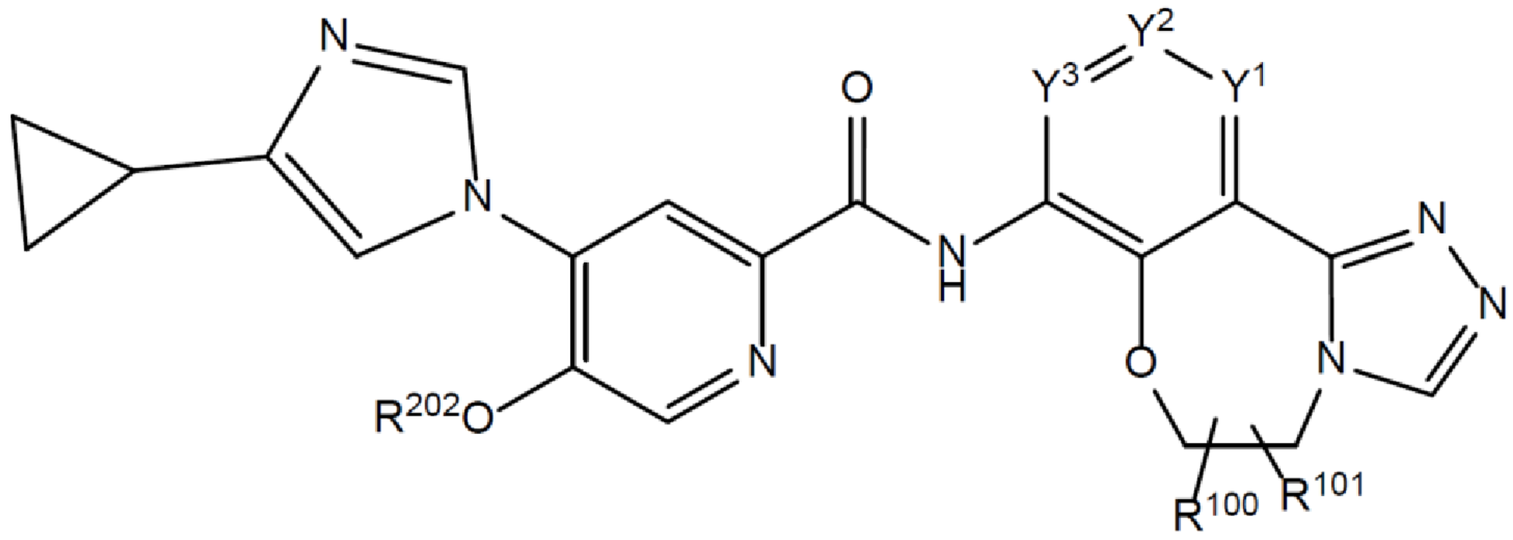
取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

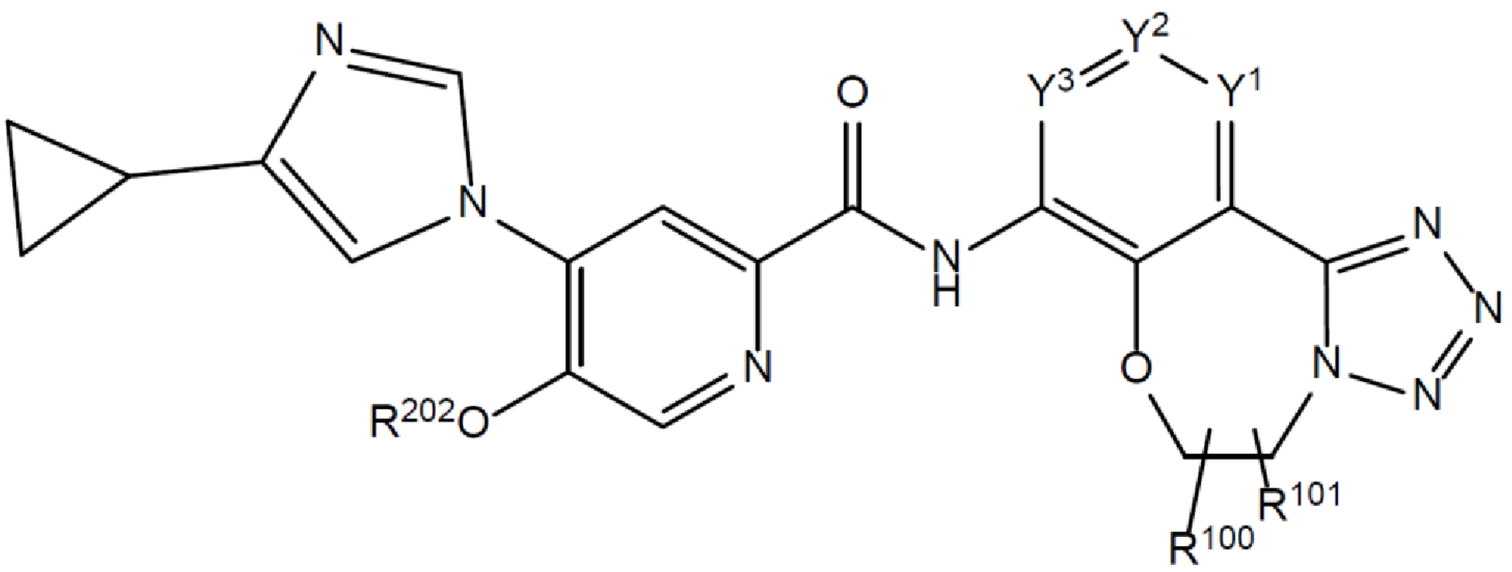
R^{200}及R^{201}獨立地為H或C_1-C_6烷基；或R^{200}及R^{201}與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之4員至7員雜環基。

【0169】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4M)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4N)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4O)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4P)。

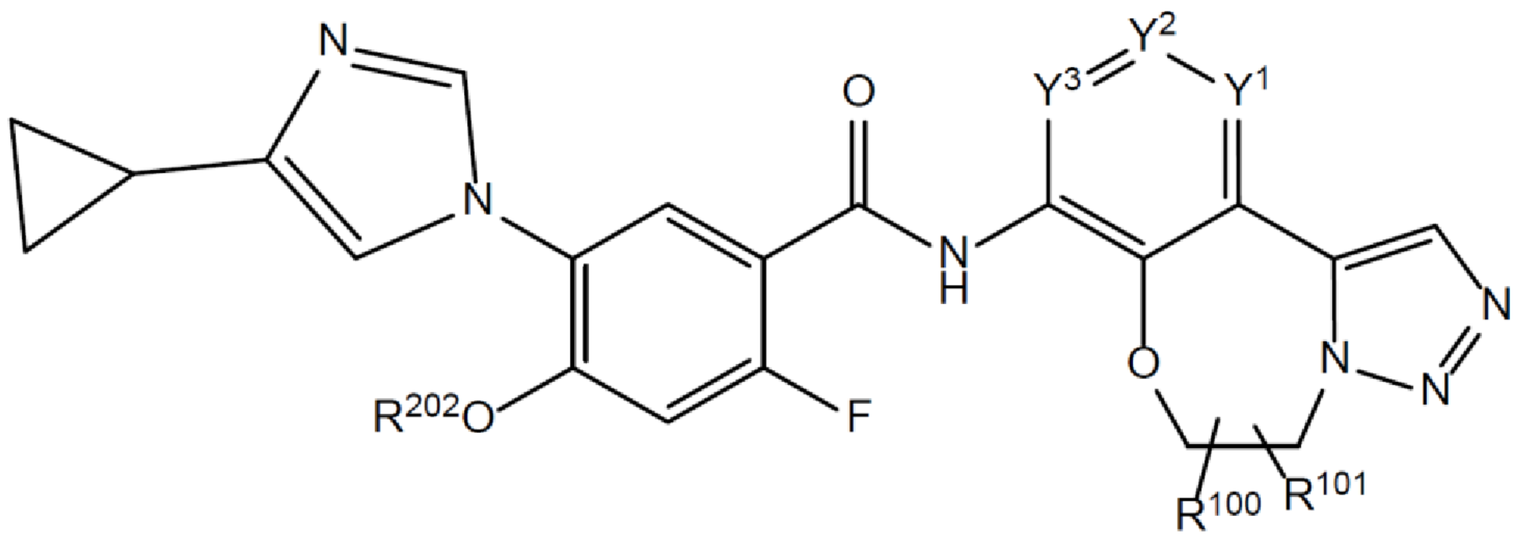
【0170】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4Q)、式(4R)、式(4S)或式(4T)：



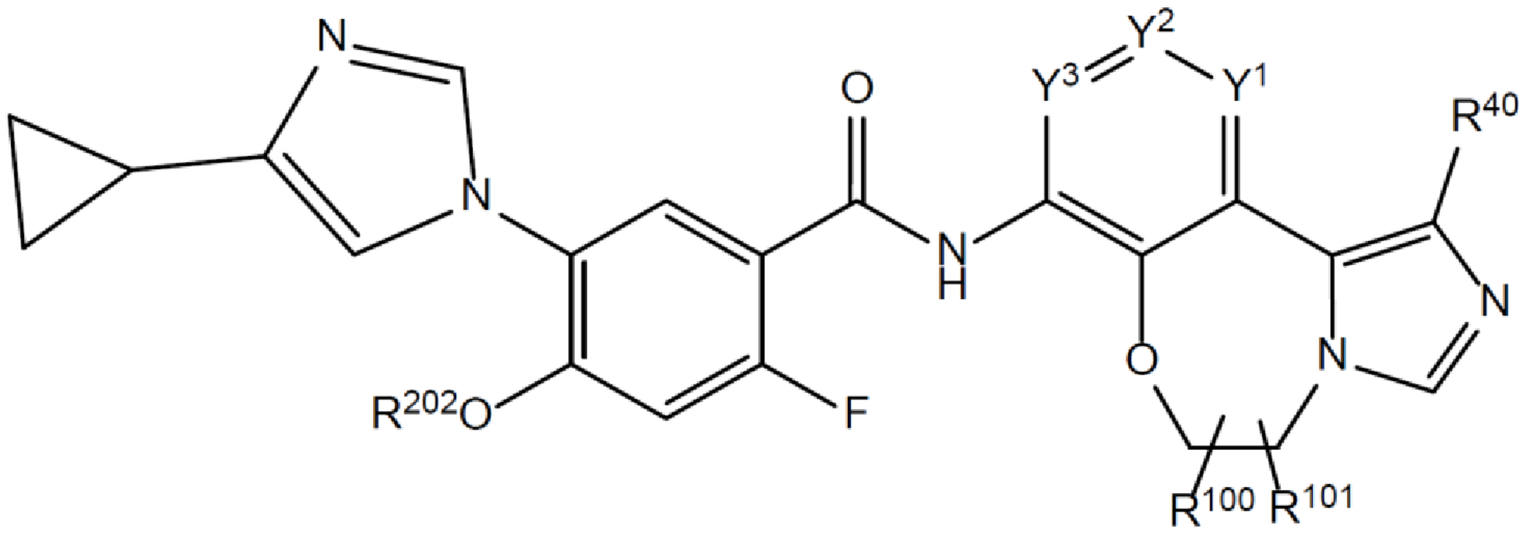
(4Q)



(4R)



(4S)



(4T)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

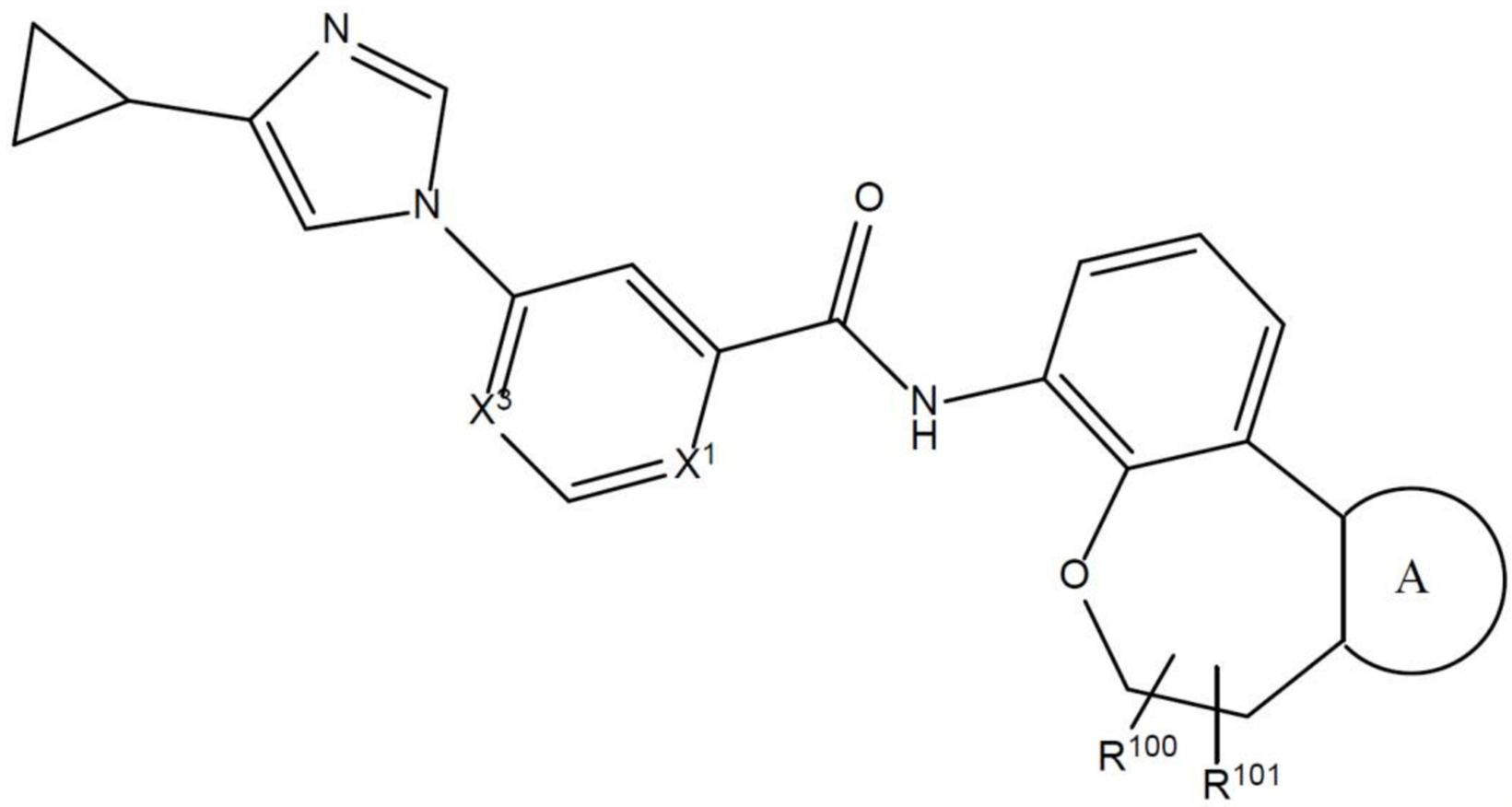
R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

R^{202}為C_1-C_6烷基。

【0171】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4Q)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4R)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4S)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4T)。

【0172】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(4U)：

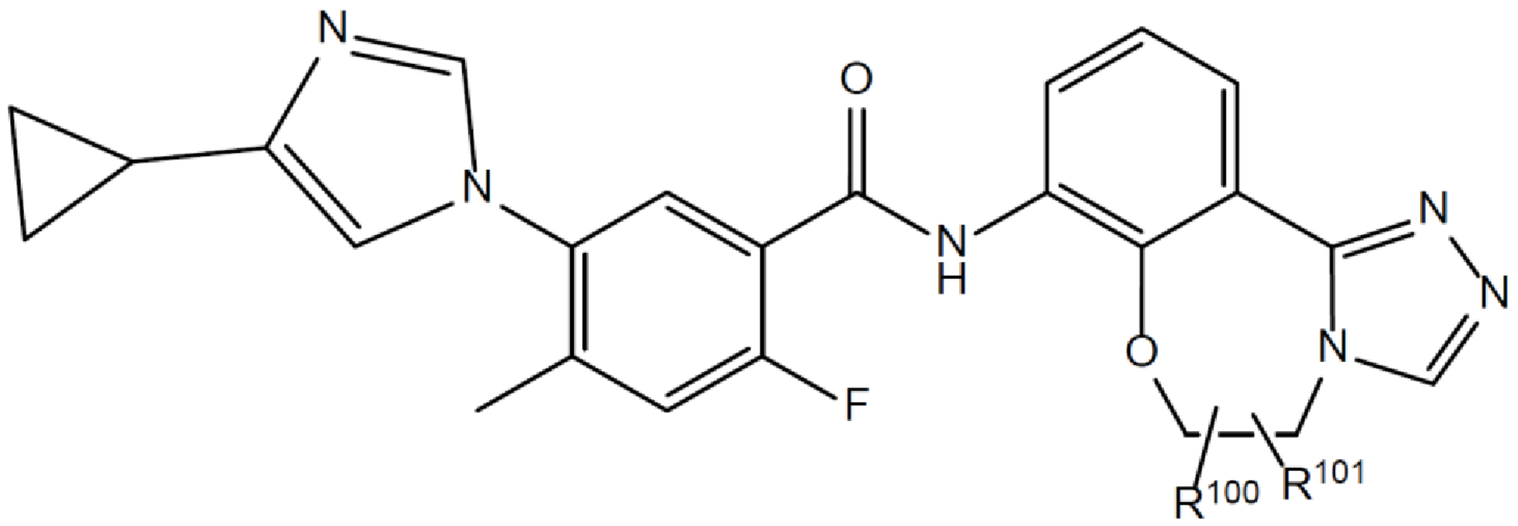


(4U)

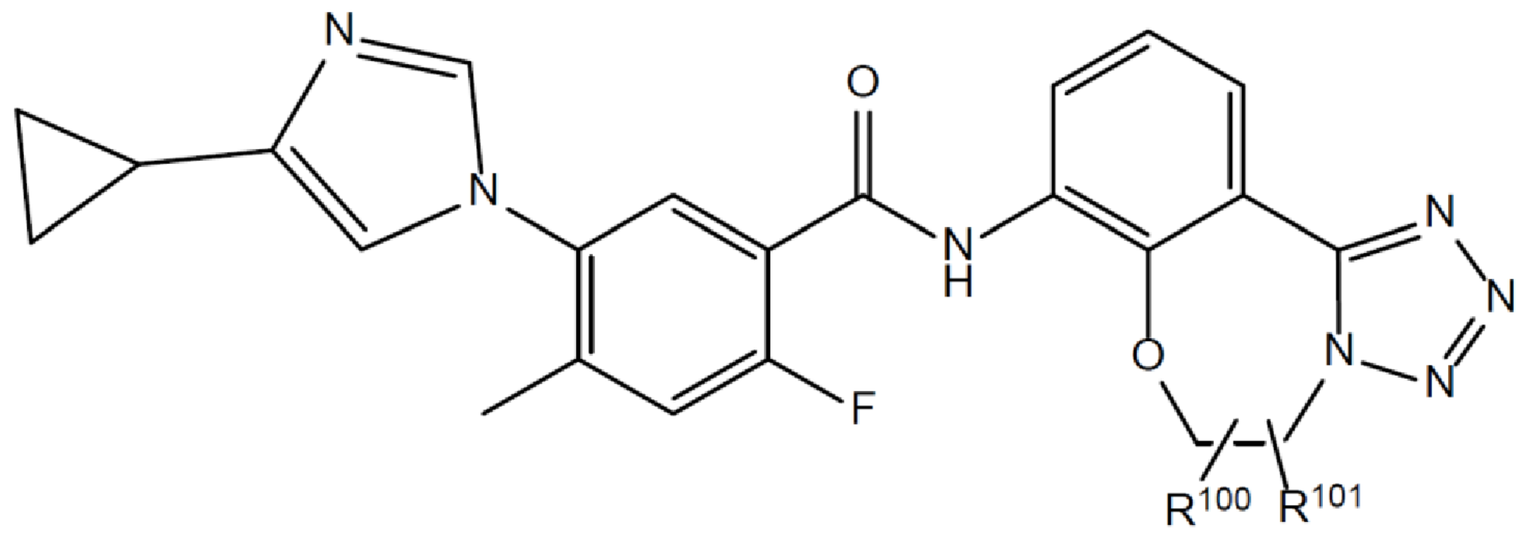
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中變數如本文所定義。

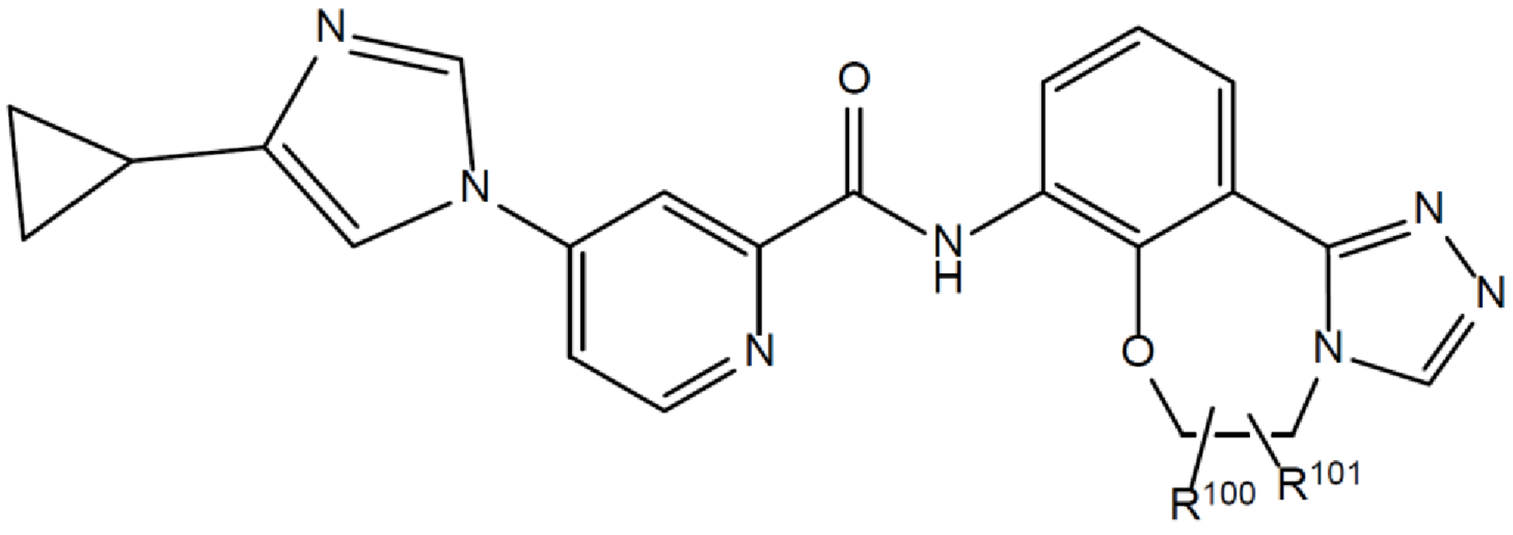
【0173】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5A)、式(5B)、式(5C)、式(5D)、式(5E)或式(5F)：



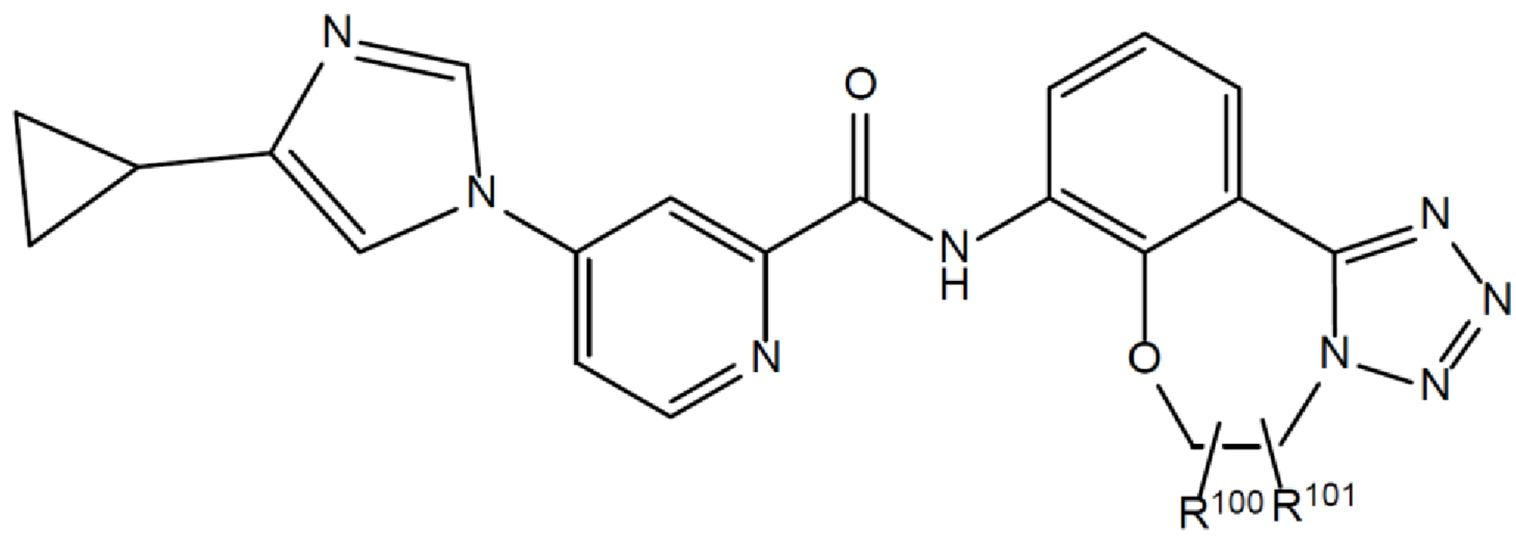
(5A)



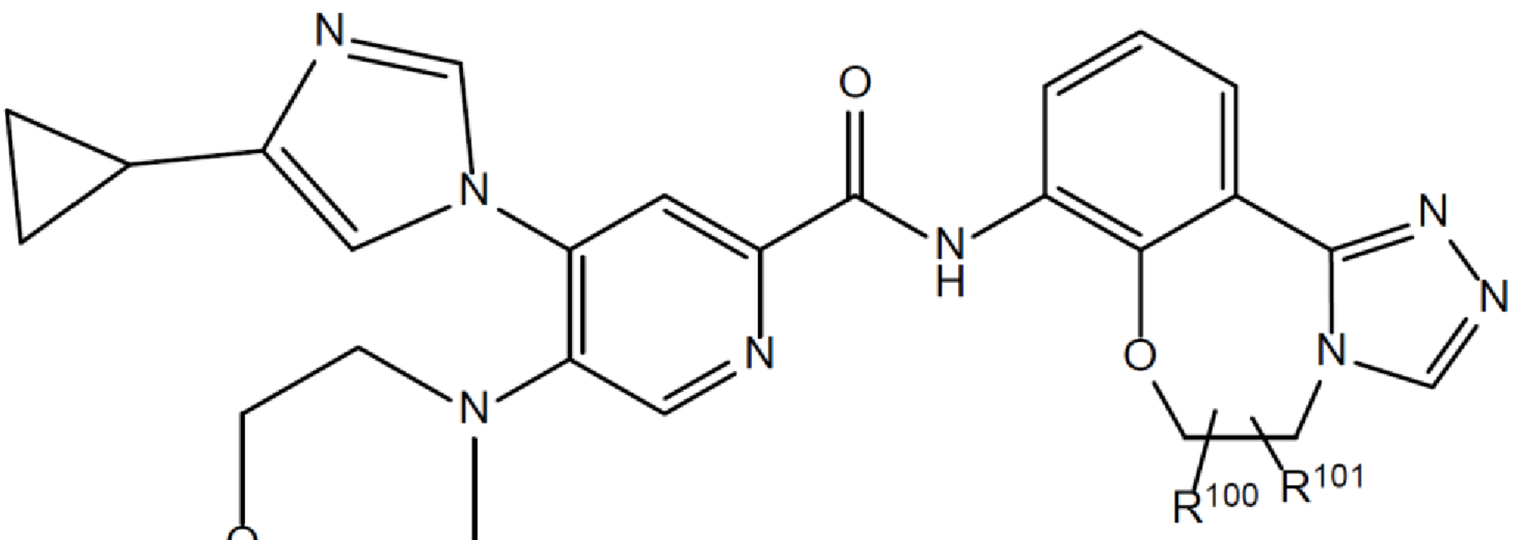
(5B)



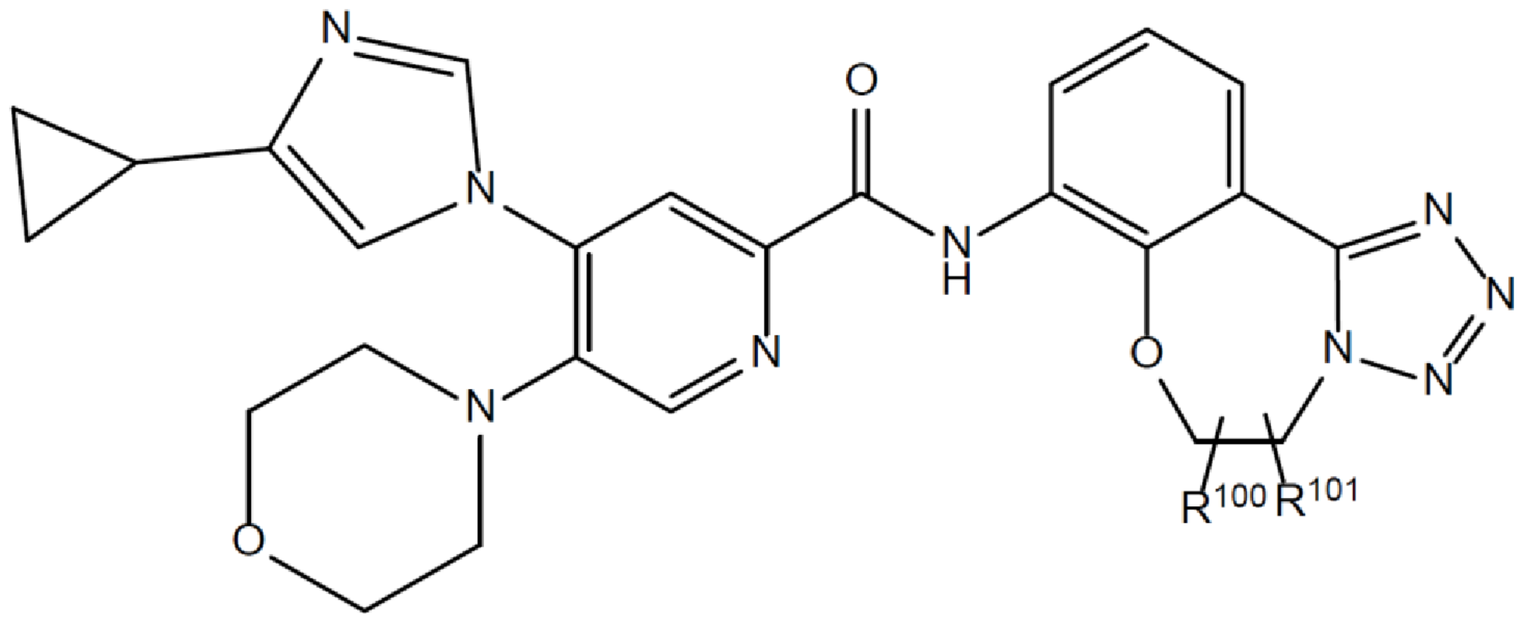
(5C)



(5D)



(5E)



(5F)

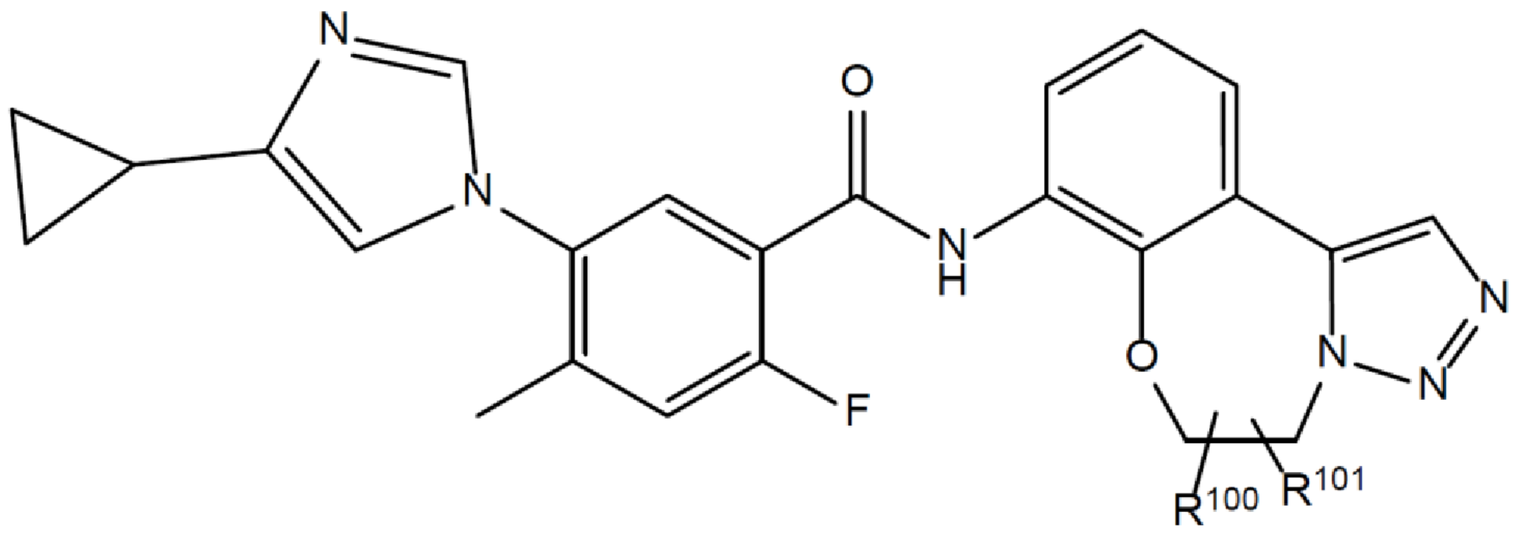
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基及視情況經取

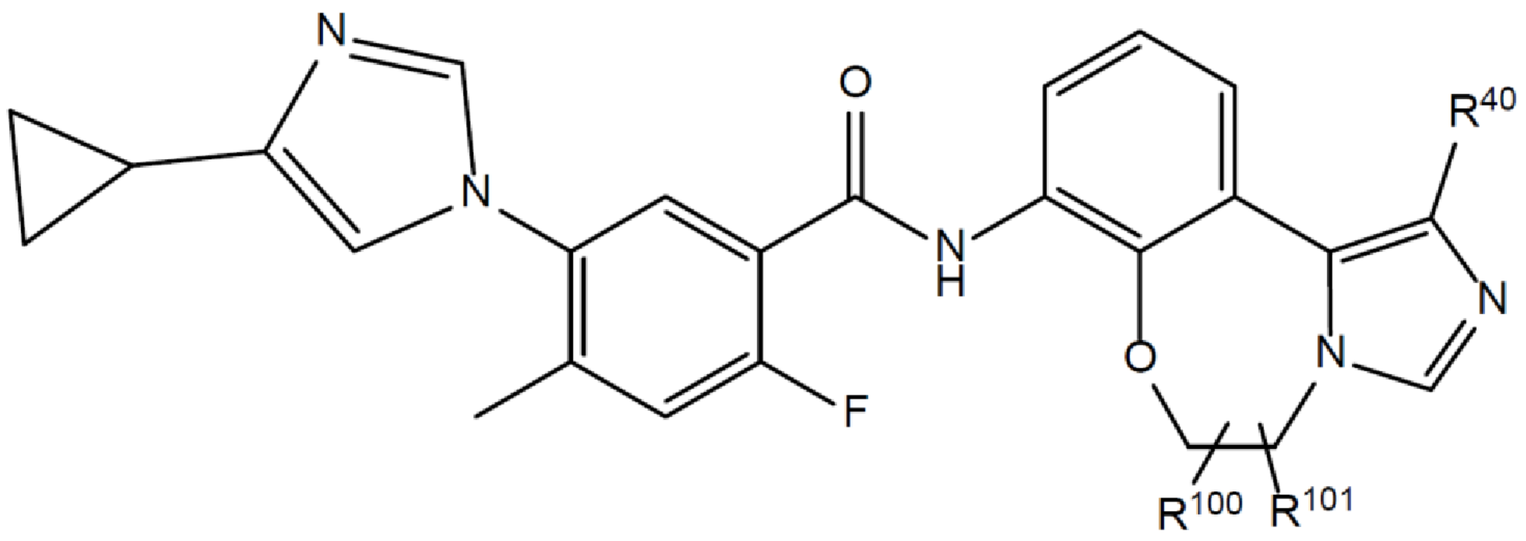
代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0174】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5A)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5B)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5C)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5D)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5E)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5F)。

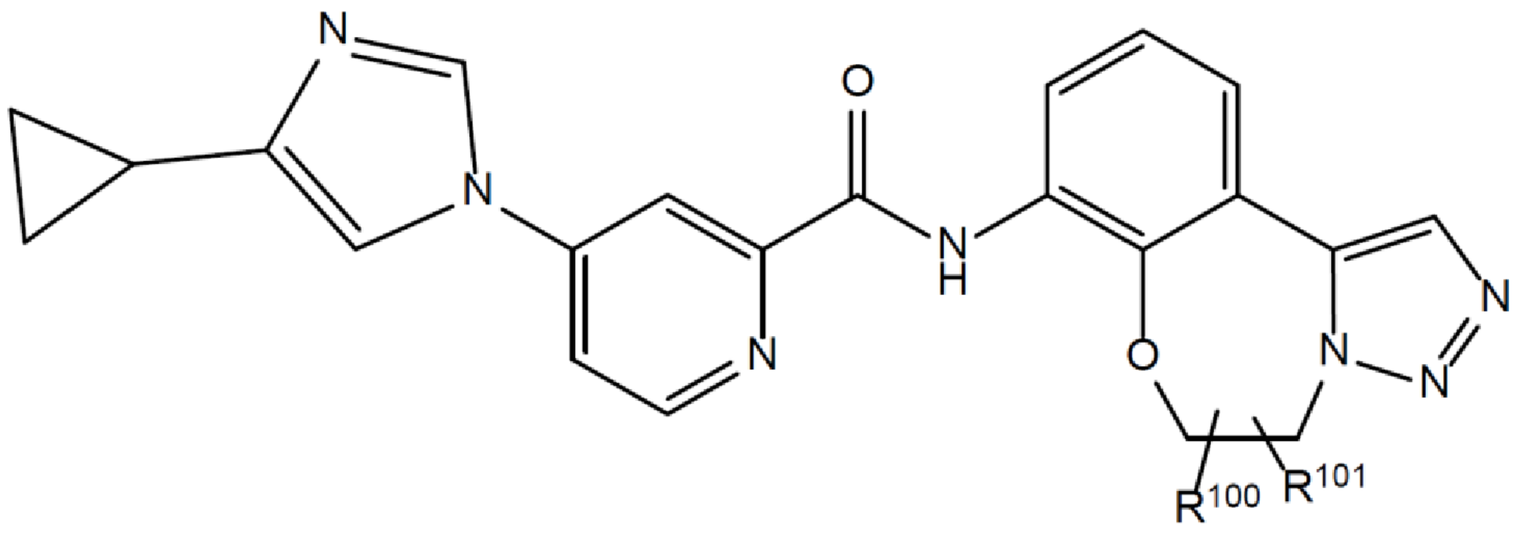
【0175】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5G)、式(5H)、式(5I)、式(5J)、式(5K)或式(5L)：



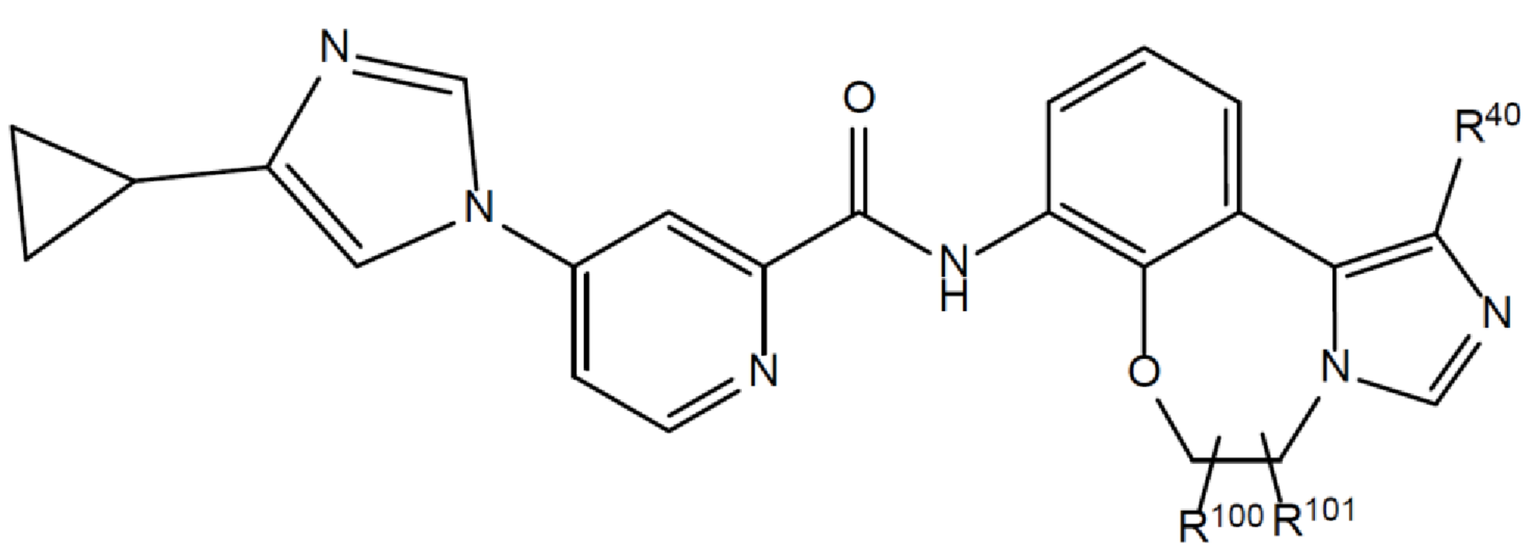
(5G)



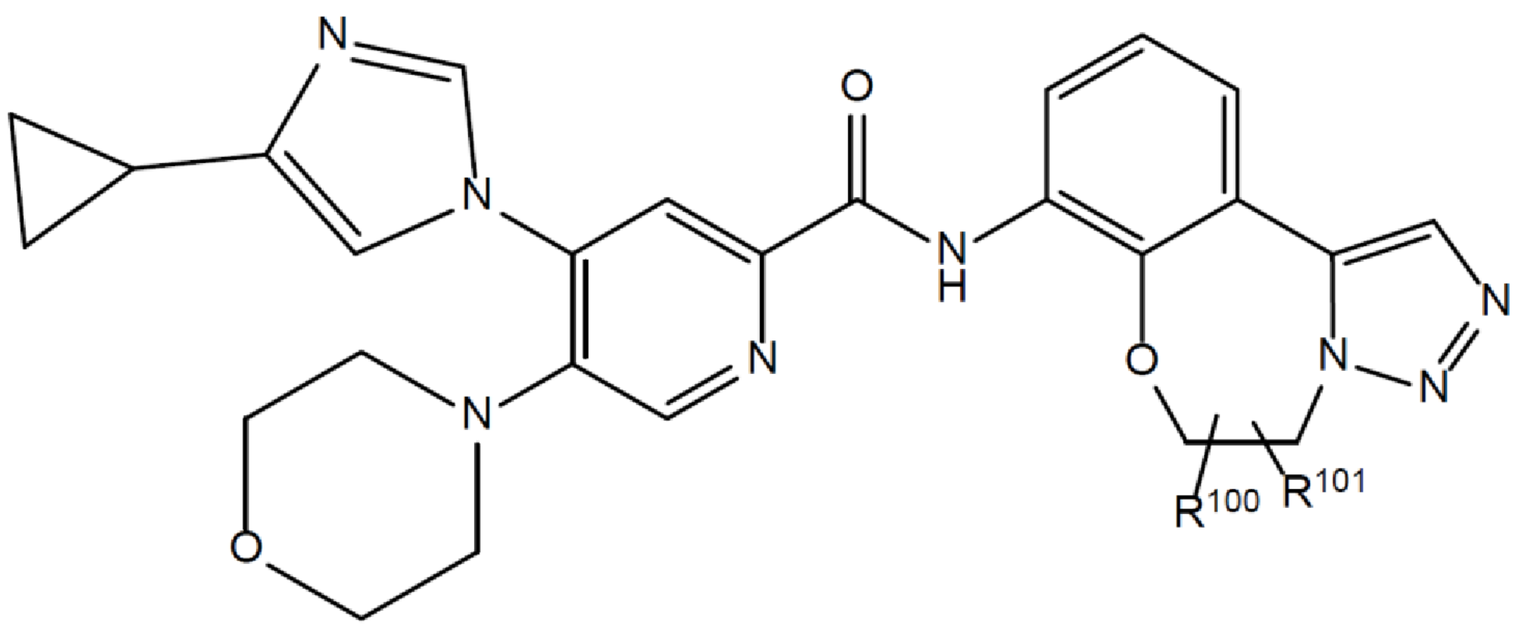
(5H)



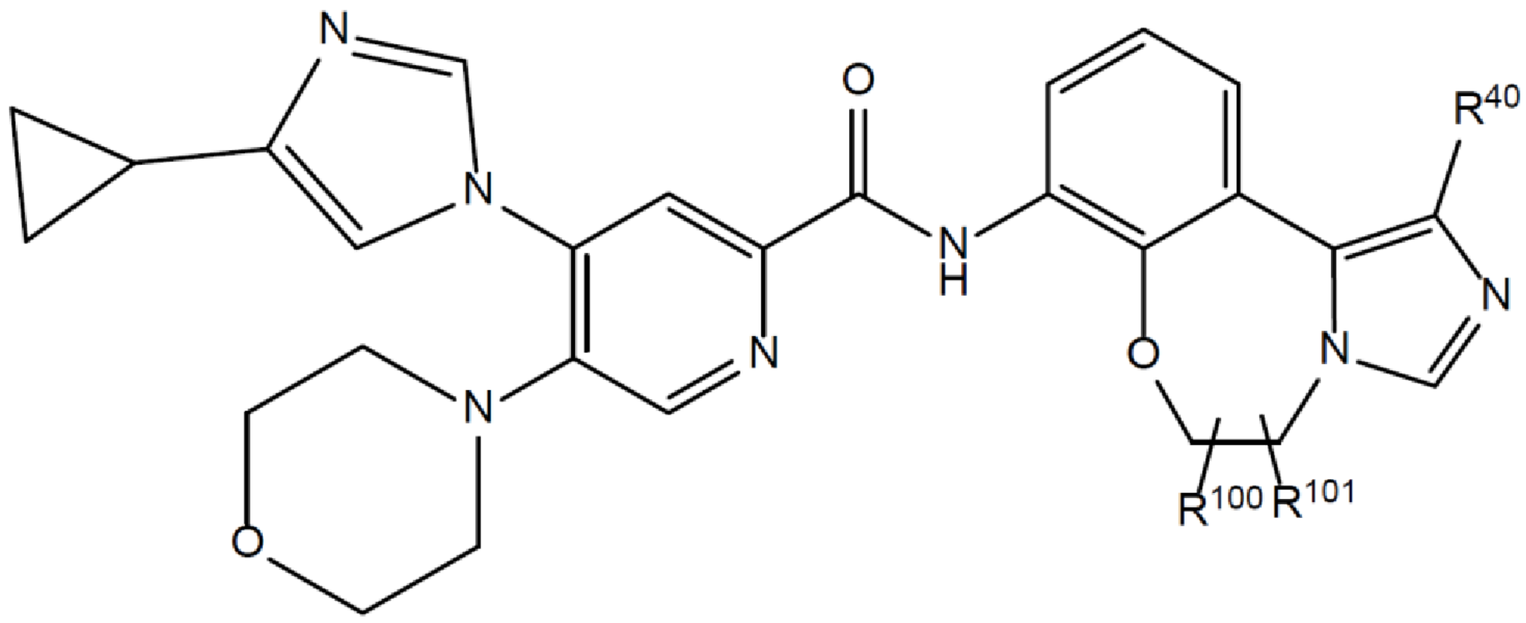
(5I)



(5J)



(5K)



(5L)

或其醫藥學上可接受之鹽，

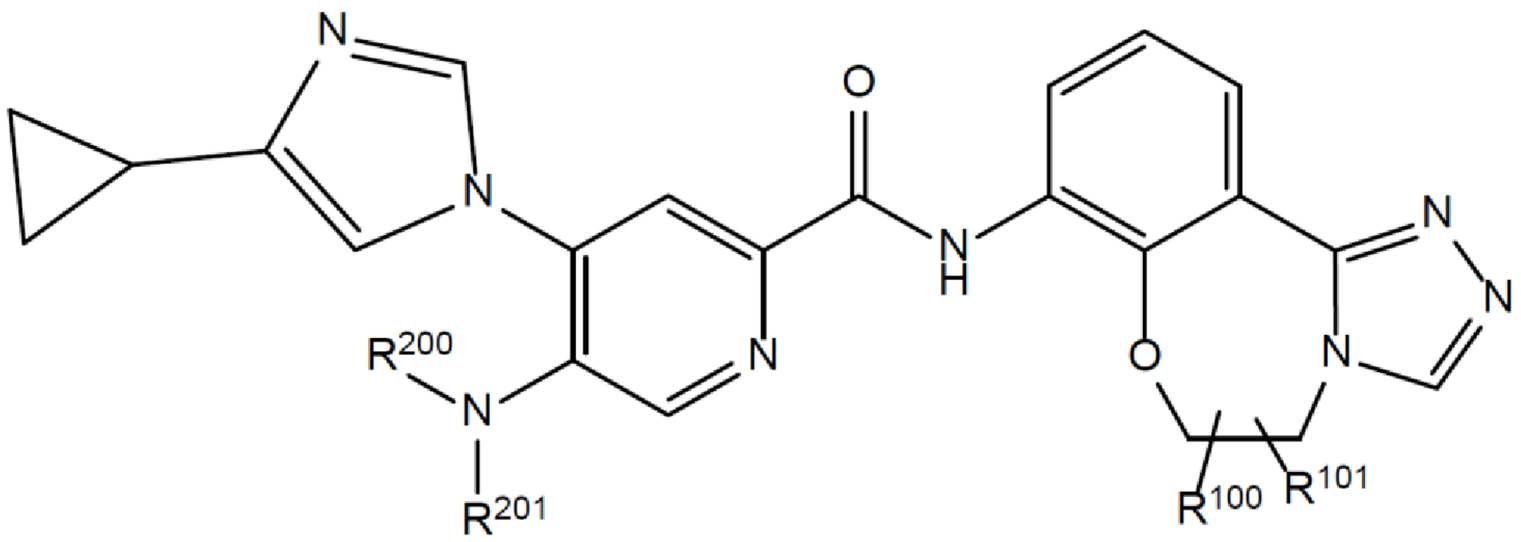
其中R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基及視情況經取

代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基；且

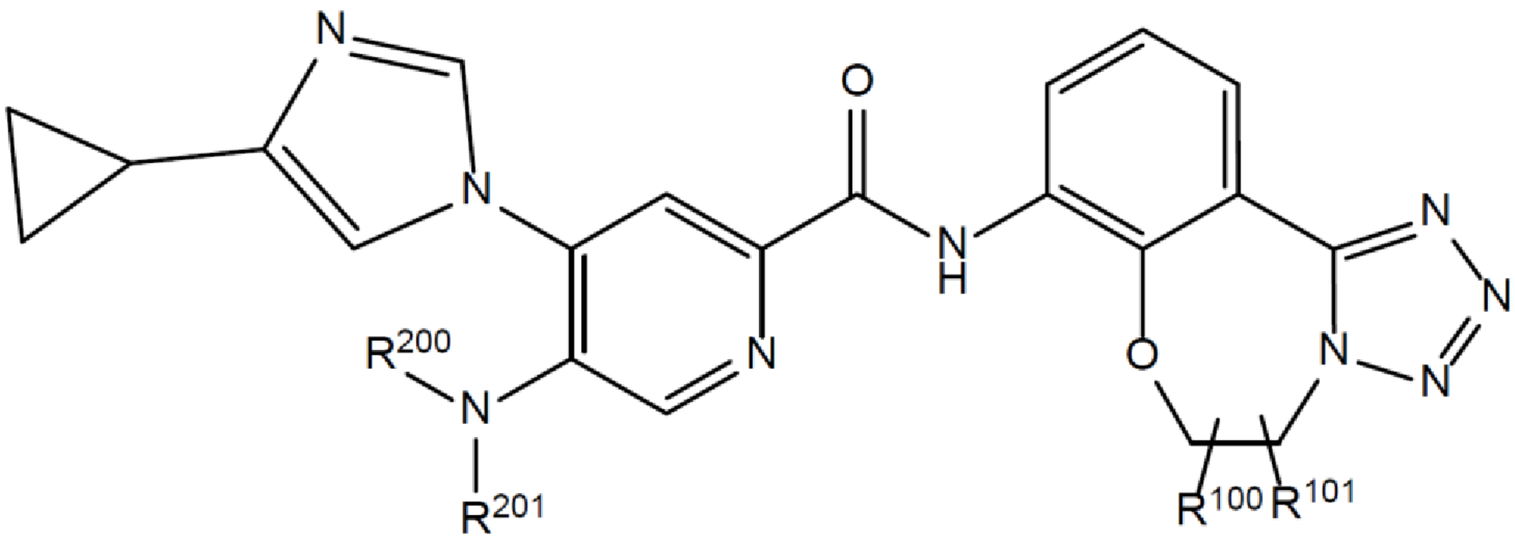
R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基。

【0176】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5G)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5H)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5I)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5J)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5K)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5L)。

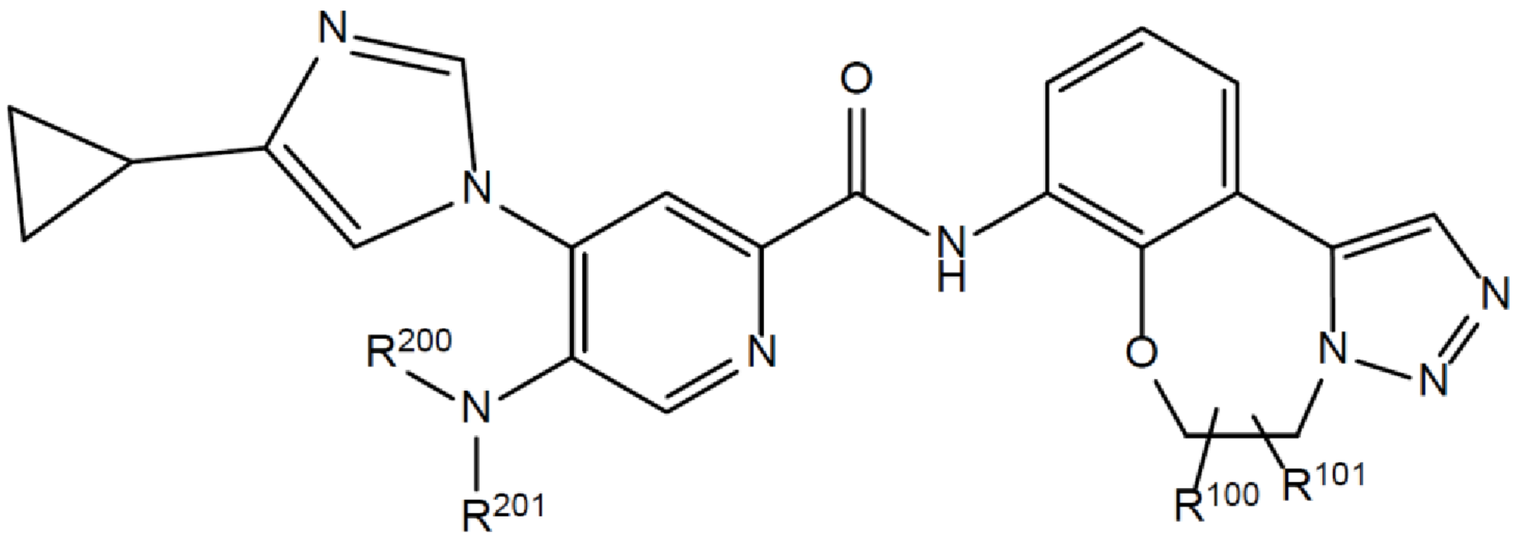
【0177】 在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5M)、式(5N)、式(5O)、式(5P)、式(5Q)、式(5R)、式(5S)或式(5T)：



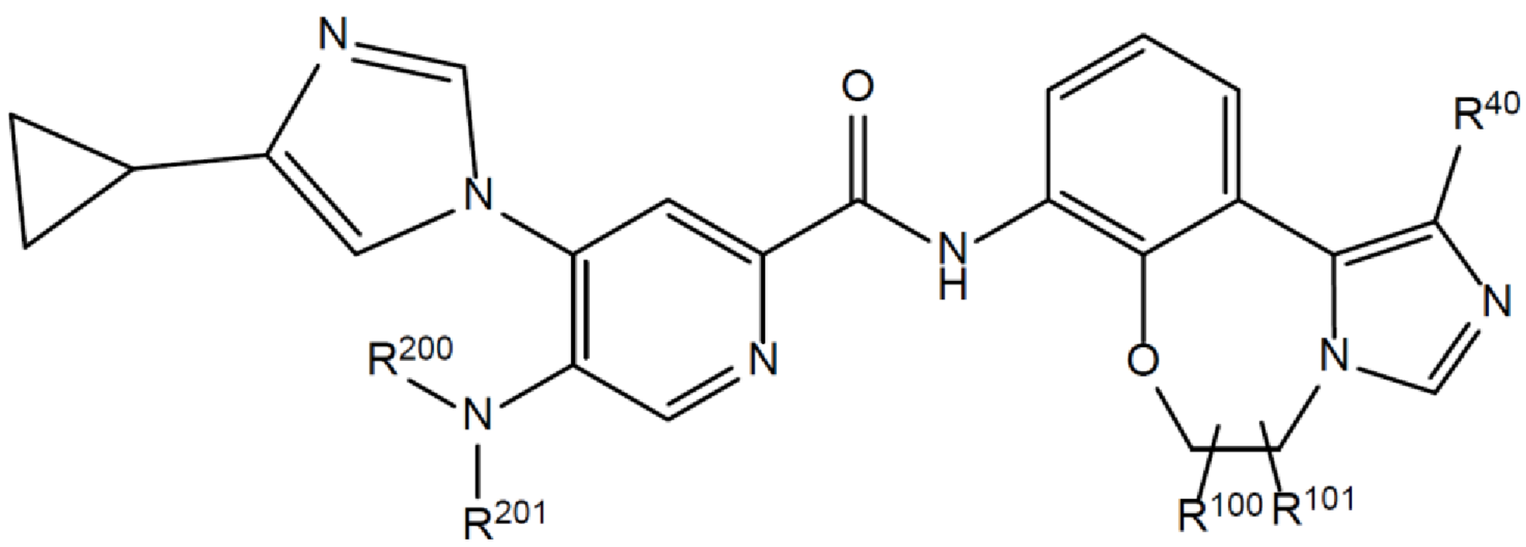
(5M)



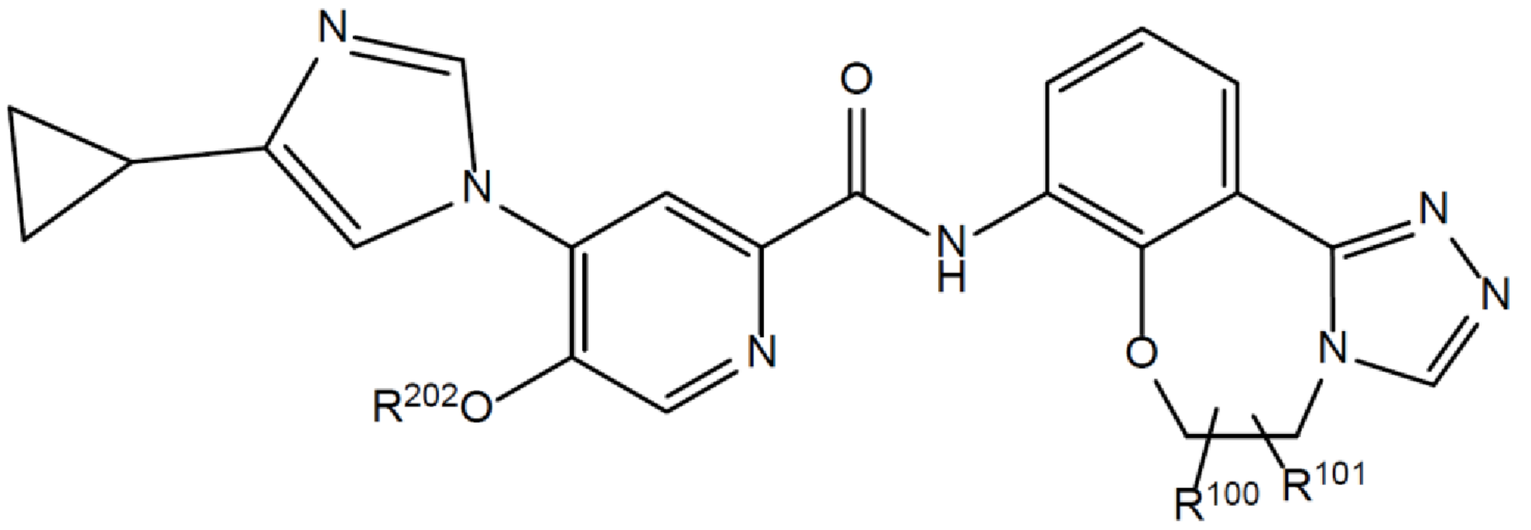
(5N)



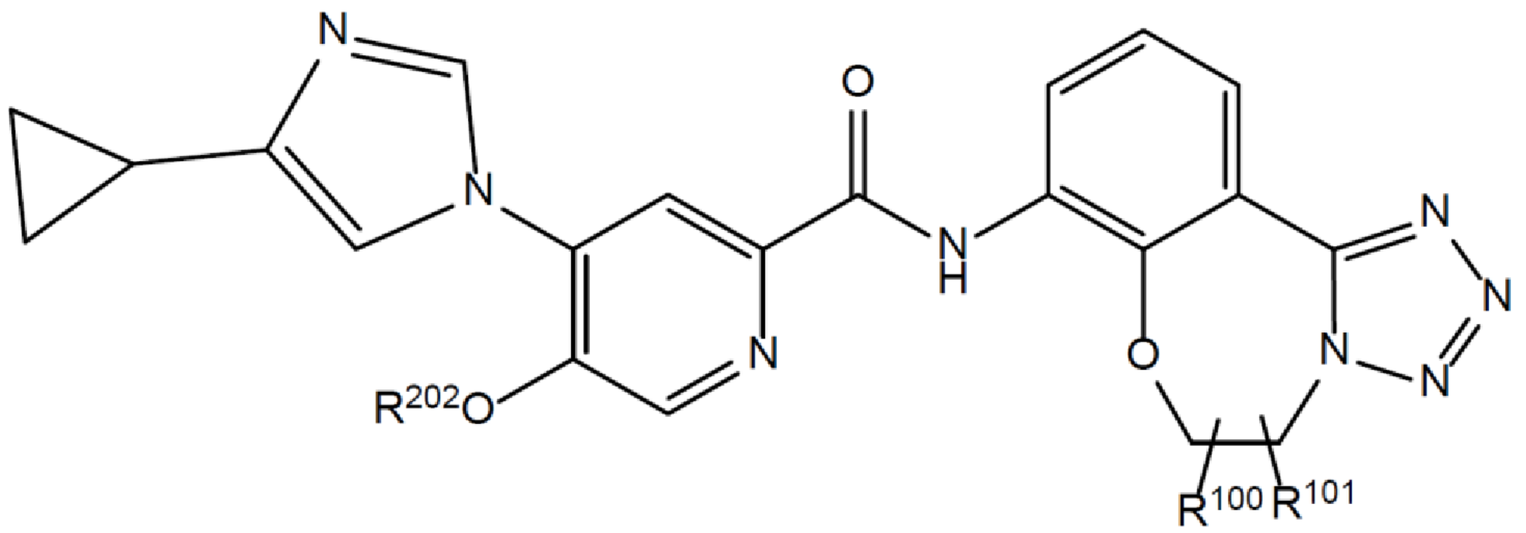
(5O)



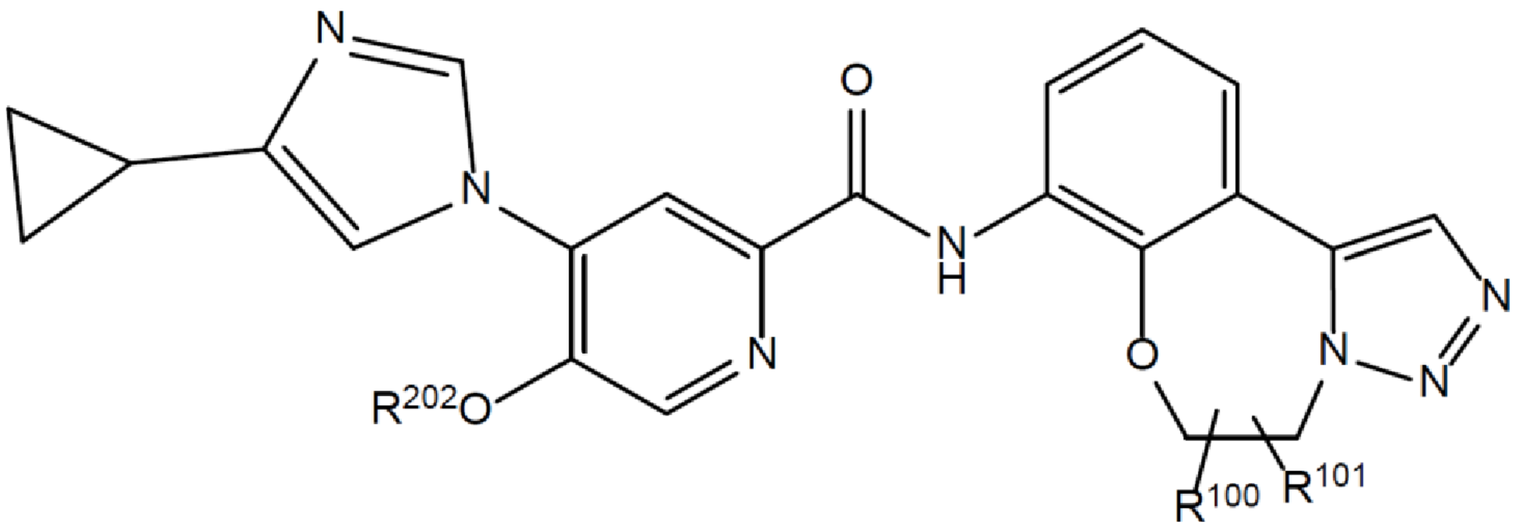
(5P)



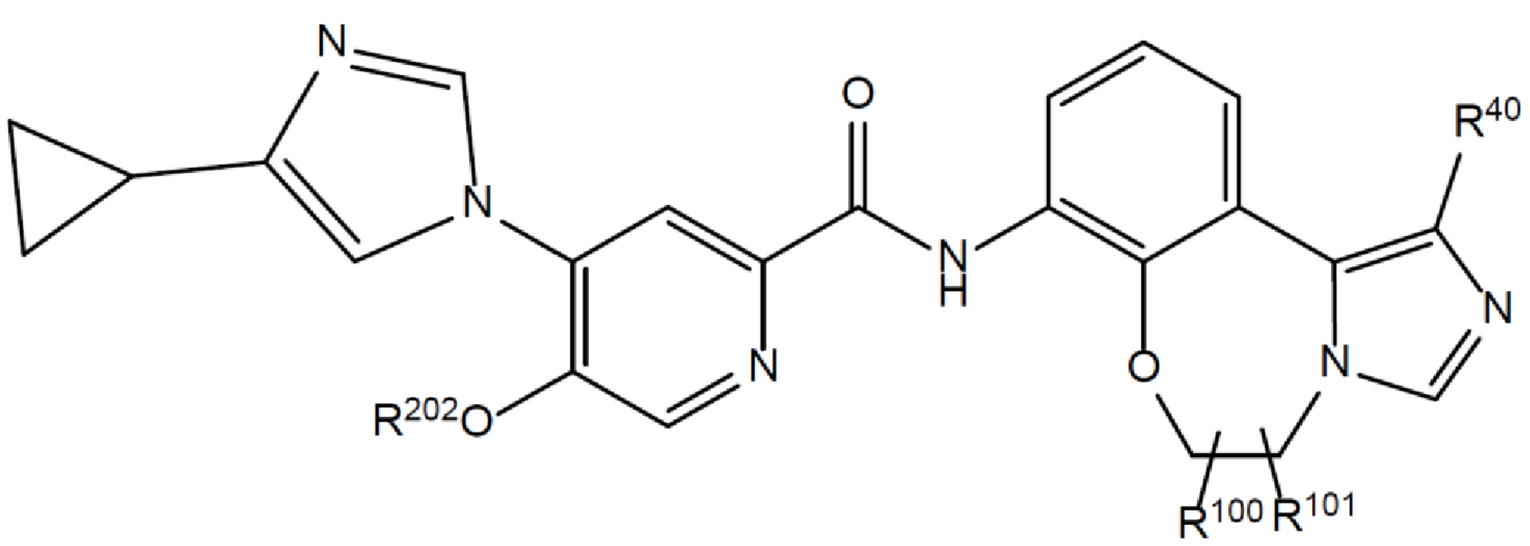
(5Q)



(5R)



(5S)



(5T)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基及視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基；

R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基；且

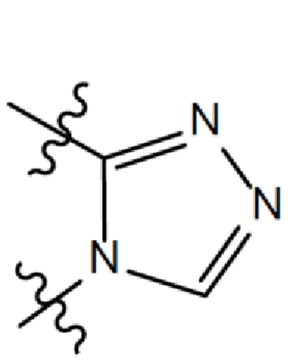
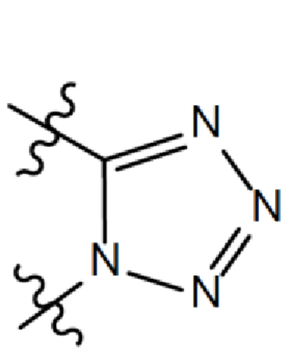
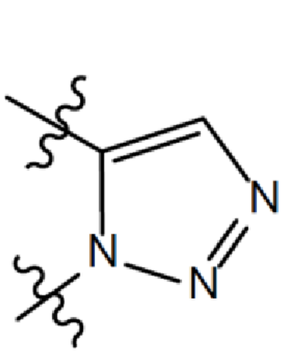
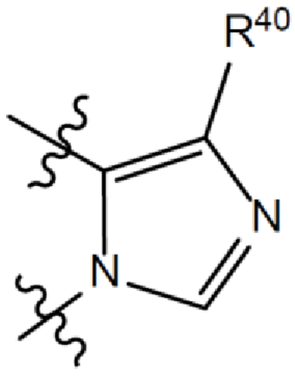
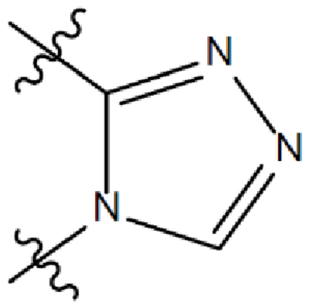
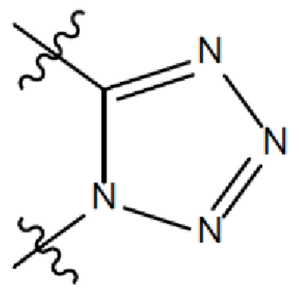
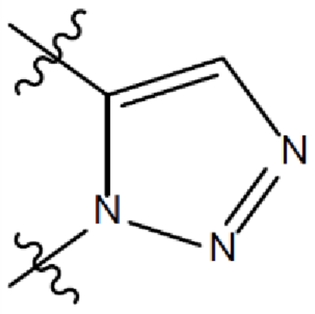
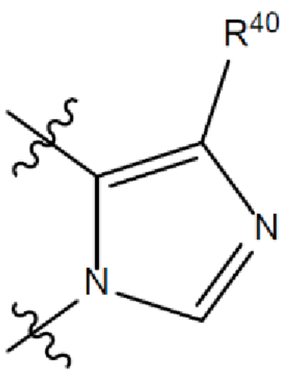
R^{200}及R^{201}獨立地為H或C_1-C_6烷基；或R^{200}及R^{201}與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之4員至7員雜環基；且

R^{202}為C_1-C_6烷基。

【0178】在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5M)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5N)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5O)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5P)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5Q)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5R)。在另一實施例中，所提供之化合物具有式(5S)。在另一實施例

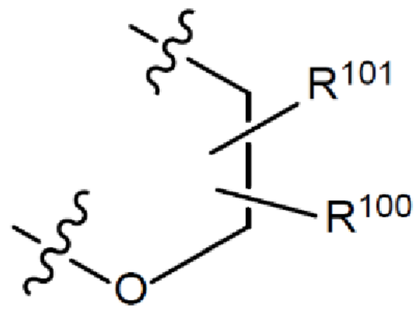
中，所提供之化合物具有式(5T)。

【0179】在另一實施例中，環A為三唑。在另一實施例中，環A為四唑。在另一實施例中，環A為視情況經取代之咪唑。在一些實施例中，環A為視情況經C_1-C_6烷基或鹵基取代之咪唑。在一些實施例中，環A選自由以下組成之群：


、

、

及

。在一些實施例中，環A為

。在一些實施例中，環A為

。在一些實施例中，環A為

。在一些實施例中，環A為

。

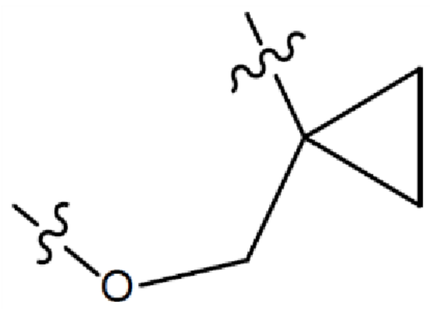
【0180】在另一實施例中，環B為苯基。在另一實施例中，環B為吡啶基。

【0181】在另一實施例中，L^1為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基。在另一實施例中，L^1為視情況經取代之C_2-C_6伸雜烷基。在一些實施例中，L^1為視情況經取代之C_3-C_6伸雜烷基。在另一實施例中，L^1為-Z^1-L^{10}-，其中Z^1及L^{10}如本文所定義。在另一實施例中，L^1為-O-L^{10}-，其中L^{10}如本文所定義。在另一實施例中，L^1為：



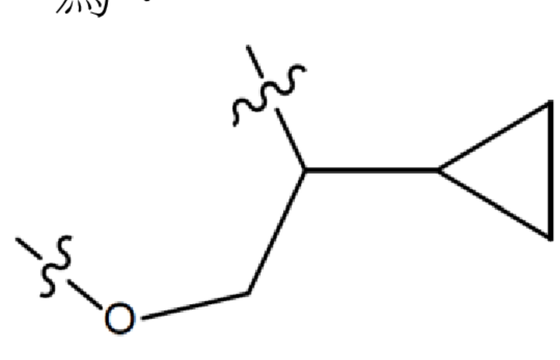
其中R^{100}及R^{101}如本文所定義。

【0182】在另一實施例中，-L^1-為：-O-CH_2-CH_2-。在另一實施例中，-L^1-為：-O-CH_2-CH(Me)-。在另一實施例中，-L^1-為：-O-CH_2-$C(Me)_2$-。在另一實施例中，-L^1-為：-O-CH(Me)-CH_2-。在另一實施例中，-L^1-為：-O-CH_2-$CH(CH_2OH)$-。在另一實施例中，-L^1-為-O-CH_2-$CH(CH_2F)$-。在另一實施例中，-L^1-為：



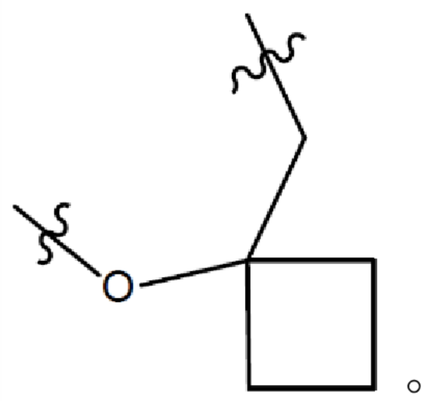
。

在另一實施例中，-L^1-為：



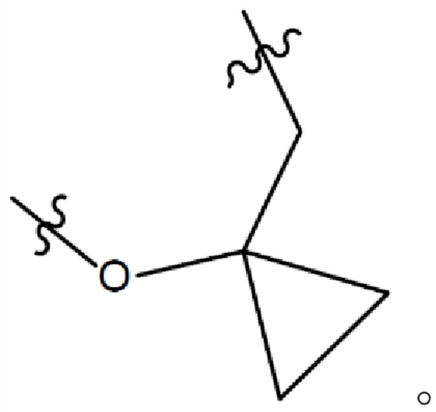
。

在另一實施例中，-L^1-為：



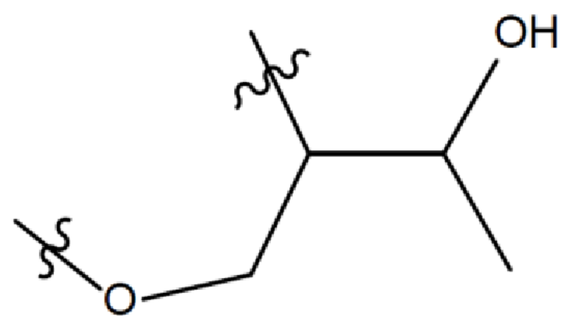
。

在另一實施例中，-L^1-為：



。

在另一實施例中，-L^1-為：



。

【0183】在另一實施例中，L^2為-CO-NH-。在另一實施例中，L^2為-NH-CO-。在另一實施例中，L^2為-SO_2-NH-。在另一實施例中，L^2為-NH-SO_2-。

【0184】在另一實施例中，X^1為視情況經取代之-CH=。在另一實施例中，X^1為-CH=。在另一實施例中，X^1為經取代之-CH=。在另一實施例中，X^1為CR^3，其中R^3如本文所定義。在另一實施例中，X^1為CR^2，其中R^2如本文所定義。在一些實施例中，X^1為C-F。在另一實施例中，X^1為N。

【0185】在另一實施例中，X^2為視情況經取代之-CH=。在另一實施例中，X^2為-CH=。在另一實施例中，X^2為經取代之-CH=。在另一實施例中，X^2為CR^3，其中R^3如本文所定義。在另一實施例中，X^2為CR^2，其中R^2如本文所定義。在另一實施例中，X^2為N。

【0186】在另一實施例中，X^3為視情況經取代之-CH=。在另一實施例中，X^3為-CH=。在另一實施例中，X^3為經取代之-CH=。在另一實施例中，X^3為CR^3，其中R^3如本文所定義。在另一實施例中，X^3為CR^2，其中R^2如本文所定義。在另一實施例中，X^3為N。

【0187】在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為C-F，且X^3為C-Me。在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為C-F，且X^3為C-H。在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為-N=，且X^3為C-H。在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為C-Me。在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為C-嗎啉基，

較佳C-嗎啉-1-基。在另一實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為C-(視情況經取代之4員至7員雜環基)。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為視情況經取代之C-嗎啉基、C-哌嗪基、C-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基)、C-吡咯啶基或C-氮雜環丁烷基。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為C-嗎啉基、C-哌嗪基、C-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基)、C-吡咯啶基或C-氮雜環丁烷基，其中每一者之雜環基視情況經1至2個獨立地選自由C_1-C_6烷基及羥基組成之群之取代基取代。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為-N(C_1-C_6烷基)$_2$。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為-N(CH_3)$_2$。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為-O(C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，X^2為C-H，X^1為N，且X^3為-OCH(CH_3)$_2$。

【0188】 在一些實施例中，R^1為C_3-C_8環烷基、6員芳基、5員至6員雜芳基或4員至6員雜環基，其各自視情況經1至2個C_1-C_6烷基或經一個C_3-C_6環烷基取代，該C_3-C_6環烷基視情況經1至2個選自由C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基組成之群之取代基取代；-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$。

【0189】 在另一實施例中，R^1為視情況經取代之環烷基，較佳C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，C_3-C_8環烷基未經取代。在另一實施例中，C_3-C_8環烷基經C_3-C_6環烷基取代。在另一實施例中，C_3-C_8環烷基經C_3-C_6環烷基取代，該C_3-C_6環烷基經一或多個、較佳1至2個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基之取代基取代。

【0190】 在另一實施例中，R^1為視情況經取代之芳基。在另一實施例中，芳基未經取代。在另一實施例中，芳基經C_3-C_6環烷基取代。在另一實施例中，芳基經C_3-C_6環烷基取代，該環烷基經一或多個、較佳1至2

個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基之取代基取代。在另一實施例中，芳基為6員芳基。

【0191】 在另一實施例中，R^1為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中，雜芳基未經取代。在另一實施例中，雜芳基經C_3-C_6環烷基取代。在另一實施例中，雜芳基經C_1-C_6烷基取代。在另一實施例中，雜芳基經甲基取代。在另一實施例中，雜芳基經C_3-C_6環烷基取代，該環烷基經一或多個、較佳1至2個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基之取代基取代。在另一實施例中，雜芳基為5員至6員雜芳基。

【0192】 在另一實施例中，R^1為視情況經取代之雜環基。在另一實施例中，雜環基未經取代。在另一實施例中，雜環基經C_3-C_6環烷基取代。在另一實施例中，雜環基經C_3-C_6環烷基取代，該環烷基經一或多個、較佳1至2個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基之取代基取代。在另一實施例中，雜環基為4員至6員雜環。

【0193】 在一些實施例中，環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一至五個選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基、環烷基烷基、6員芳基、芳基烷基、5員至6員雜芳基、雜芳基烷基、4員至6員雜環基、雜環基烷基、鹵基、側氧基、-NO_2、鹵烷基、鹵烷氧基、-CN、-O-R^3、-O-C(O)-R^3、-O-C(O)-N(R^3)(R^4)、-S-R^3、-N(R^3)(R^4)、-S(=O)-R^3、-S(=O)$_2R^3$、-S(=O)$_2$-N(R^3)(R^4)、-S(=O)$_2$-O-R^3、-N(R^3)-C(O)-R^4、-N(R^3)-C(O)-O-R^4、-N(R^3)-C(O)-N(R^3)(R^4)、-C(O)-R^3、-C(O)-O-R^3、-C(O)-N(R^3)(R^4)及-N(R^3)-S(=O)$_2$-R^4，其中取代基烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基進一步視情況經一至五個選自以下之取代基取代：鹵基、側氧基、-NO_2、烷基、鹵烷基、鹵烷

氧基、-N(R^3)(R^4)、-C(O)-R^3、-C(O)-O-R^3、-C(O)-N(R^3)(R^4)、-CN、-O-R^3、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，且R^3及R^4如本文所定義。

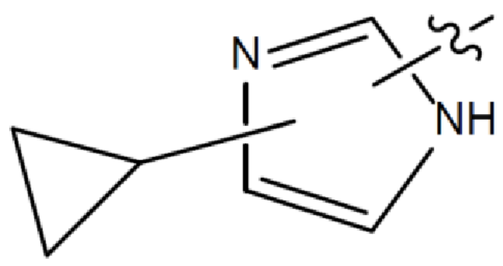
【0194】 如本文所使用，由兩個官能基構成之官能基，諸如且非限制，環烷基烷基係指經環烷基取代之烷基，或芳基烷基係指經芳基取代之烷基，及其類似者。

【0195】 在另一實施例中，R^1為5員至6員雜芳基，其中雜芳基視情況經選自以下之取代基取代：C_3-C_5環烷基，較佳環丙基；SO_2R^{10}，其中R^{10}視情況經C_1-C_6烷基取代；視情況經取代之胺基，較佳經單取代之胺基；或C_1-C_6烷基，其視情況經1至5個氟基、較佳1至3個氟基取代。

【0196】 在另一實施例中，R^1為苯基，其中苯基視情況經選自以下之取代基取代：C_3-C_5環烷基，較佳環丙基；SO_2R^{10}，其中R^{10}視情況經C_1-C_6烷基取代；視情況經取代之胺基，較佳經單取代之胺基；或C_1-C_6烷基，其視情況經1至5個氟基、較佳1至3個氟基取代。

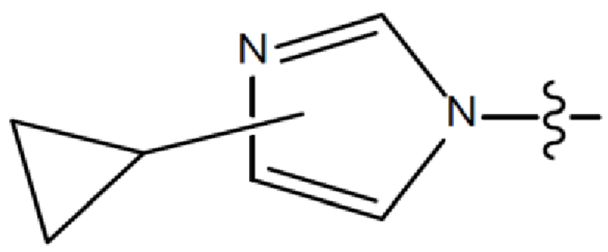
【0197】 在另一實施例中，R^1為4員至6員雜環基，其中雜環基視情況經選自以下之取代基取代：C_3-C_5環烷基，較佳環丙基；SO_2R^{10}，其中R^{10}視情況經C_1-C_6烷基取代；視情況經取代之胺基，較佳經單取代之胺基；或C_1-C_6烷基，其視情況經1至5個氟基、較佳1至3個氟基取代。

【0198】 在一個實施例中，R^1為：



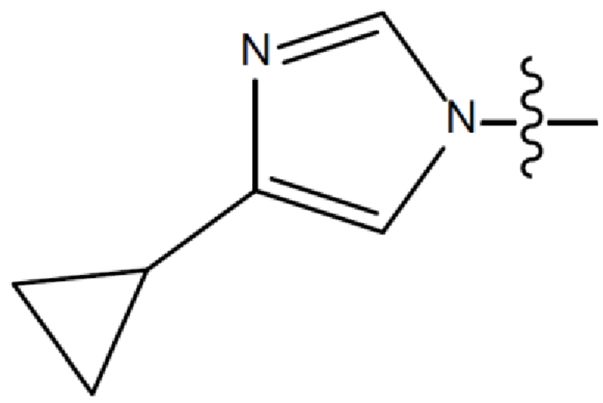
。

【0199】 在另一實施例中，R^1為：



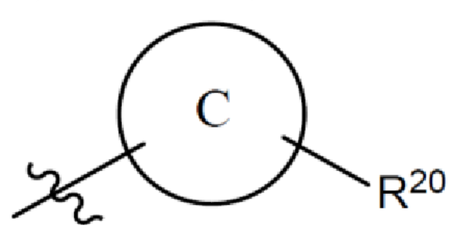
。

【0200】 在一個實施例中，R^1為：



。

【0201】 在一個實施例中，R^1為

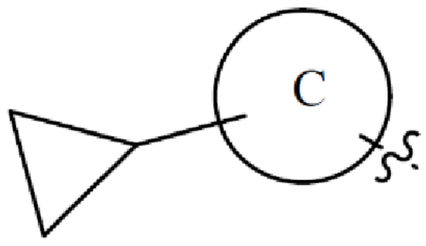


其中環C為5員至6員雜芳基，較佳5員雜芳基，或苯基；且R^{20}為C_3-C_5環烷基，較佳環丁基或環丙基，更佳環丙基；C_1-C_6烷基，較佳C_1-C_3烷基；或氫。

【0202】 在另一實施例中，環C為5員至6員雜芳基。在另一實施例中，環C為5員雜芳基。在另一實施例中，環C為吡啶基。在另一實施例中，環C為咪唑基。在另一實施例中，環C為苯基。

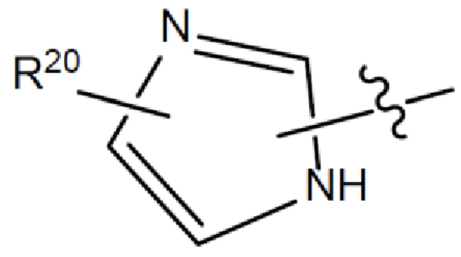
【0203】 在另一實施例中，R^{20}為C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{20}為環丁基。在另一實施例中，R^{20}為環丙基。在另一實施例中，R^{20}為C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{20}為C_1-C_3烷基。在另一實施例中，R^{20}為甲基。在另一實施例中，R^{20}為氫。

【0204】 在一個實施例中，R^1為



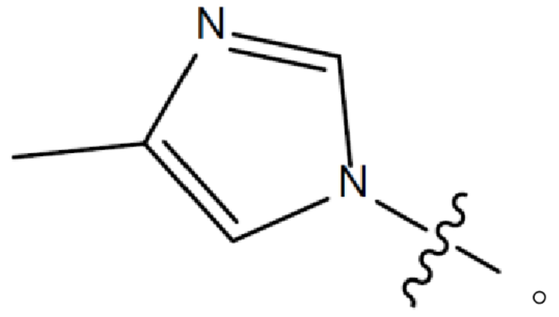
其中環C為5員至6員雜芳基，較佳5員雜芳基，或苯基。

【0205】 在一個實施例中，R^1為：



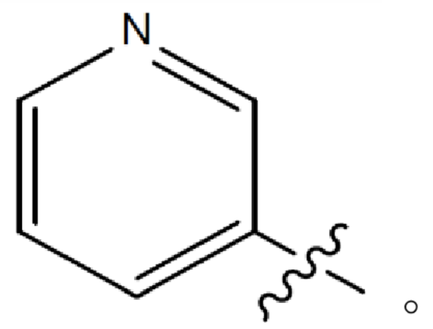
其中R^{20}為C_3-C_5環烷基。在一個實施例中，R^{20}為環丁基。在一個實施例中，R^{20}為環丙基。

【0206】 在一個實施例中，R^1為：



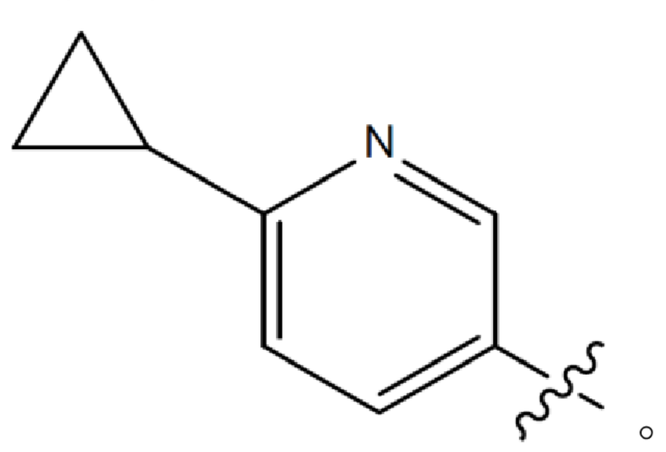
。

【0207】 在一個實施例中，R^1為：



。

【0208】 在一個實施例中，R^1為：



。

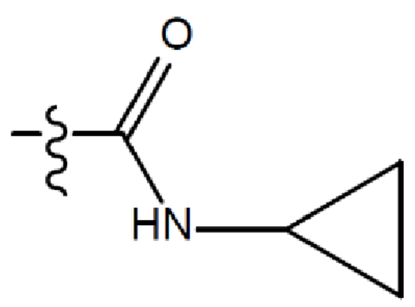
【0209】 在一個實施例中，R^1為-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$，其中R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基及視情況經取代之C_3-C_8環烷基，較佳視情況經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^1為-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$，其中R^{11}及R^{12}與其所連接之氮原子一起形成雜環，較佳4員至6員雜環。在一個實施例中，R^1為-$CONR^{11}R^{12}$。在另一實施例中，R^1為-$SO_2NR^{11}R^{12}$。

【0210】 在一個實施例中，R^{11}為氫。在另一實施例中，R^{11}為視情

況經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{11}為經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{11}為C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{11}為甲基。在另一實施例中，R^{11}為視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{11}為C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{11}為經取代之C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{11}為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{11}為C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{11}為經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{11}為環丙基。

【0211】在一個實施例中，R^{12}為氫。在另一實施例中，R^{12}為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{12}為經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{12}為C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{12}為甲基。在另一實施例中，R^{12}為視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{12}為C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{12}為經取代之C_3-C_8環烷基。在另一實施例中，R^{12}為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{12}為C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{12}為經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{12}為環丙基。

【0212】在一個實施例中，R^1為-$CONH_2$。在一個實施例中，R^1為CONHMe。在一個實施例中，R^1為$CONMe_2$。在一個實施例中，R^1為：



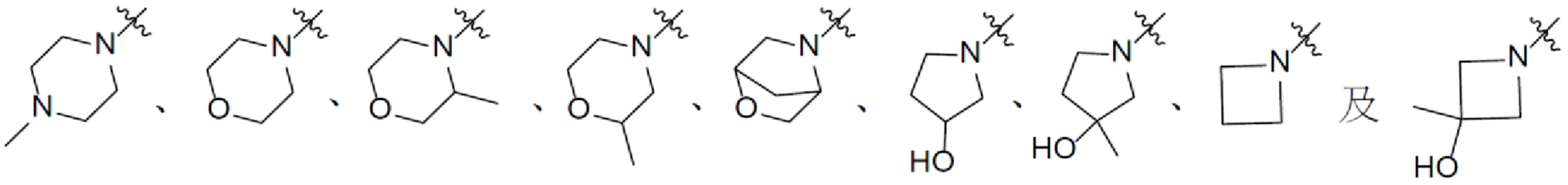
。

【0213】在一個實施例中，R^2為氫。在一個實施例中，R^2為視情況經取代之烷基，較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一個實施例中，R^2為視情況經取代之烷氧基，較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。在一個實施例中，R^2為視情況經取代之環烷基，較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基。

在一個實施例中，R^2為視情況經取代之芳基，較佳視情況經取代之6員芳基。在一個實施例中，R^2為視情況經取代之雜芳基，較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基。在一個實施例中，R^2為視情況經取代之雜環基，較佳視情況經取代之5員至10員雜環基。在某些實施例中，烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基視情況經一至五個選自以下之取代基取代：鹵基、側氧基、$-NO_2$、$-CF_3$、$-O-CF_3$、$-N(R^3)(R^4)$、$-C(O)-R^3$、$-C(O)-O-R^3$、$-C(O)-N(R^3)(R^4)$、-CN及$-O-R^3$。

【0214】在一些實施例中，R^2為氫；視情況經1至3個鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之C_1-C_6烷氧基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之5員至10員雜芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或$-N(R^3)(R^4)$取代之4員至10員雜環基；或鹵基。

【0215】在一些實施例中，R^2為視情況經取代之4員至7員雜環基。在一些實施例中，R^2為視情況經1至2個取代基取代之4員至7員雜環基，該等取代基選自由C_1-C_6烷基及羥基組成之群。在一些實施例中，R^2為視情況經1至2個取代基取代之4員至7員雜環基，該等取代基獨立地選自由C_1-C_3烷基及羥基組成之群。在一些實施例中，R^2為未經取代之4員至7員雜環基。在一些實施例中，R^2選自由以下組成之群：



。

【0216】在一個實施例中，R^2為鹵基。在一些實施例中，R^2為氟。在一個實施例中，R^2為-NO_2。在一個實施例中，R^2為鹵烷基。在一個實施例中，R^2為鹵烷氧基。在一個實施例中，R^2為-CN。在一個實施例中，R^2為-O-R^3。在一些實施例中，R^2為-O-R^3，其中R^3為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2為-O-R^3，其中R^3為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^2為-O-R^3，其中R^3為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^2為-O-R^3，其中R^3為異丙基。在一個實施例中，R^2為-S-R^3。在一個實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3及R^4獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3及R^4獨立地為H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3及R^4獨立地為H或甲基。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3及R^4均為H。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3及R^4均為甲基。在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)，其中R^3為H且R^4為甲基。在一個實施例中，R^2為-S(=O)-R^3。在一個實施例中，R^2為S(=O)$_2$$R^3$。在一個實施例中，$R^2$為-S(=O)$_2$-N($R^3$)($R^4$)。在一個實施例中，$R^2$為-S(=O)$_2$-O-$R^3$。在一個實施例中，$R^2$為-N($R^3$)-C(O)-$R^4$。在一個實施例中，$R^2$為-N($R^3$)-C(O)-O-$R^4$。在一個實施例中，$R^2$為-N($R^3$)-C(O)-N($R^3$)($R^4$)。在一個實施例中，$R^2$為-C(O)-$R^3$。在一個實施例中，$R^2$為-C(O)-O-$R^3$。在一個實施例中，$R^2$為-C(O)-N($R^3$)($R^4$)。在一個實施例中，$R^2$為-N($R^3$)-S(=O)$_2$-$R^4$。

【0217】R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之

烷基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之烷氧基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之環烷基、較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之芳基、較佳視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之雜芳基、較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之雜環基、較佳視情況經取代之5員至10員雜環基；或R^3及R^4與其所連接之氮或插入原子一起形成視情況經取代之雜環，較佳視情況經取代之4員至10員雜環。

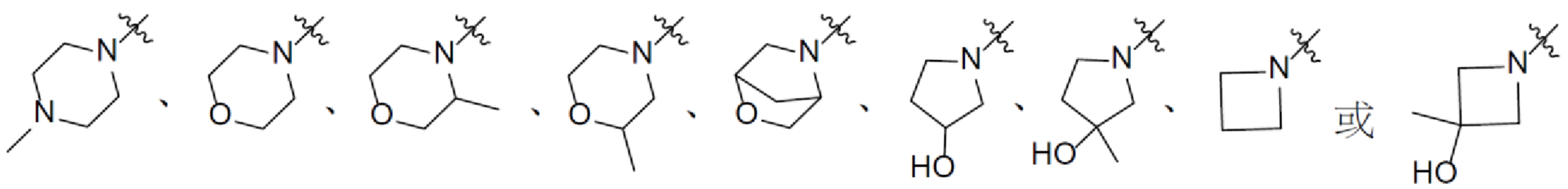
【0218】 在一些實施例中，R^3及R^4獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地為H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^3及R^4均為H。在一些實施例中，R^3及R^4中之一者為H，且另一者為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地均為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地為H、甲基或異丙基。

【0219】 在某些實施例中，烷基、C_1-C_6烷基、烷氧基、C_1-C_6烷氧基、環烷基、C_3-C_8環烷基、芳基、6員芳基、雜芳基、5員至10員雜芳基、雜環基、經取代之5員至10員雜環基中之每一者獨立地視情況經一至三個選自以下之取代基取代：鹵基、烷基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基醯胺、芳基醯胺、雜芳基醯胺、-CN、低碳數烷氧基、$-CF_3$、芳基及雜芳基。

【0220】 在一些實施例中，R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫；視情況經1至3個鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基或-CN取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基或-CN取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基

或-CN取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜芳基；或視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜環基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之氮或插入原子一起形成視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之4員至10員雜環。

【0221】在一些實施例中，R^2為-N(R^3)(R^4)。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地選自由H及C_1-C_6烷基組成之群。在一些實施例中，R^3為H，且R^4為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^3及R^4均為甲基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之氮原子一起形成視情況獨立地經1至2個C_1-C_6烷基或羥基取代之4員至7員雜環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之氮原子一起形成：



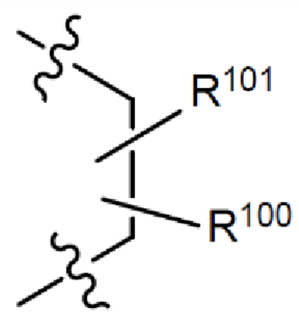
。

【0222】在另一實施例中，Y^1為CH。在另一實施例中，Y^1為N。在另一實施例中，Y^2為CH。在另一實施例中，Y^2為N。在另一實施例中，Y^3為CH。在另一實施例中，Y^3為N。在另一實施例中，Y^1、Y^2及Y^3為CH。在另一實施例中，Y^1、Y^2及Y^3中之一者為N。

【0223】在另一實施例中，Z^1為O。在另一實施例中，Z^1為$S(O)_n$。在另一實施例中，n為0。在另一實施例中，n為1。在另一實施例中，n為2。在另一實施例中，Z^1為NR^{15}。在另一實施例中，R^{15}為H或C_1-C_3烷基。在另一實施例中，R^{15}為C_1-C_3烷基。

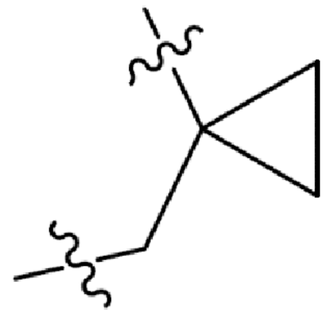
【0224】在另一實施例中，L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基。在另一實施例中，L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基。在另一實施例中，

L^{10}為：



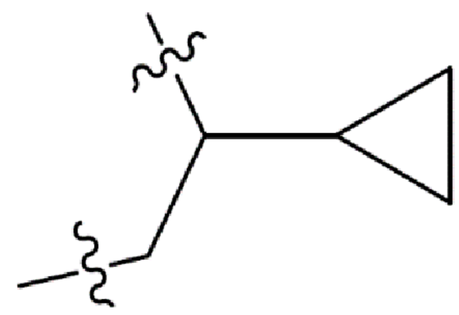
其中R^{100}及R^{101}如本文所定義。

【0225】在另一實施例中，-L^{10}-為-CH_2-CH_2-。在另一實施例中，-L^{10}-為-CH_2-CH(Me)-。在另一實施例中，-L^{10}-為-CH_2-$C(Me)_2$-。在另一實施例中，-L^{10}-為-CH(Me)-CH_2-。在另一實施例中，-L^{10}-為-CH_2-$CH(CH_2OH)$-。在另一實施例中，-L^{10}-為-CH_2-$CH(CH_2F)$-。在另一實施例中，-L^{10}-為：



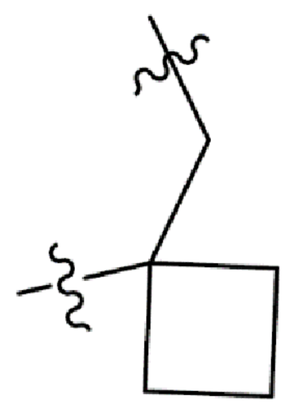
。

在另一實施例中，-L^{10}-為：



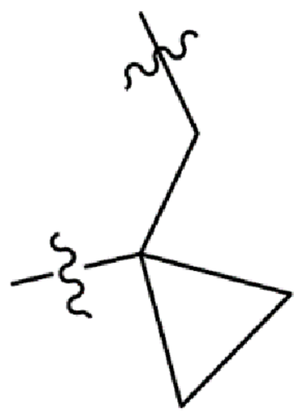
。

在另一實施例中，-L^{10}-為：



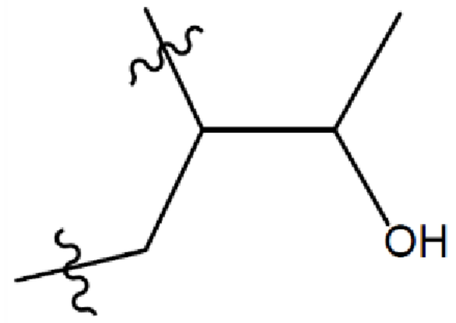
。

在另一實施例中，-L^{10}-為：



。

在另一實施例中，-L^{10}-為：



。

【0226】在另一實施例中，R^{100}為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{100}為鹵基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經取代之4員至5員雜環基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經取代之5員雜芳基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基。

【0227】在另一實施例中，R^{101}為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{101}為鹵基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經取代之4員至5員雜環基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經取代之5員雜芳基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基。

【0228】 在另一實施例中，R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成環丙基或環丁基。

【0229】 在另一實施例中，R^{100}為H。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經取代之C_1-C_3烷基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_3烷基，或為C_3-C_5環丙基。在另一實施例中，R^{100}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、鹵基或羥基取代之C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{100}為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^{100}為甲基。在一些實施例中，R^{100}為-CH(OH)-CH_3。

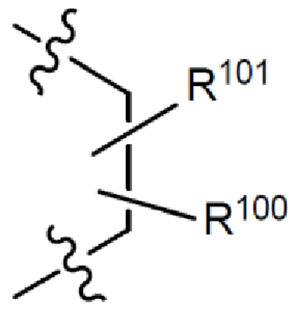
【0230】 在另一實施例中，R^{101}為H。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經取代之C_1-C_3烷基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_3烷基，或為C_3-C_5環丙基。在另一實施例中，R^{101}為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、鹵基或羥基取代之C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{101}為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^{101}為甲基。在一些實施例中，R^{101}為-CH(OH)-CH_3。

【0231】 在另一實施例中，R^{100}為H，且R^{101}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_3烷基，或為C_3-C_5環丙基。在另一實施例中，R^{100}為H，且R^{101}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_3烷基，或為視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基。在另一實施例中，各R^{100}及R^{101}獨立地為C_1-C_3烷基。在另一實施例中，R^{100}及R^{101}與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{100}

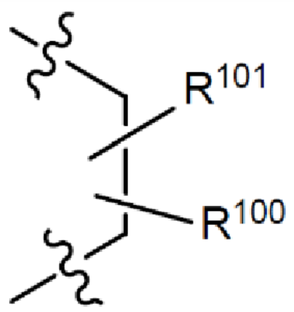
及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成環丙基或環丁基。

【0232】 在另一實施例中，R^{100}為H，且R^{101}為甲基、羥甲基、氟甲基或環丙基。在另一實施例中，各R^{100}及R^{101}獨立地為甲基或乙基。在另一實施例中，R^{100}及R^{101}與其所連接之碳原子一起形成環丙基。在另一實施例中，R^{100}及R^{101}與其所連接之碳原子一起形成環丁基。

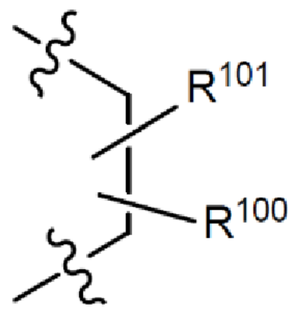
【0233】 在另一實施例中，



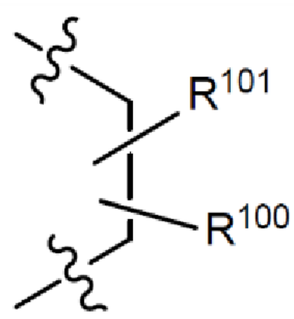
為-CH_2-CH_2-。在另一實施例中，



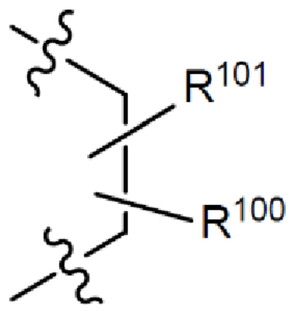
為：-CH_2-CH(Me)-。在另一實施例中，



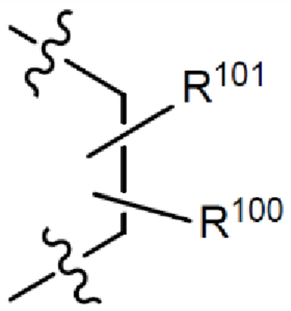
為：-CH_2-$C(Me)_2$-。在另一實施例中，



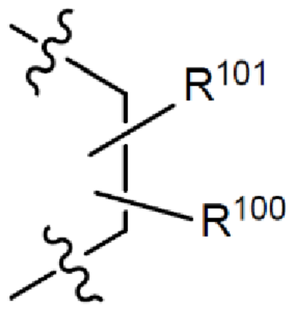
為：-CH(Me)-CH_2-。在另一實施例中，



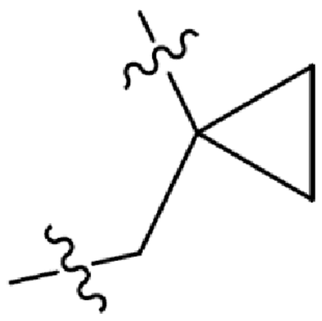
為：-CH_2-CH(CH_2OH)-。在另一實施例中，



為-CH_2-CH(CH_2F)-。在另一實施例中，

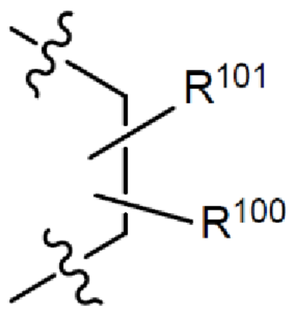


為：

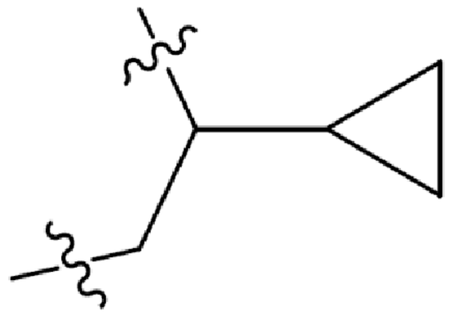


。

在另一實施例中，

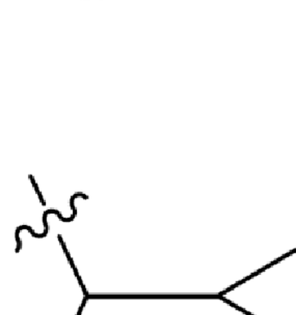


為：

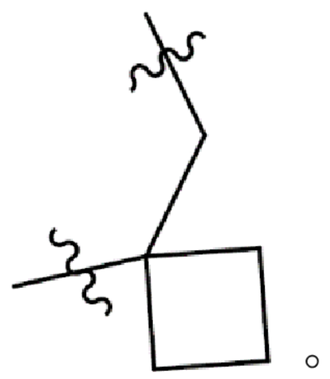


。

在另一實施例中，

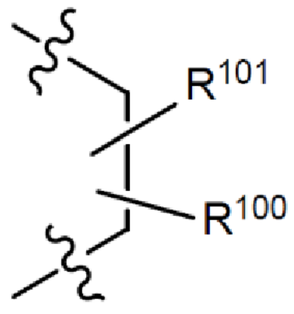


為：

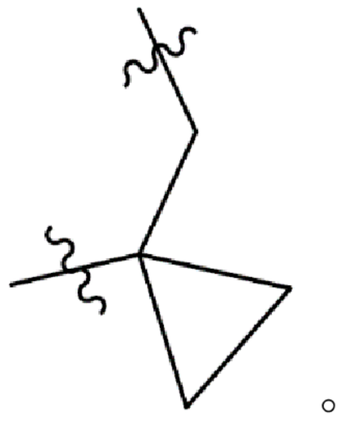


。

在另一實施例中，

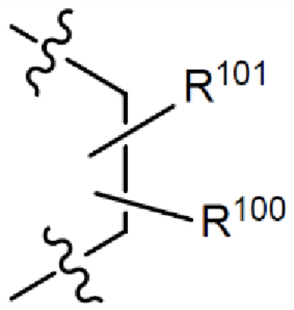


為：

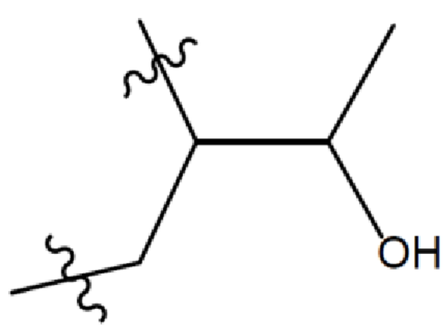


。

在另一實施例中，

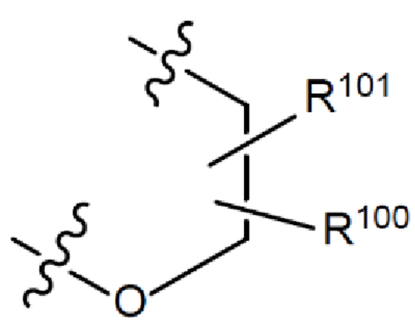


為：



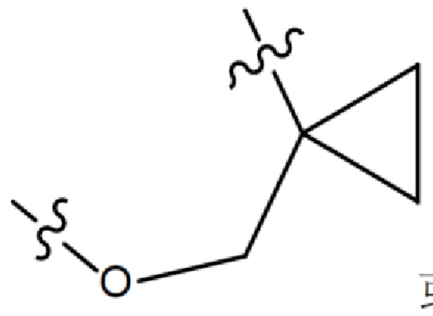
。

【0234】在另一實施例中，-L^1-、-Z^1-L^{10}-、-O-L^{10}-或

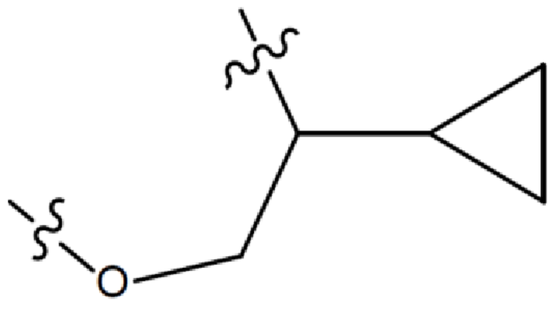


為：-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-CH(Me)-、-O-CH(Me)-CH_2-、-O-CH_2-

$C(Me)_2$-、-O-CH_2-CH(CH_2OH)-、-O-CH_2-CH(CH_2F)-、

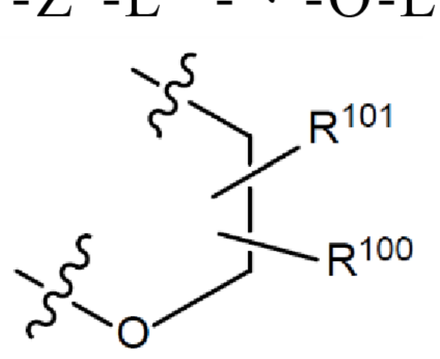


或

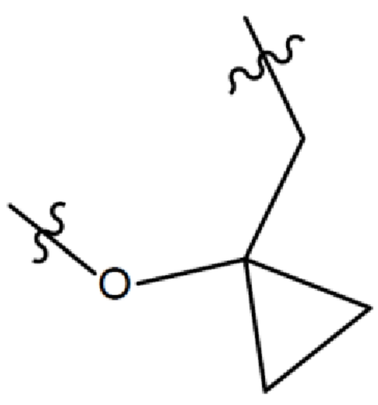


。

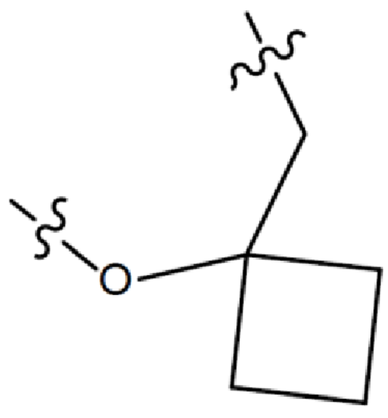
在另一實施例中，-L^1-、-Z^1-L^{10}-、-O-L^{10}-或



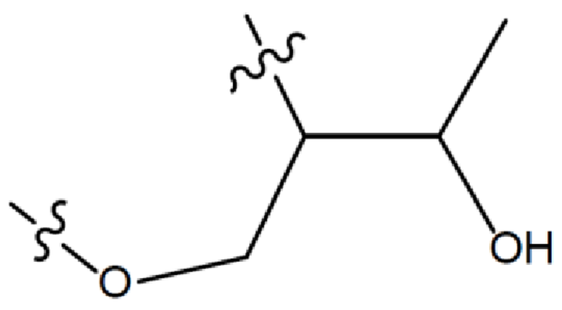
為：



、



或

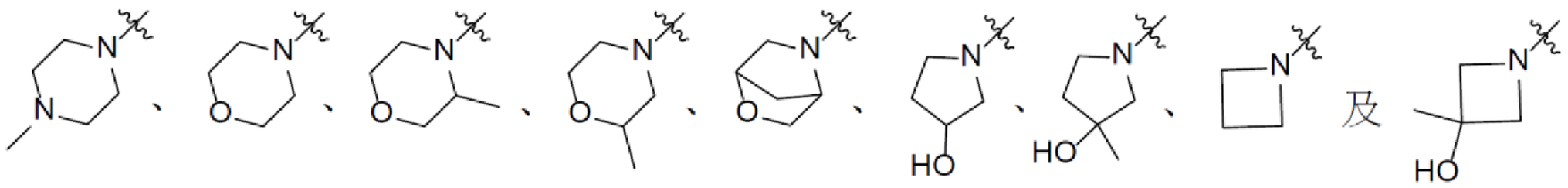


。

【0235】在一些實施例中，R^{200}及R^{201}獨立地為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{200}及R^{201}獨立地為C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{200}及R^{201}獨立地為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^{200}及R^{201}均為甲基。

【0236】在一些實施例中，R^{200}及R^{201}與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之4員至7員雜環基。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基為單環雜環基。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基為雙環雜環基。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基進一步含有選自由氮及氧組成之群之雜原子。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基含有第二氮原子。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基進一步含有氧原子。在一些實施例中，4員至7員雜

環基未經取代。在一些實施例中，4員至7員雜環基經1至2個選自由C_1-C_3烷基及-OH組成之群之取代基取代。在一些實施例中，4員至7員雜環基經1至2個選自由甲基及-OH組成之群之取代基取代。在一些實施例中，視情況經取代之4員至7員雜環基選自由以下組成之群：



。

【0237】在一些實施例中，R^{202}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{202}為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^{202}為異丙基。

【0238】在一些實施例中，R^{40}為H、C_1-C_6烷基或鹵基。在一些實施例中，R^{40}為H。在一些實施例中，R^{40}為鹵基，諸如氯、氟或溴。在一些實施例中，R^{40}為溴。在一些實施例中，R^{40}為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{40}為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^{40}為甲基。

【0239】在一些實施例中，本文所揭示之式(IA)化合物或其任何實施例、變化形式或態樣不包括化合物5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0240】在一個態樣中，提供一種式(IA)化合物，其中該化合物具有以下特徵中之一或多者：

(I)環A為：

(i)三唑；

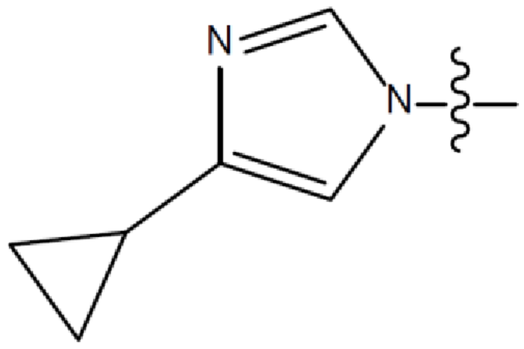
(ii)四唑；或

(iii)視情況經鹵基或C_1-C_6烷基取代之咪唑；

(II)環B為苯基；

(III) L^2為-C(O)-NH-；

(IV) R^1為：



；

(V) X^1為：

(iv) N；或

(v) C-F；

(VI) X^2為CH；

(VII) X^3為CR^2，其中R^2為：

(vi) H；

(vii) C_1-C_6烷基；

(viii)視情況經1至2個選自由C_1-C_6烷基及羥基組成之群之取代基取代的4員至7員雜環基；

(ix) -N(C_1-C_6烷基)$_2$；

(x) -O-(C_1-C_6烷基)；

(VIII) L^1為：

，

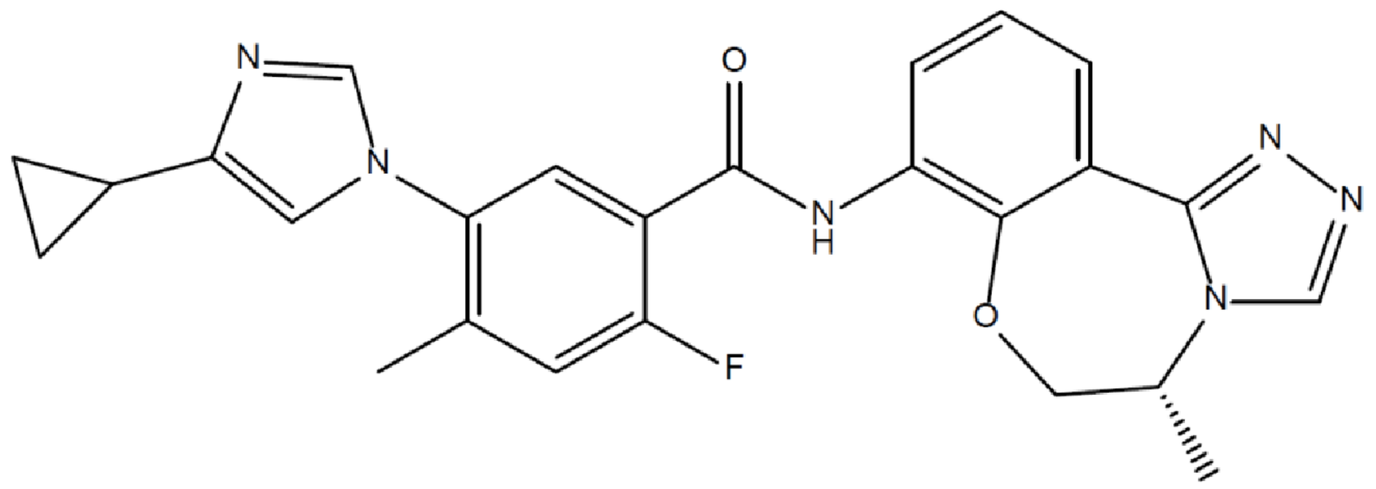
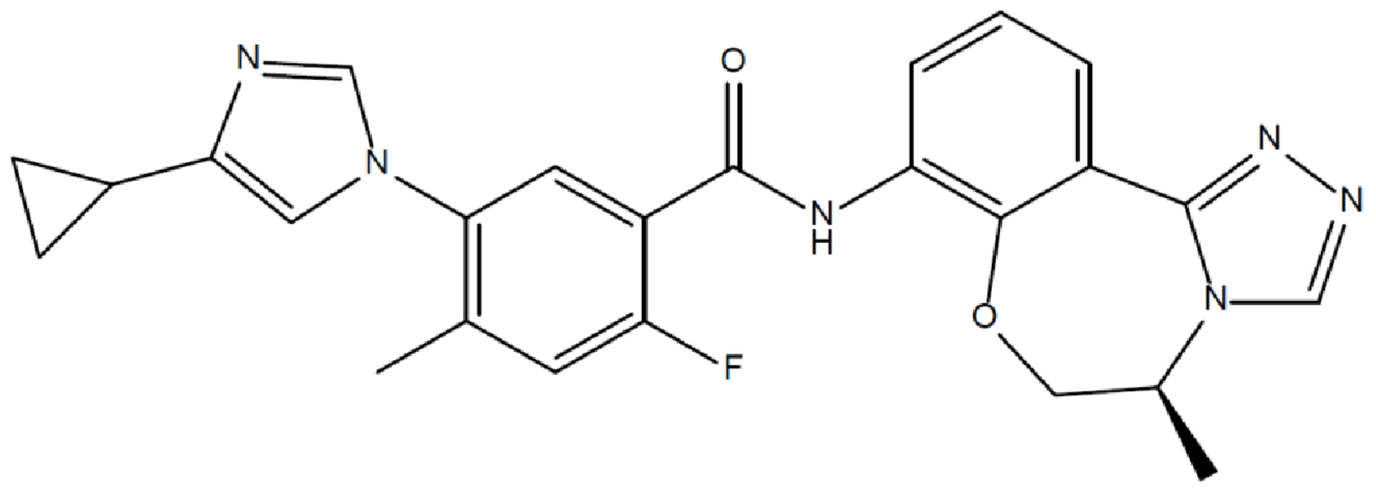
其中R^{100}及R^{101}獨立地為H；C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，其各自視情況經鹵基、C_1-C_6烷基或羥基中之一或多者取代；或R^{100}及R^{101}與其所連接

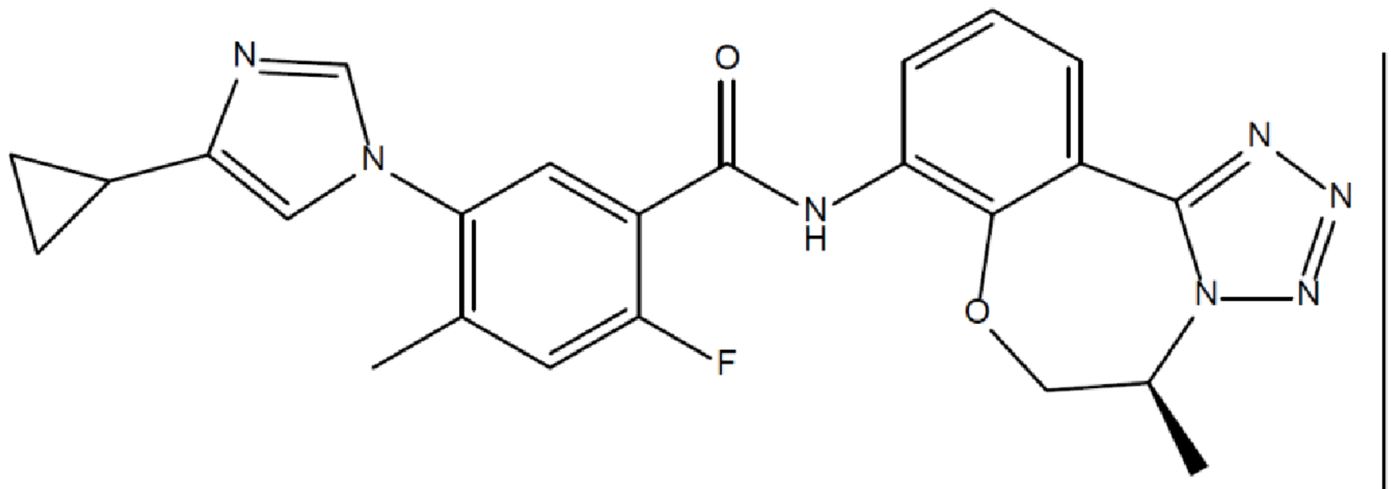
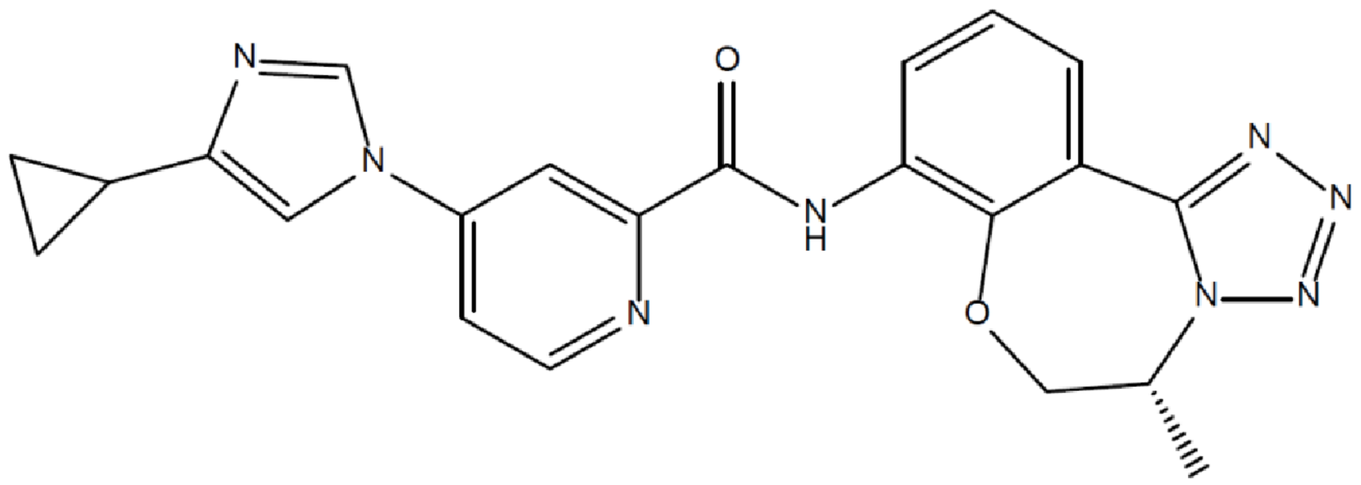
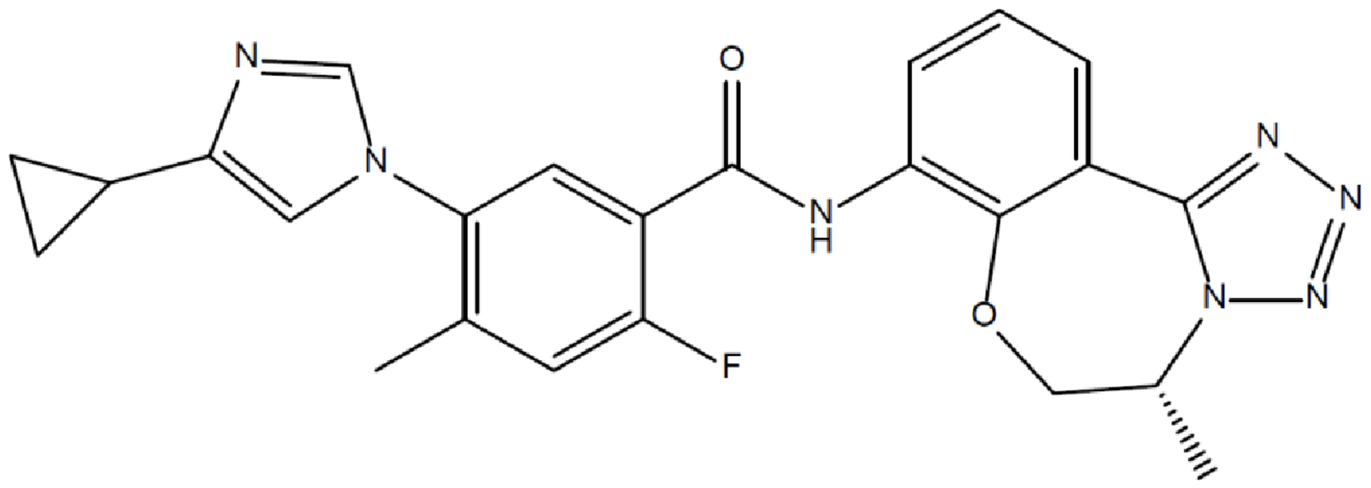
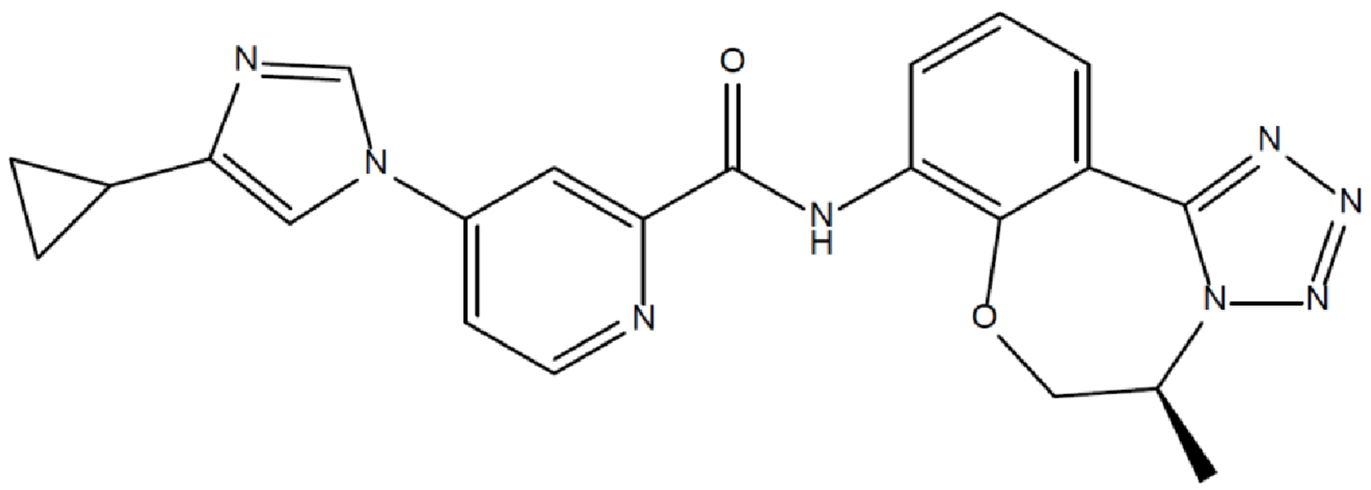
之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

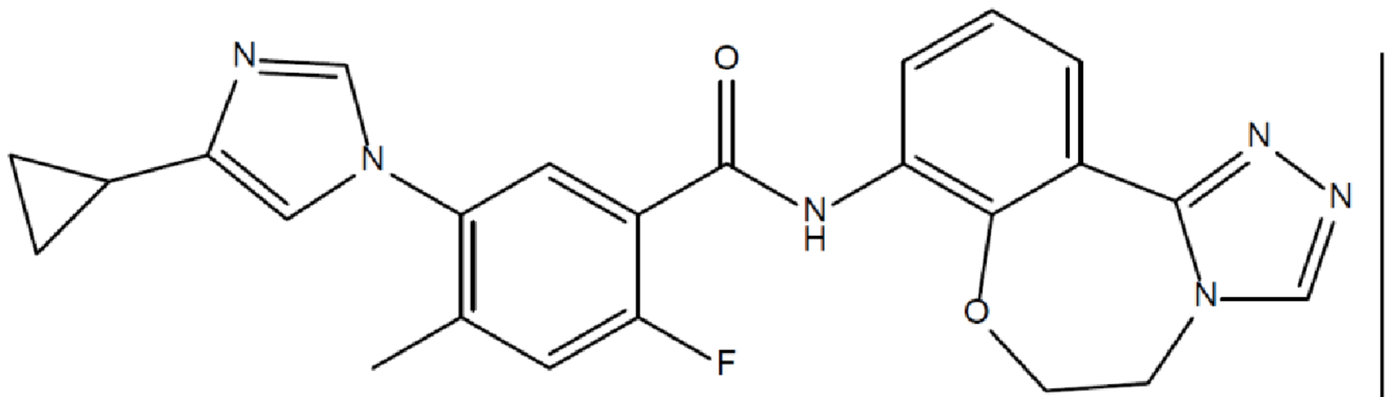
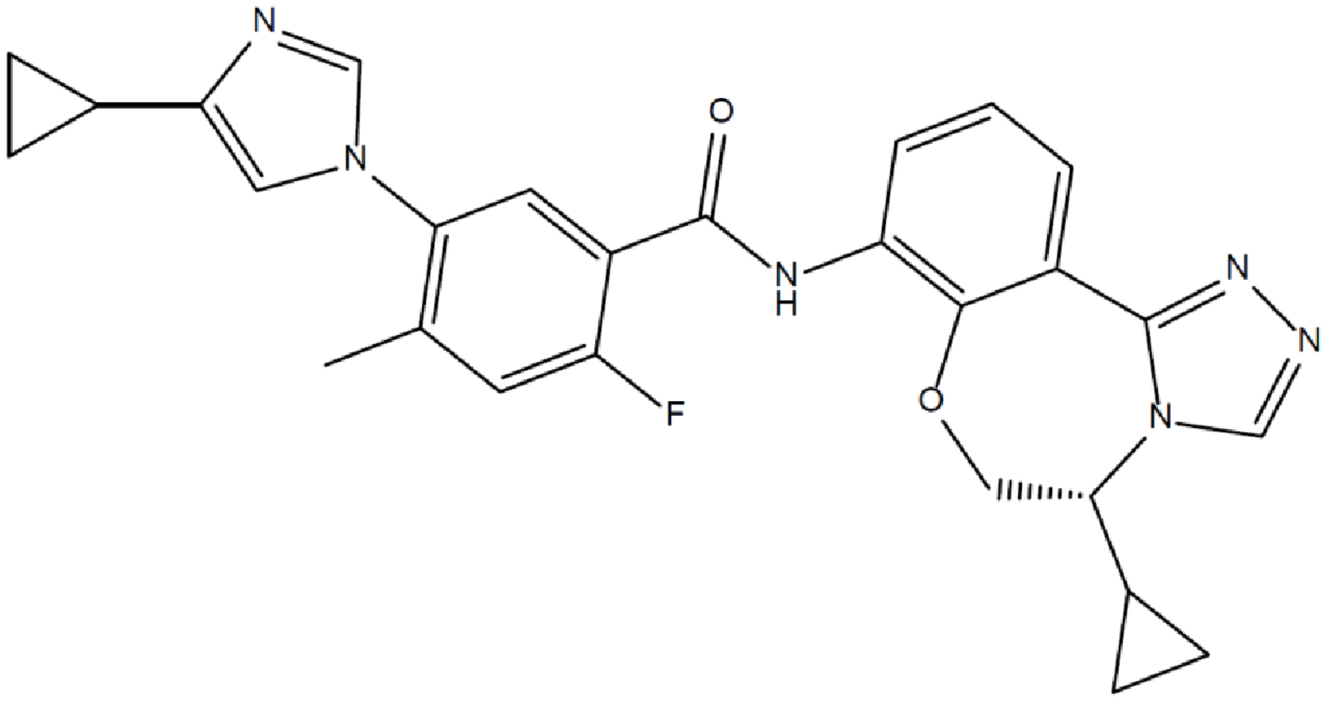
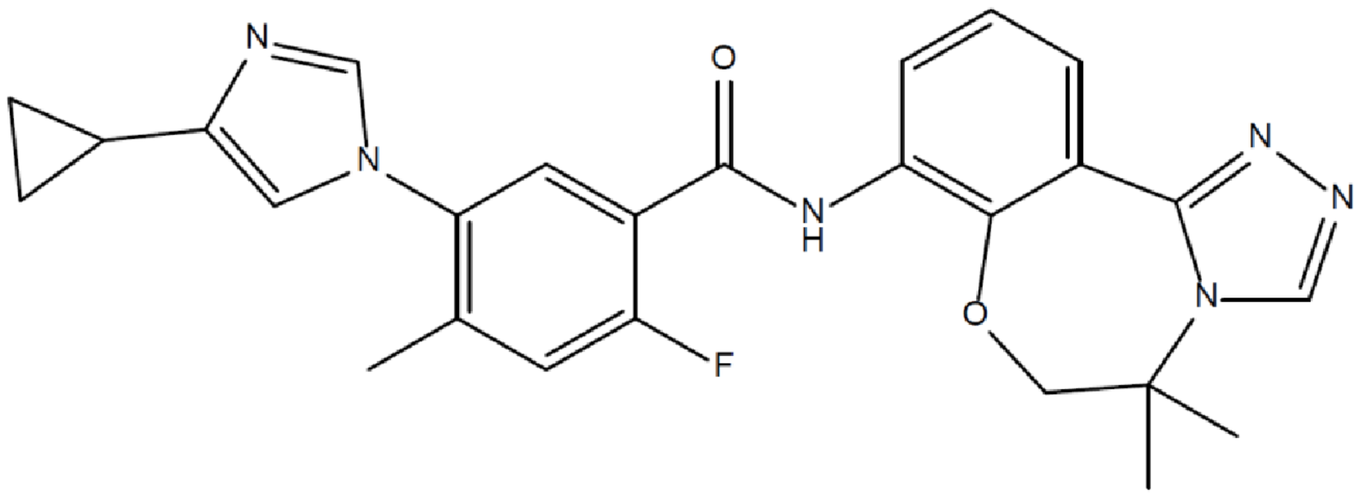
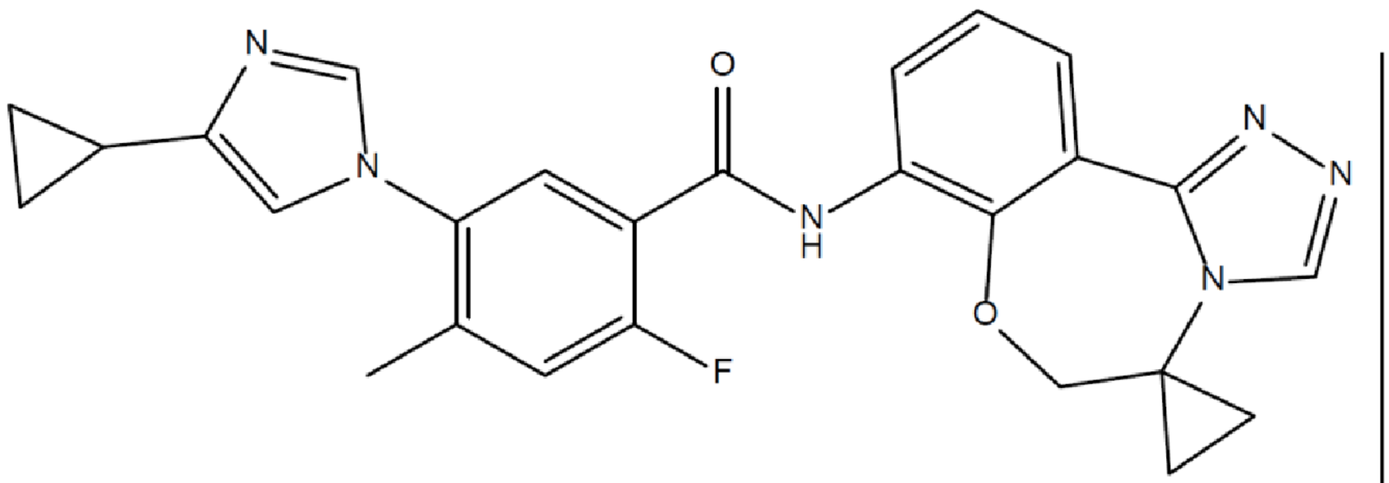
【0241】 在一個變化形式中，(I)適用。在一個變化形式中，(II)適用。在一個變化形式中，(III)適用。在一個變化形式中，(IV)適用。在一個變化形式中，(V)適用。在一個變化形式中，(VI)適用。在一個變化形式中，(VII)適用。在一個變化形式中，(VIII)適用。在此變化形式之一個態樣中，(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)及(VIII)適用。在一個變化形式中，(i)、(v)及(vii)適用。在一個變化形式中，(ii)、(v)及(vii)適用。在一個變化形式中，(iii)、(v)及(vii)適用。在一個變化形式中，(i)、(iv)及(viii)適用。在一個變化形式中，(ii)、(iv)及(vi)適用。在一個變化形式中，(i)、(iv)及(vi)適用。在一個變化形式中，(ii)、(iv)及(viii)適用。在一個變化形式中，(ii)、(iv)及(ix)適用。在一個變化形式中，(ii)、(iv)及(x)適用。在一個變化形式中，(ii)、(iv)及(ix)適用。在一個變化形式中，(i)、(iv)及(x)適用。

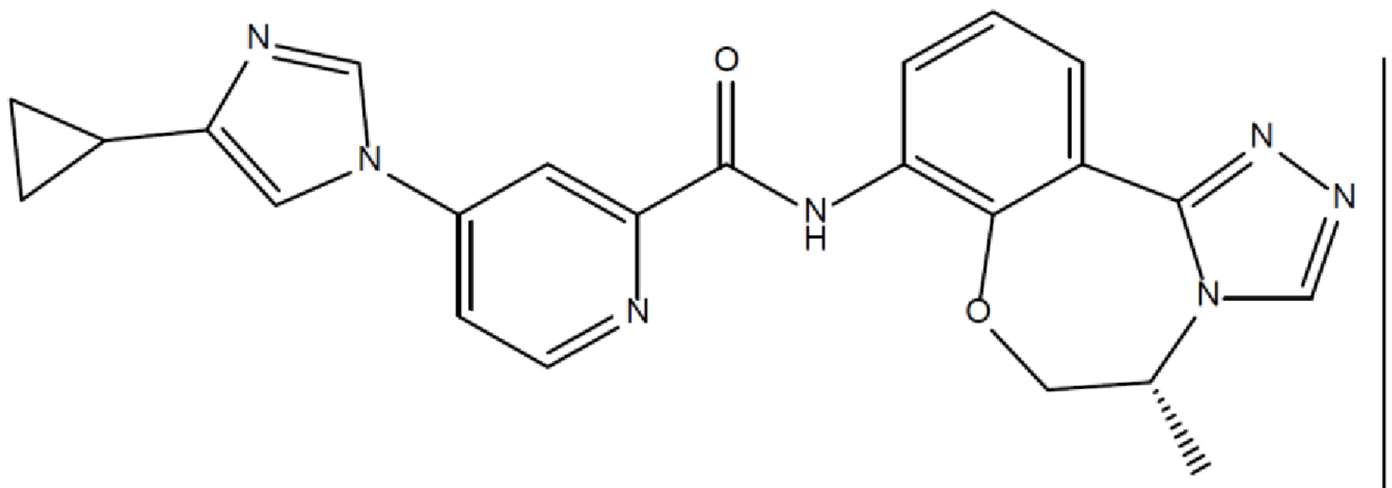
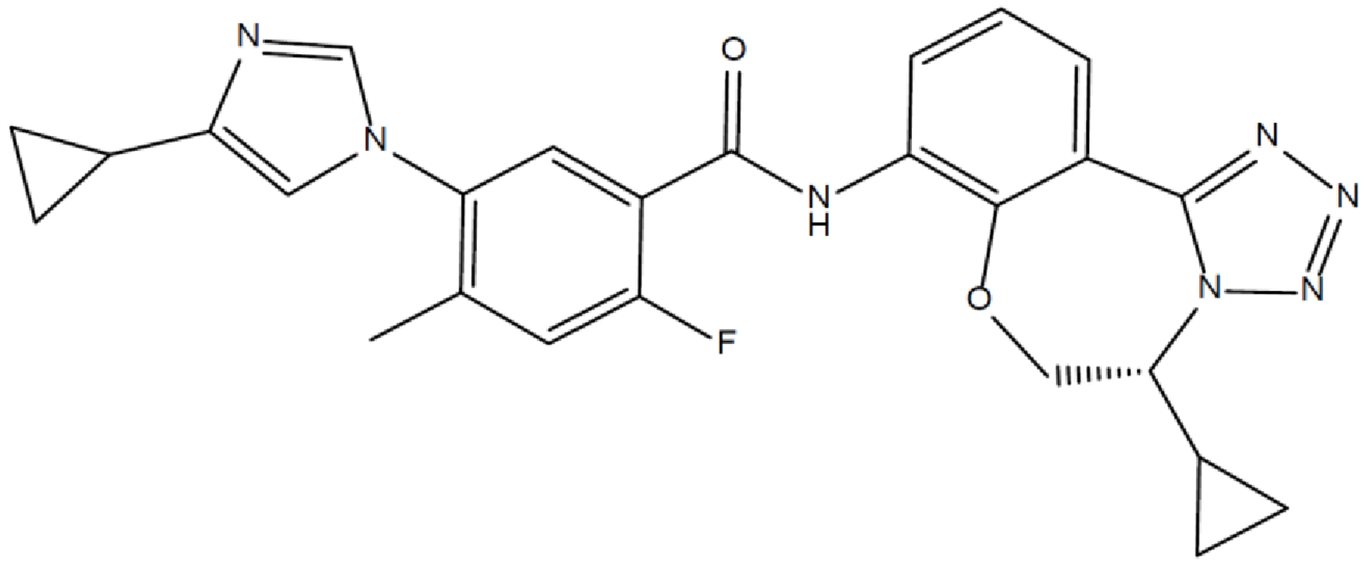
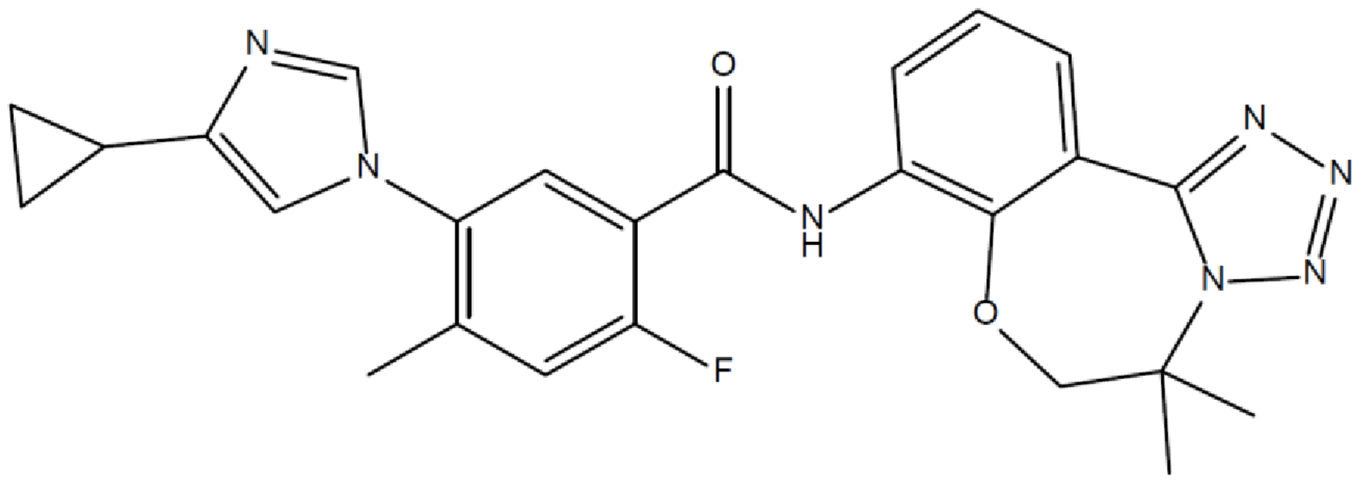
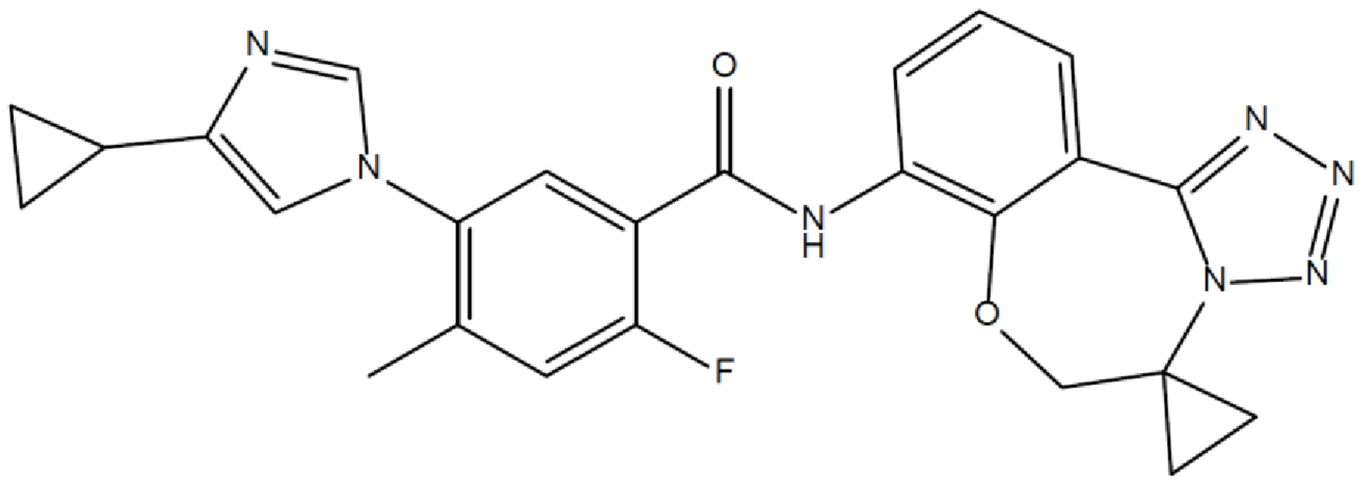
【0242】 在另一態樣中，本文提供選自表1之化合物。

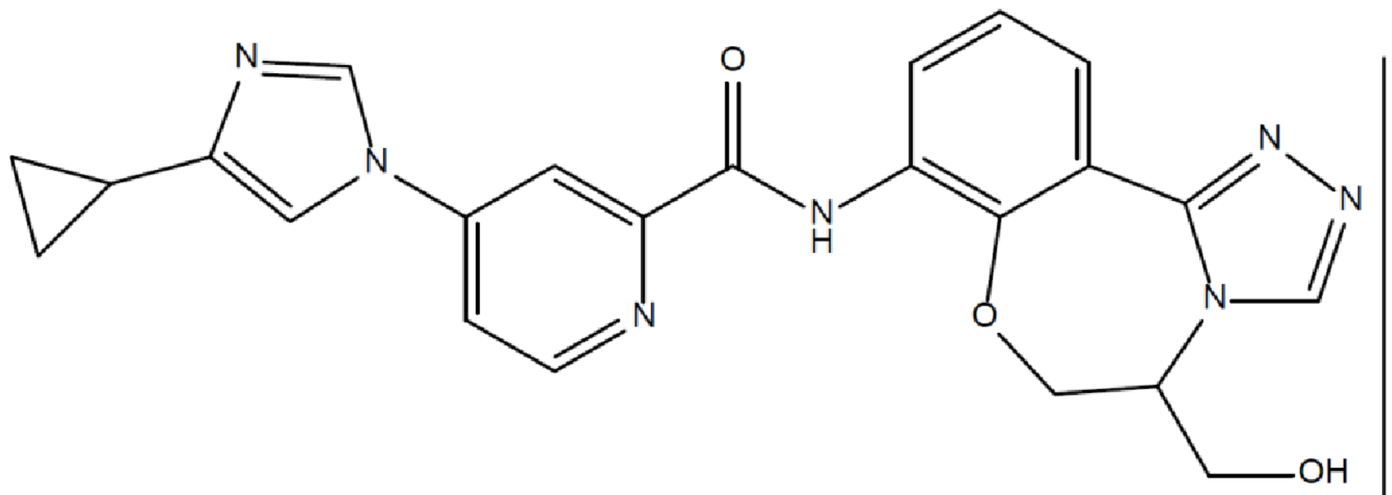
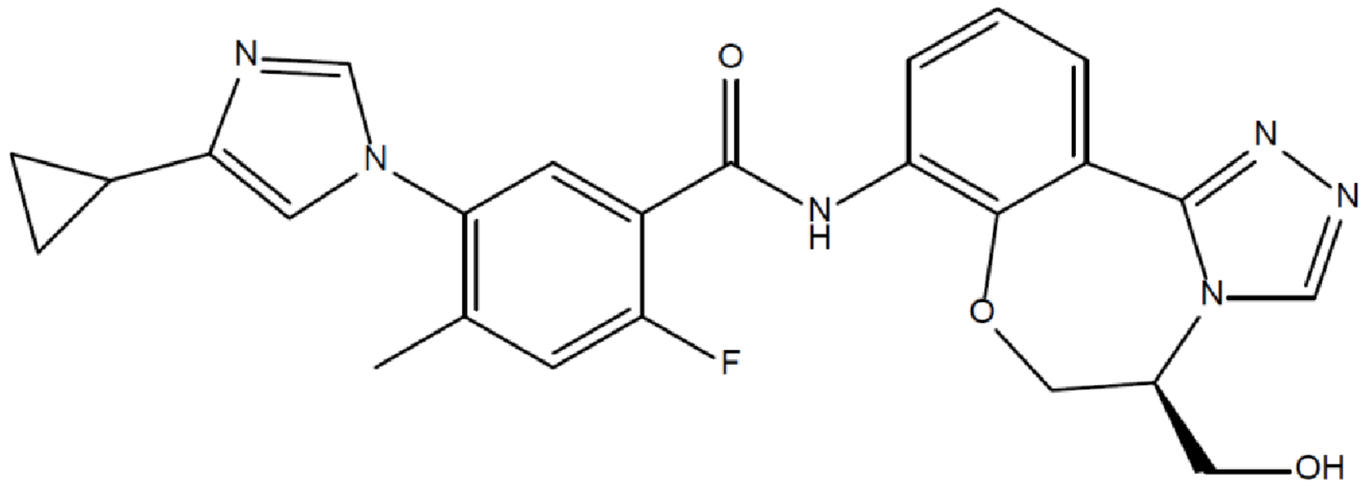
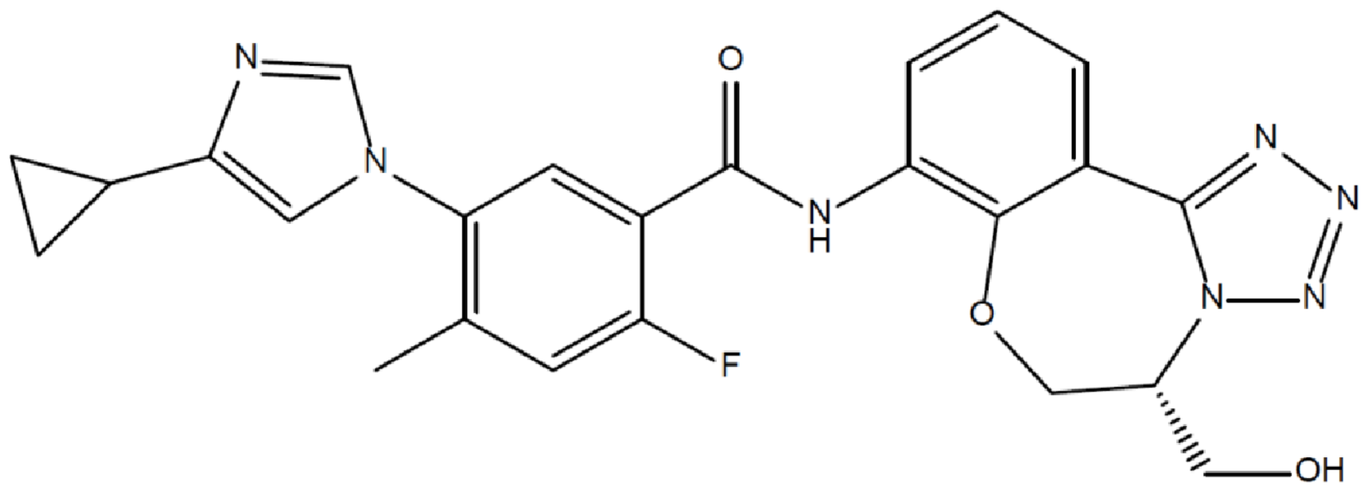
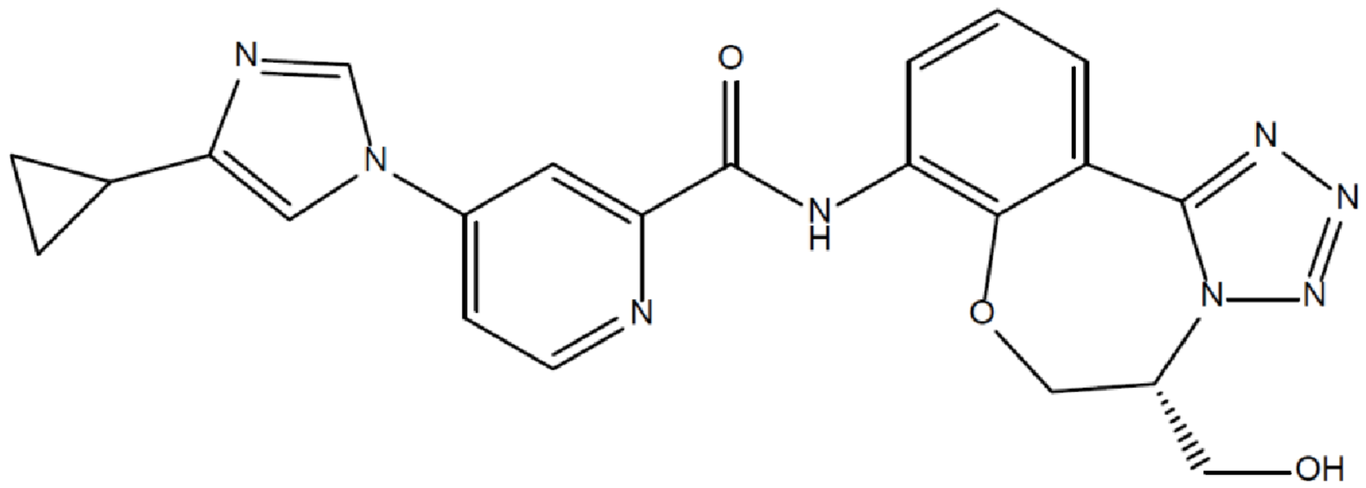
表1.

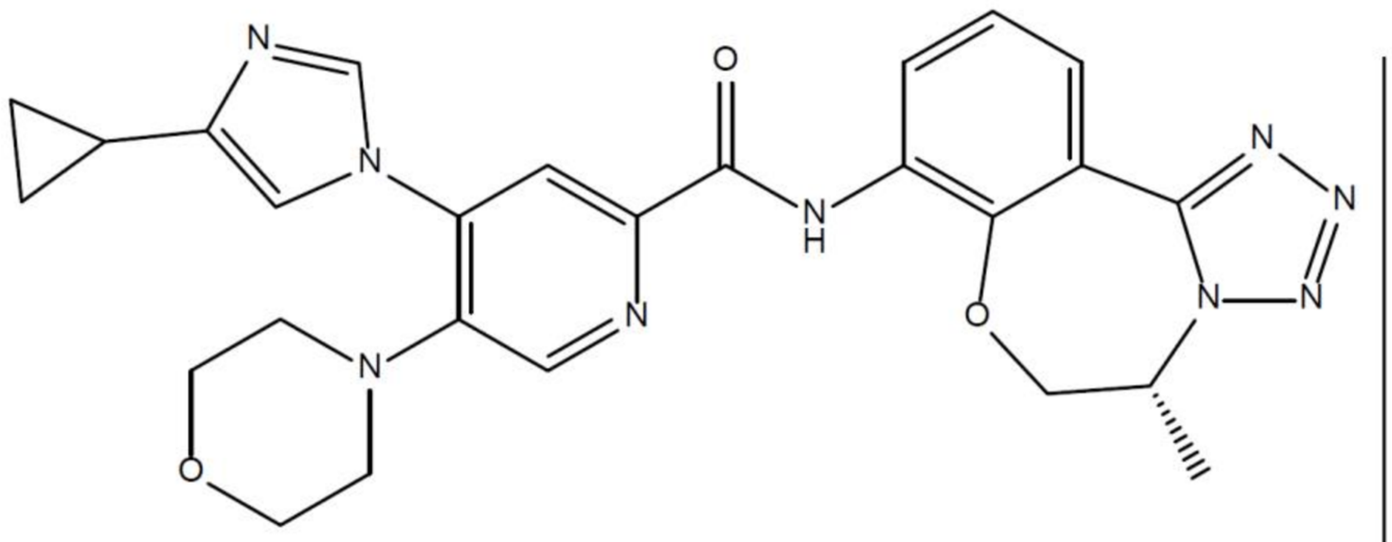
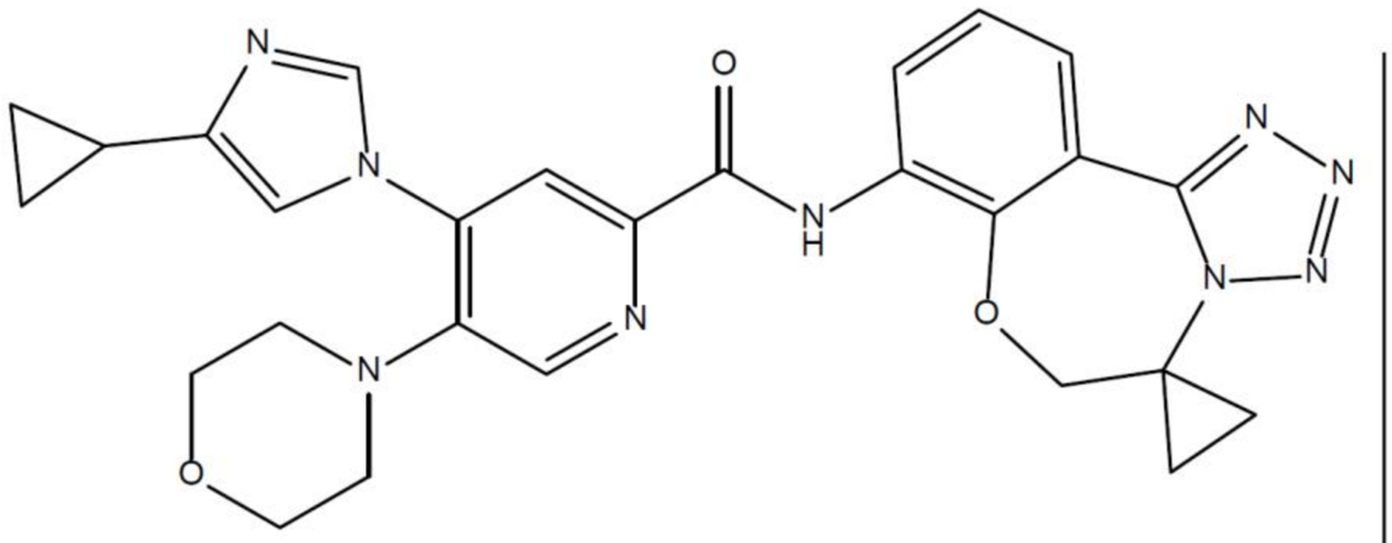
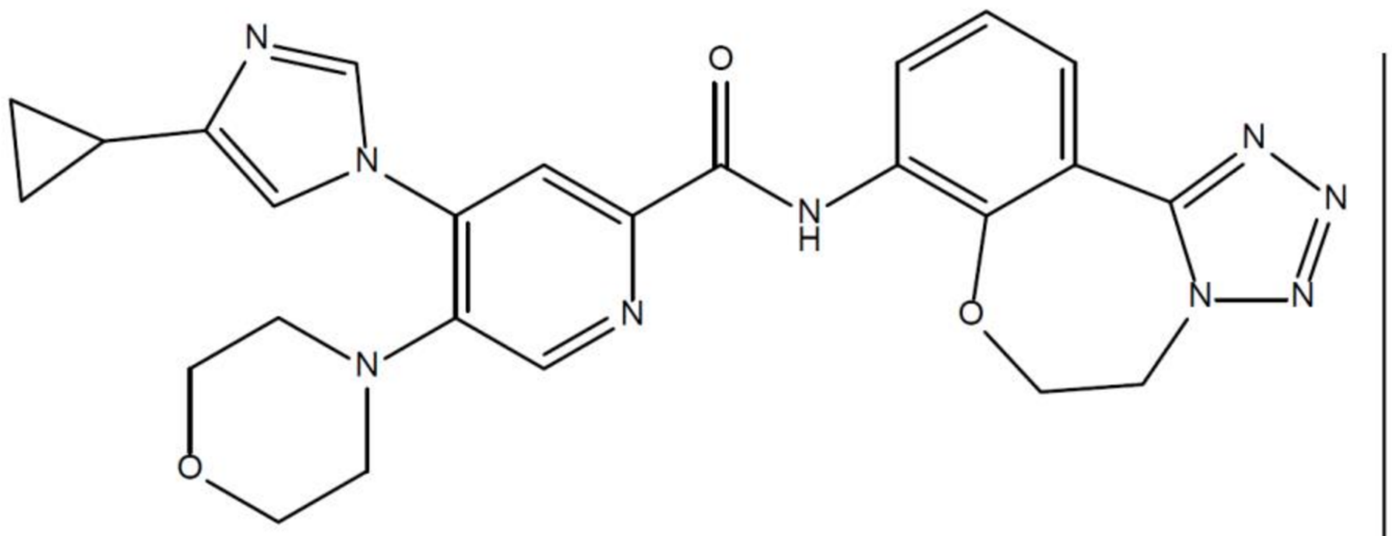
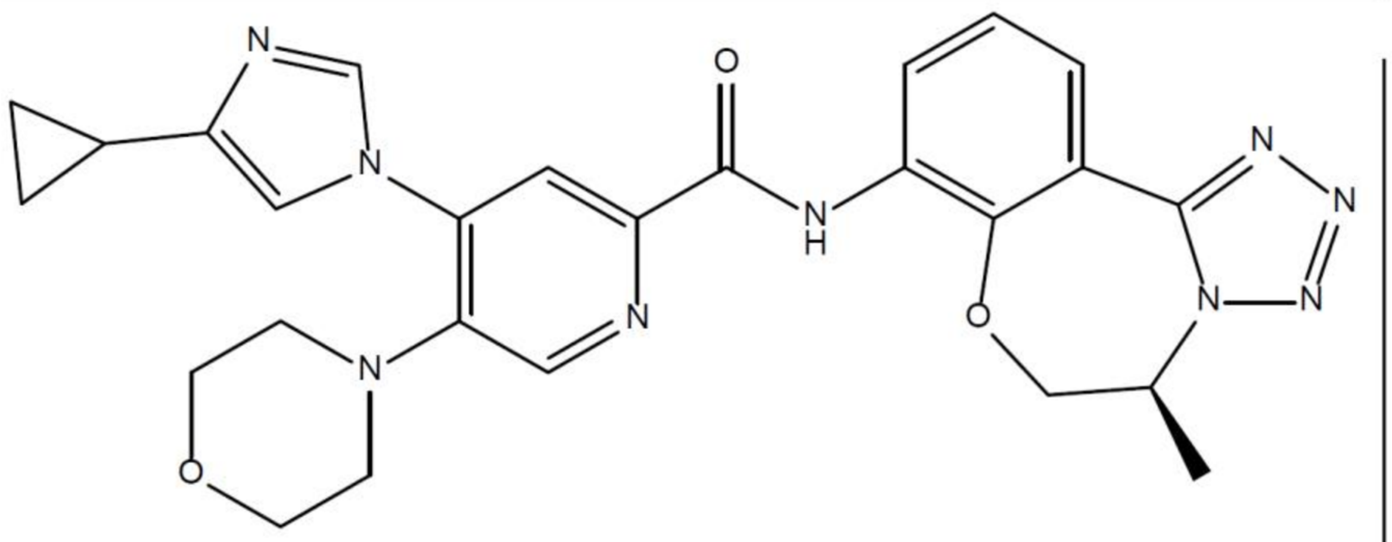
實例	結構
1	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
2	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$

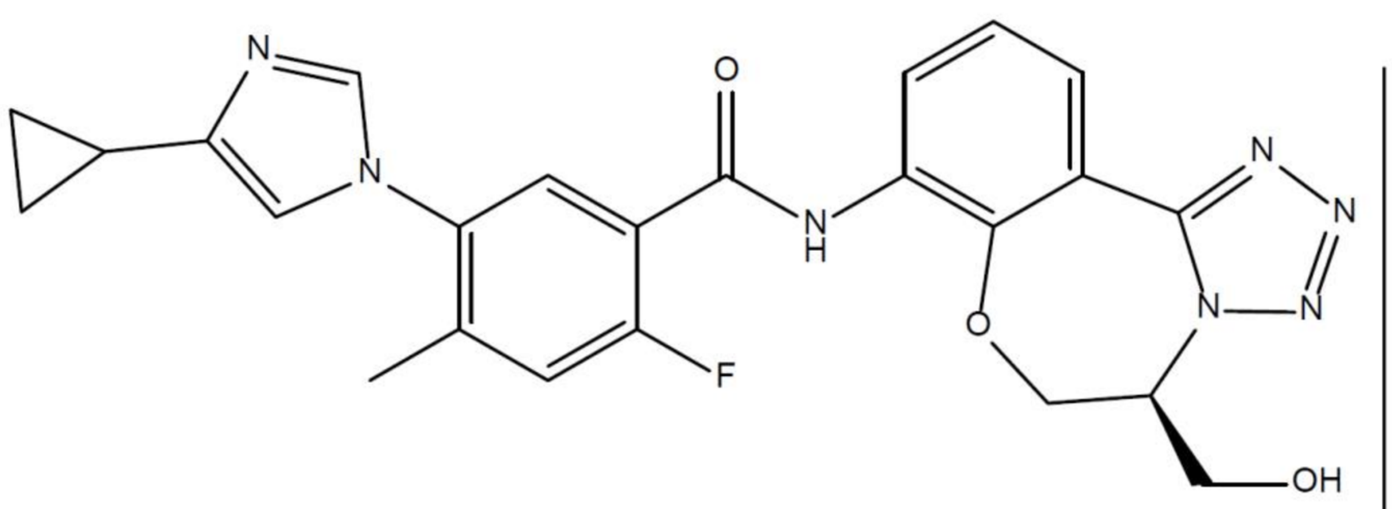
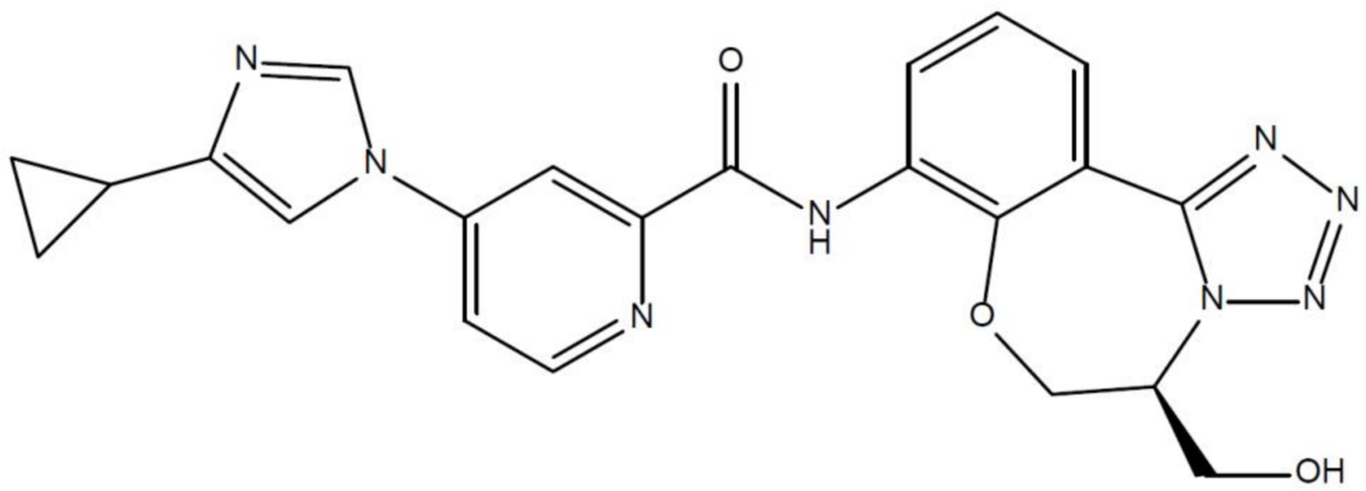
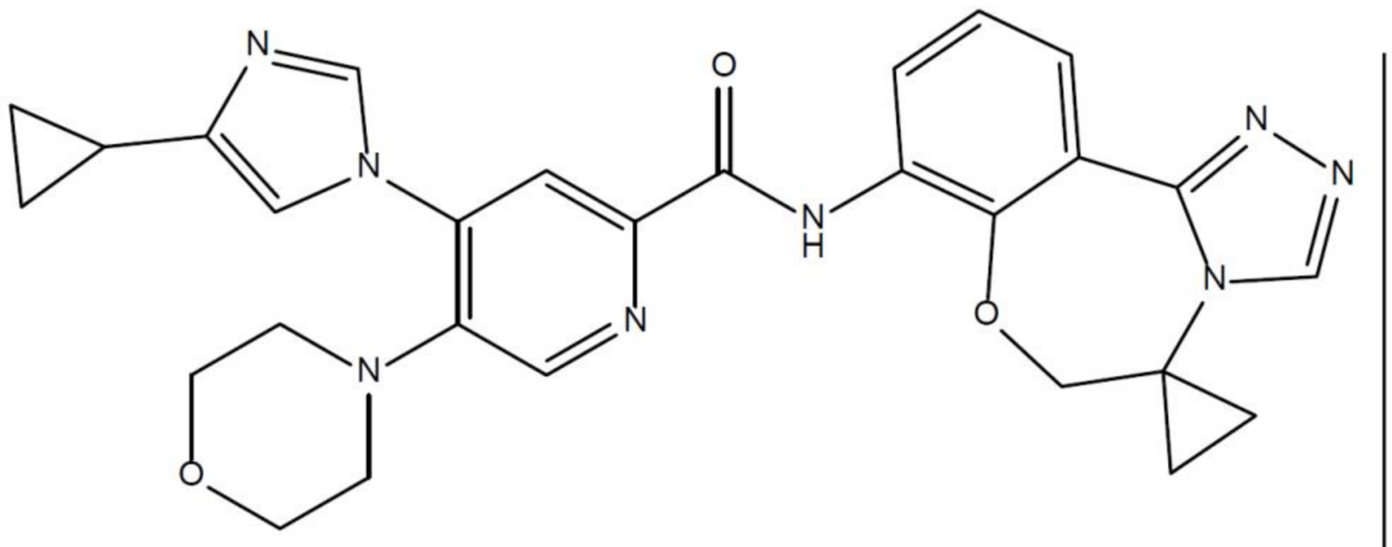
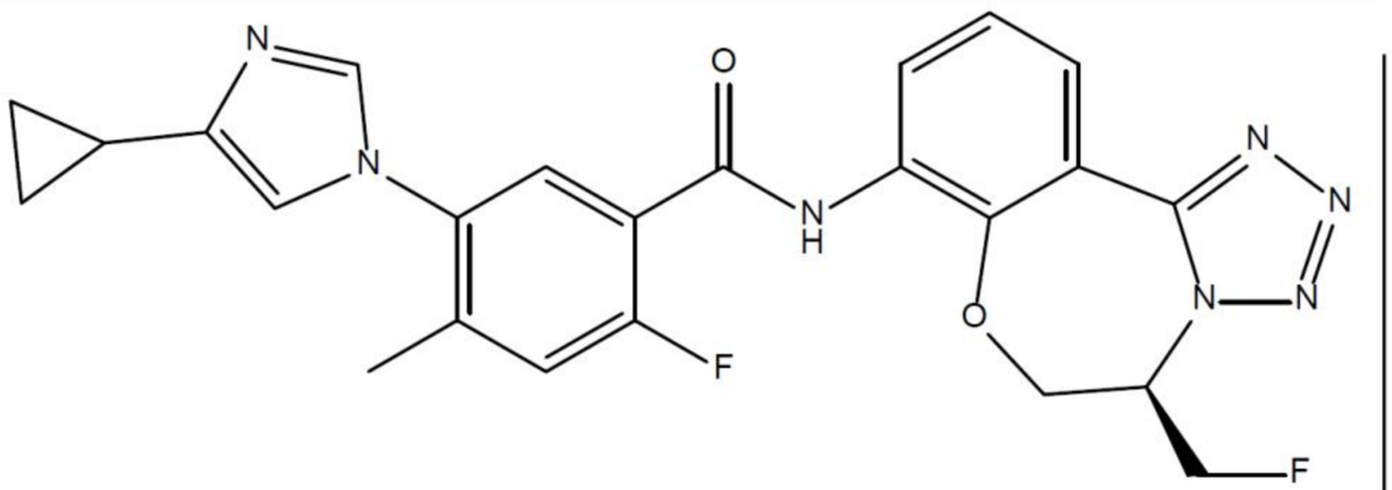
3	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
4	 $C_{22}H_{20}N_8O_2$
5	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
6	 $C_{22}H_{20}N_8O_2$

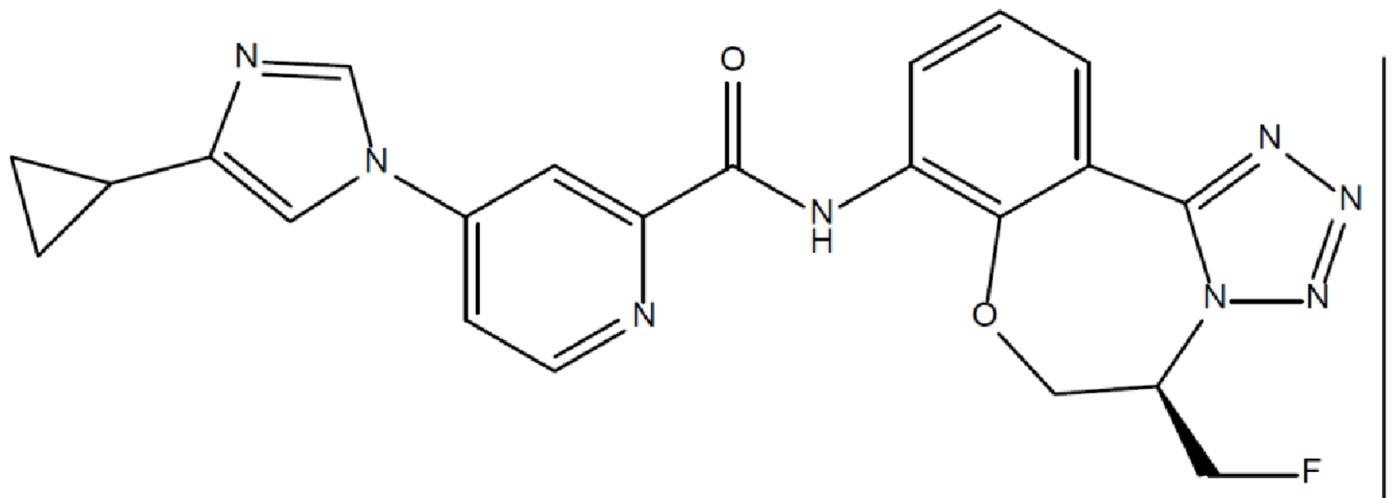
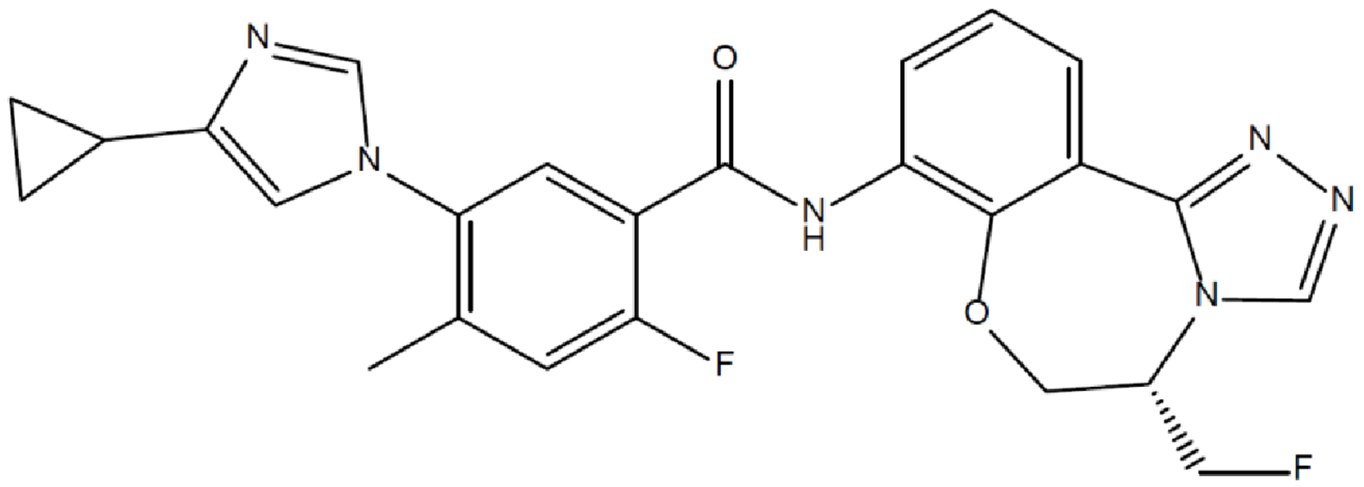
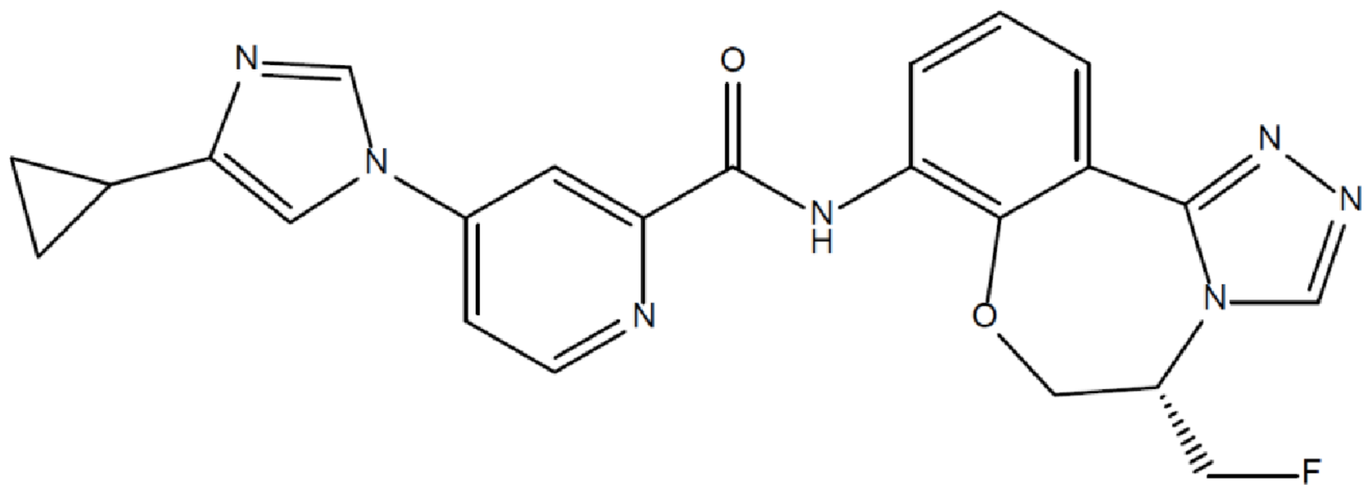
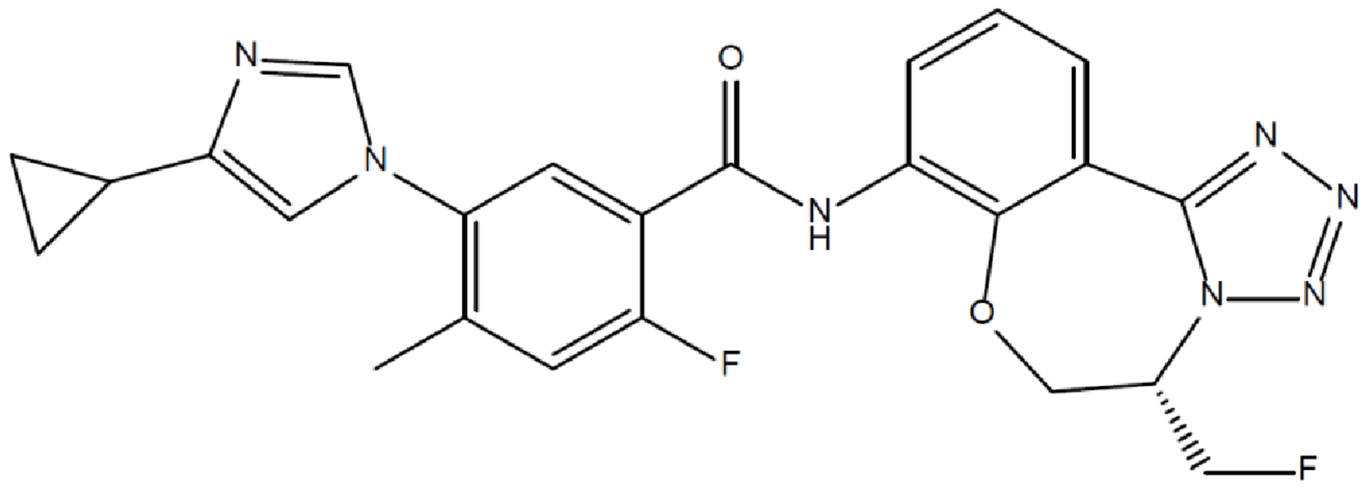
7	 $C_{24}H_{21}FN_6O_2$
8	 $C_{27}H_{25}FN_6O_2$
9	 $C_{26}H_{25}FN_6O_2$
10	 $C_{26}H_{23}FN_6O_2$

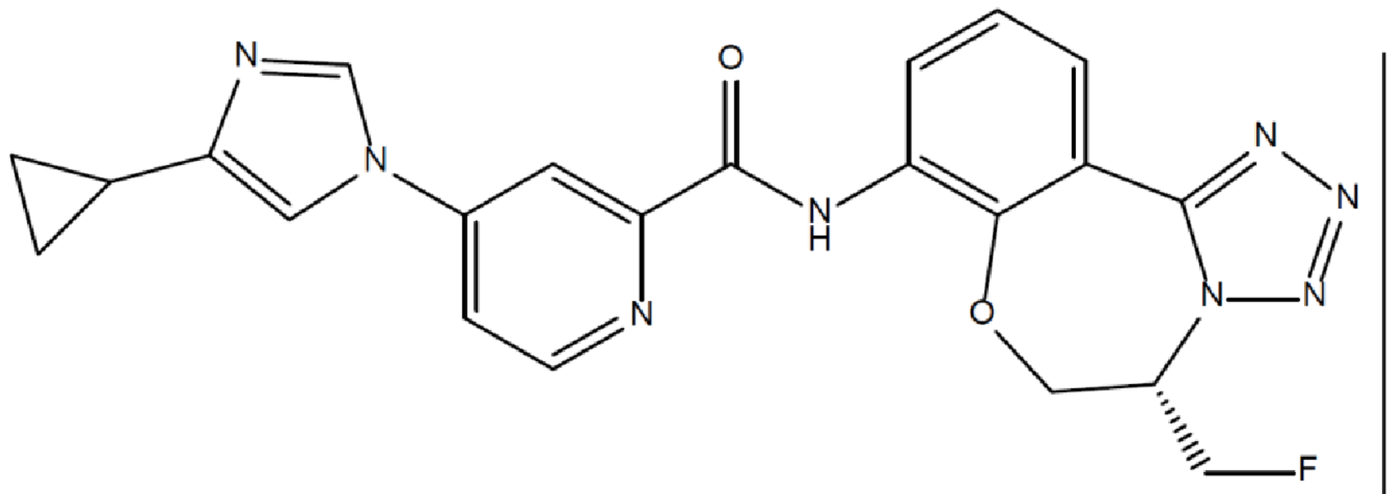
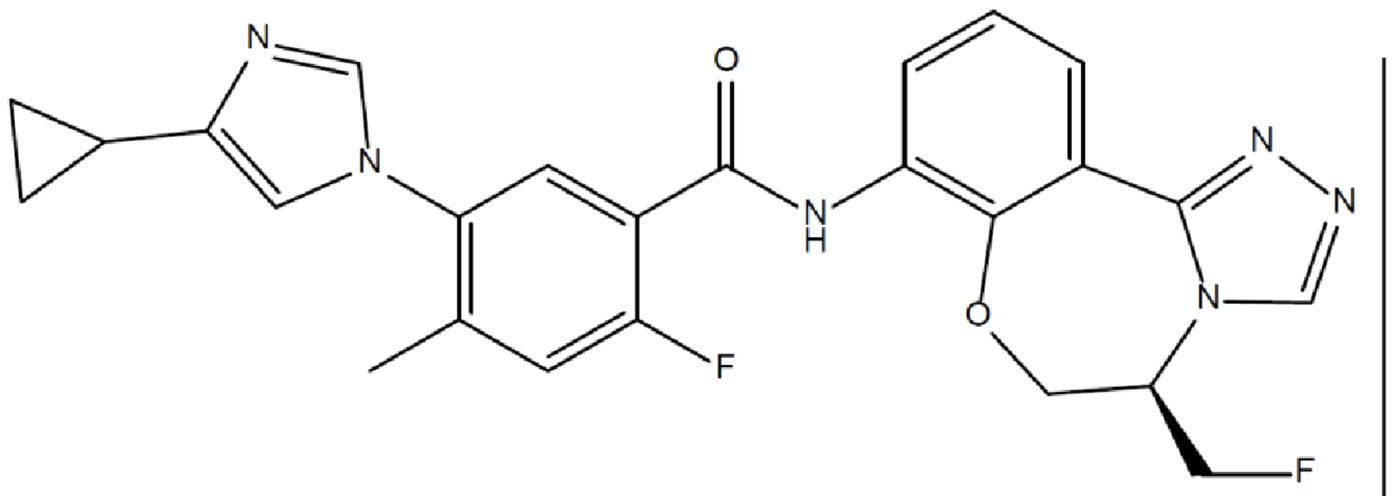
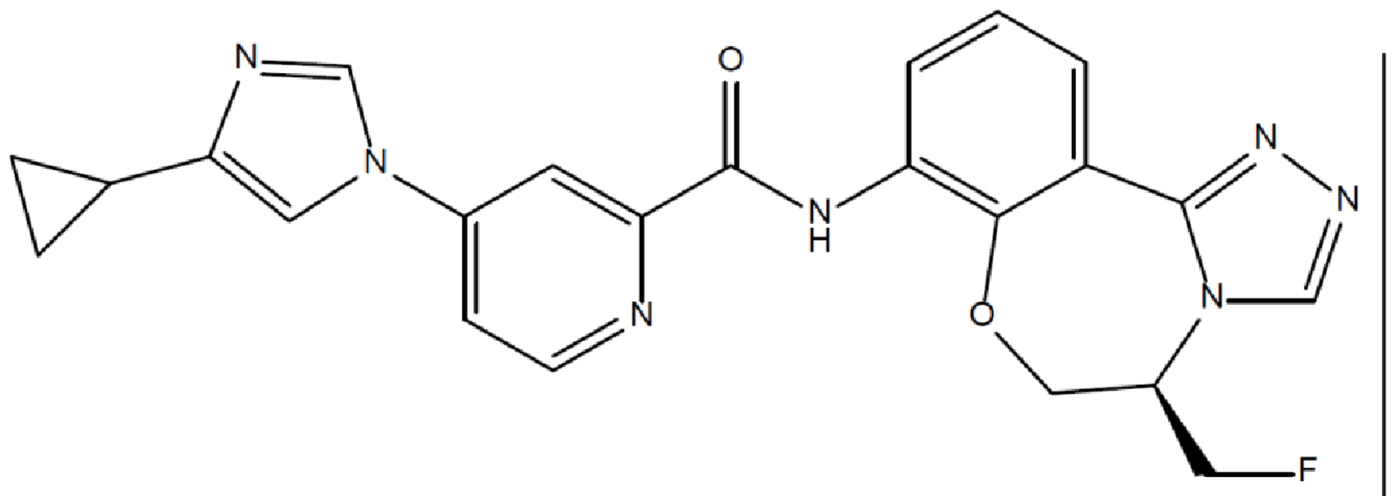
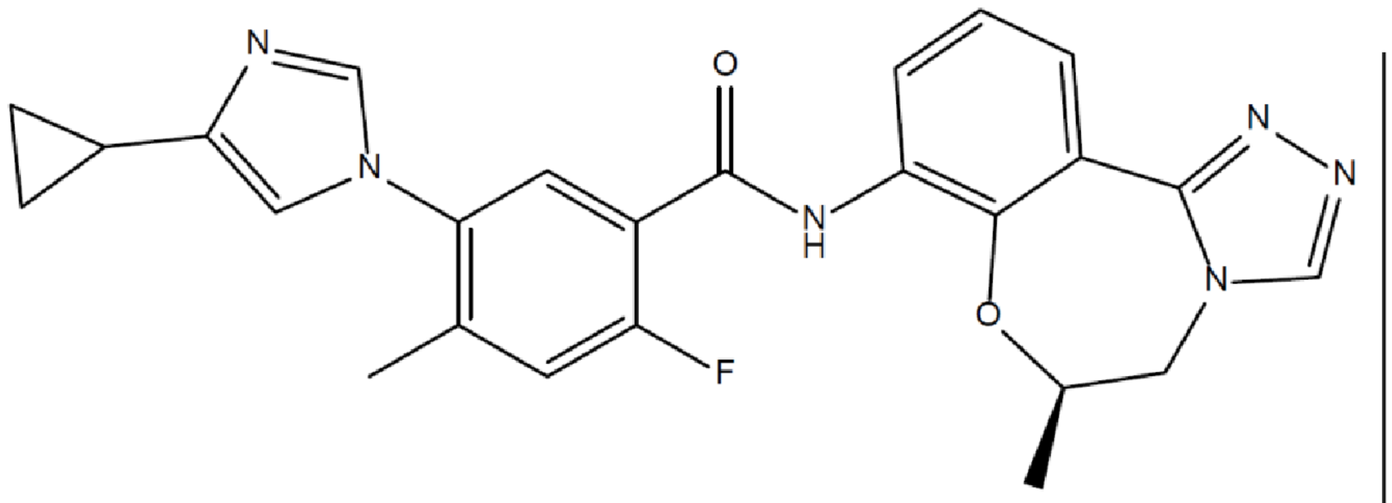
11	 $C_{23}H_{21}N_7O_2$
12	 $C_{26}H_{24}FN_7O_2$
13	 $C_{25}H_{24}FN_7O_2$
14	 $C_{25}H_{22}FN_7O_2$

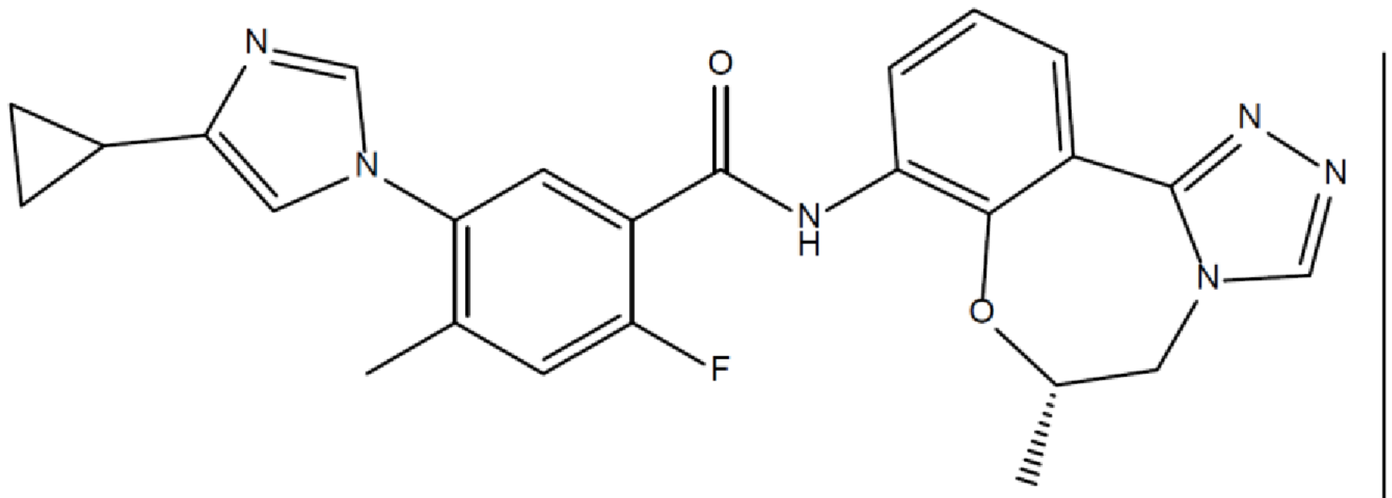
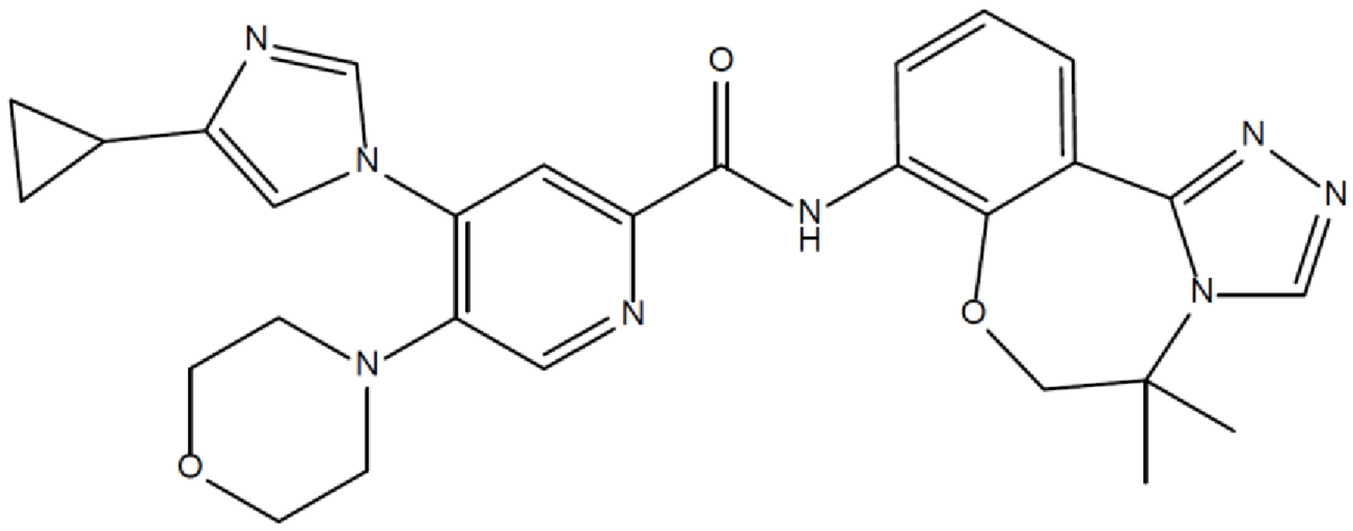
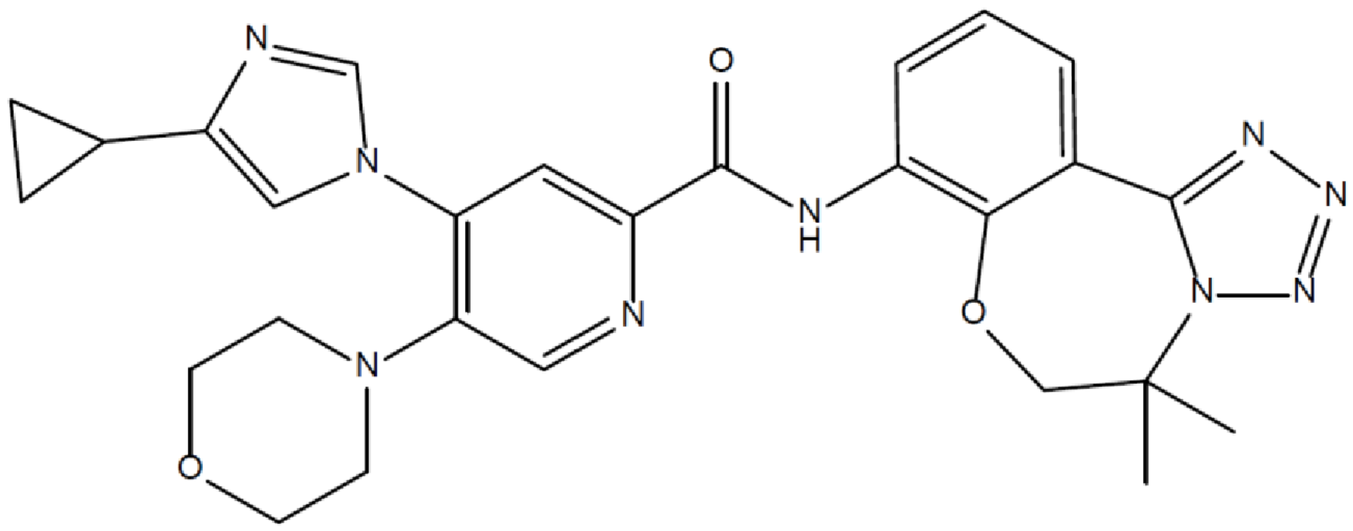
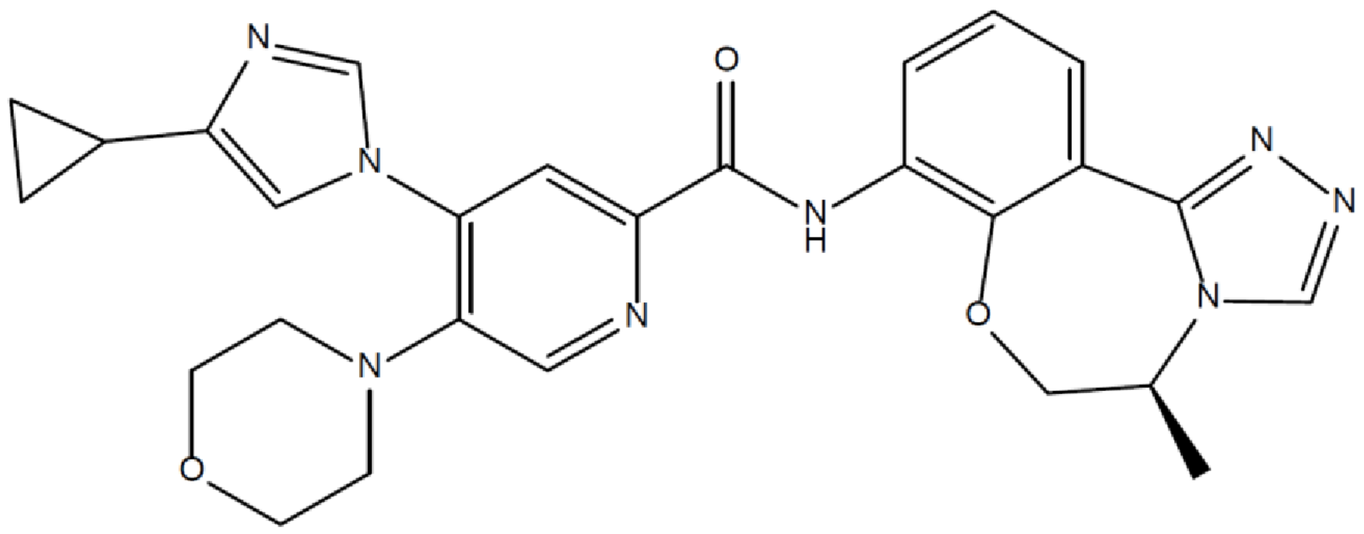
15	 $C_{23}H_{21}N_7O_3$
16	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$
17	 $C_{24}H_{22}FN_7O_3$
18	 $C_{22}H_{20}N_8O_3$

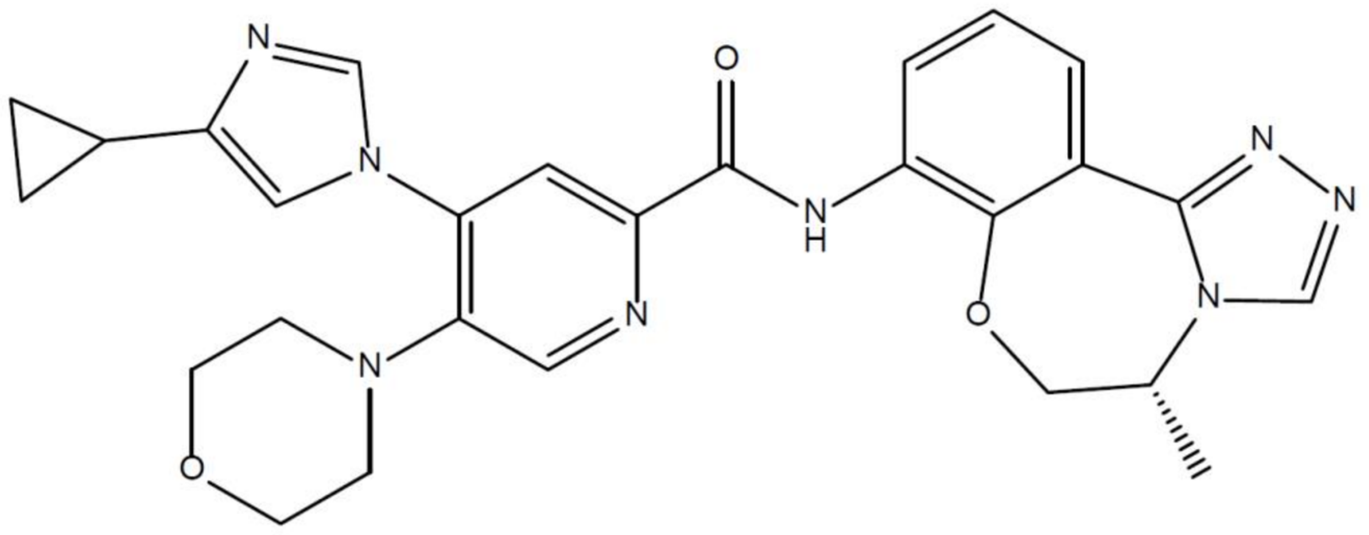
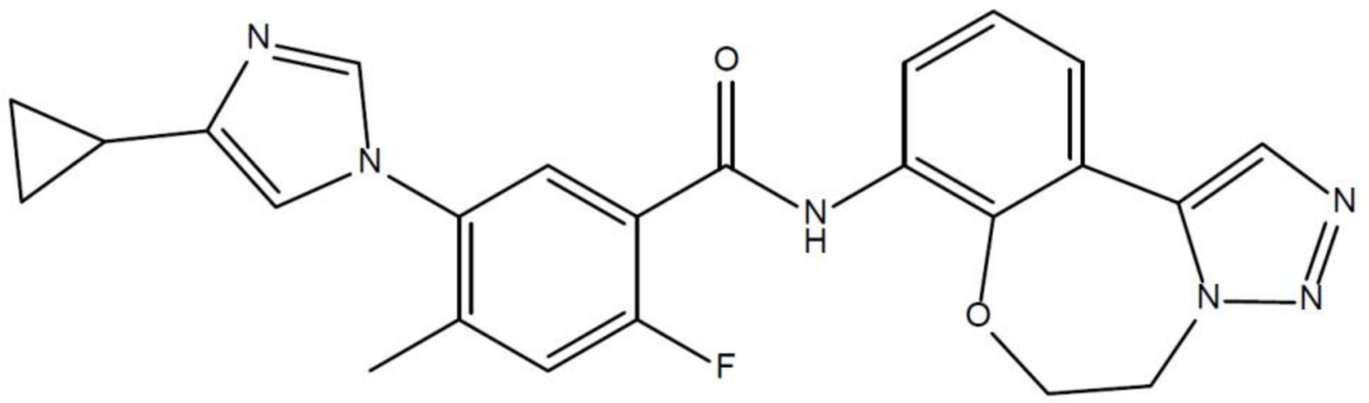
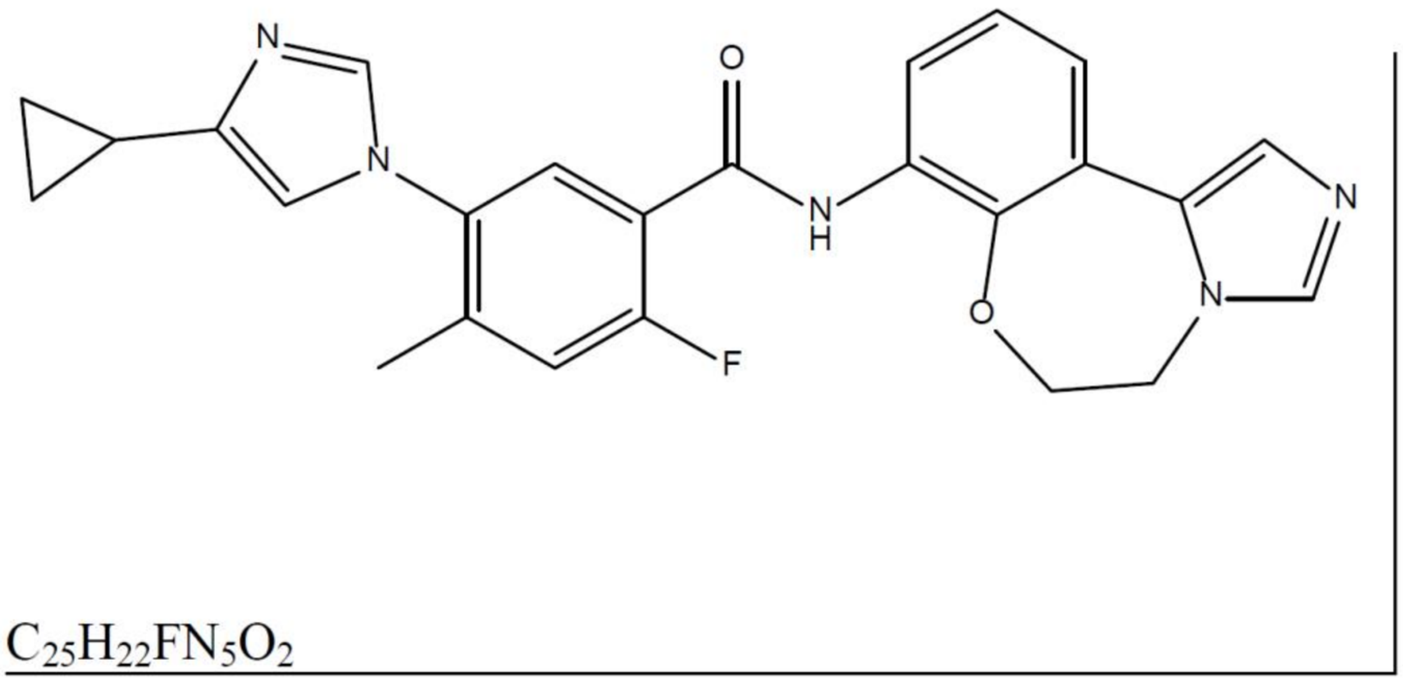
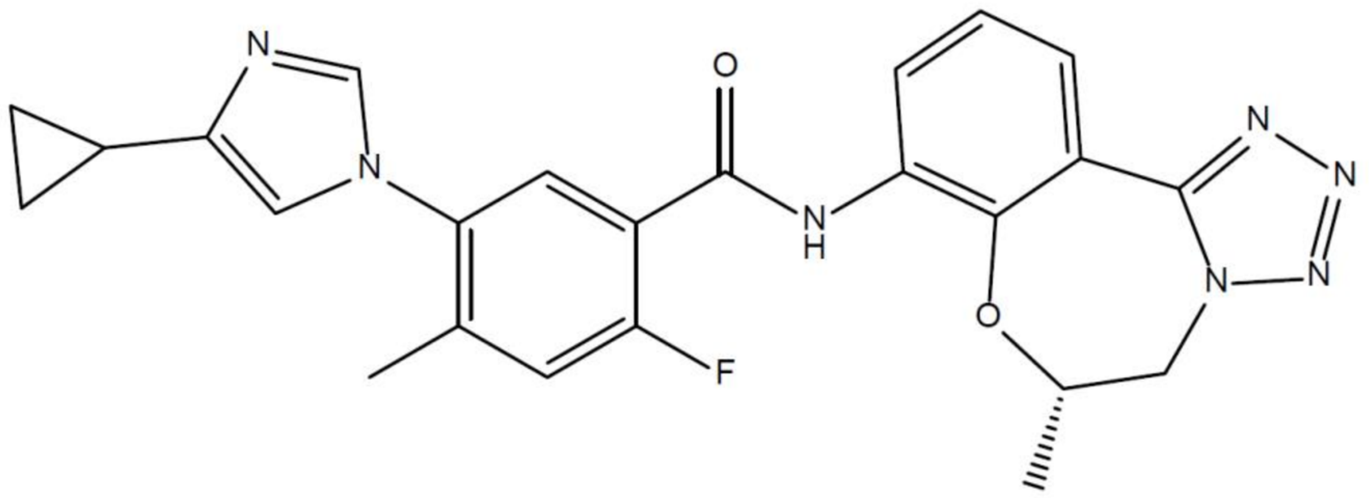
19	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
20	 $C_{27}H_{27}N_9O_3$
21	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
22	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

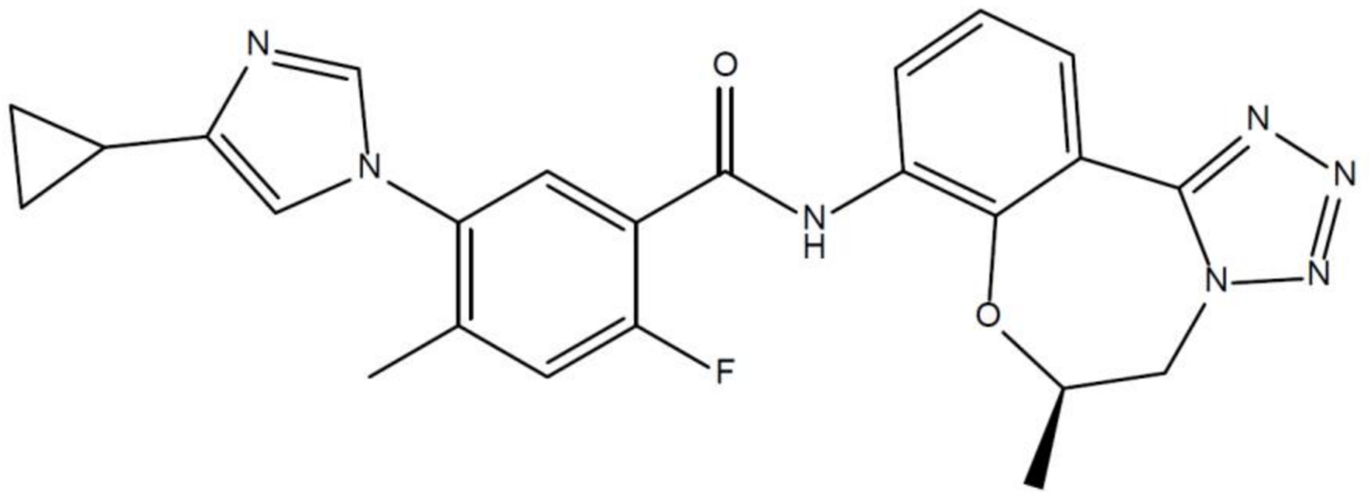
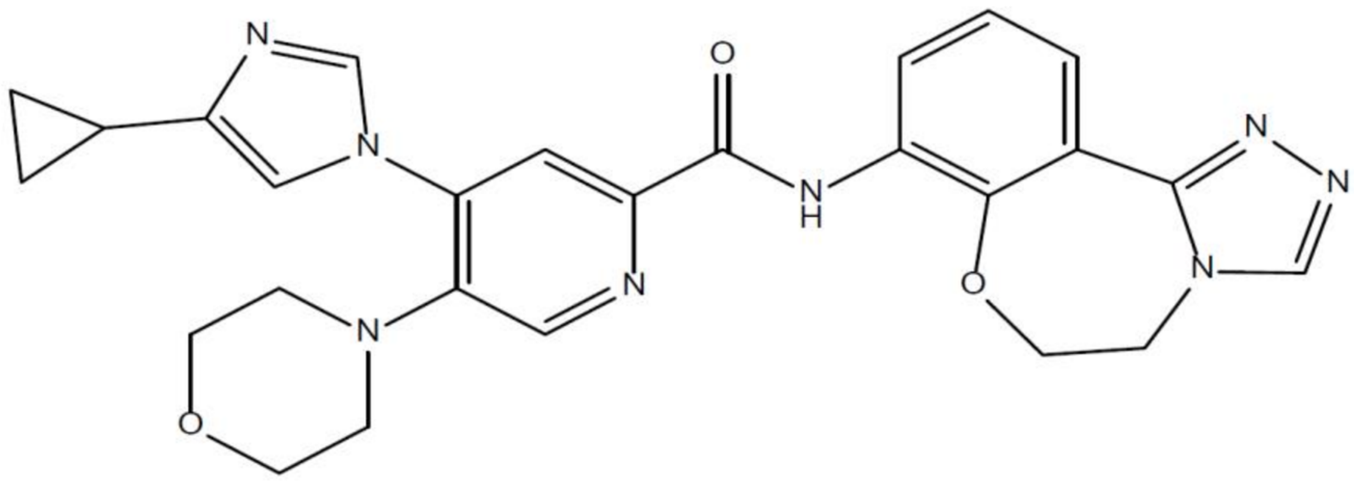
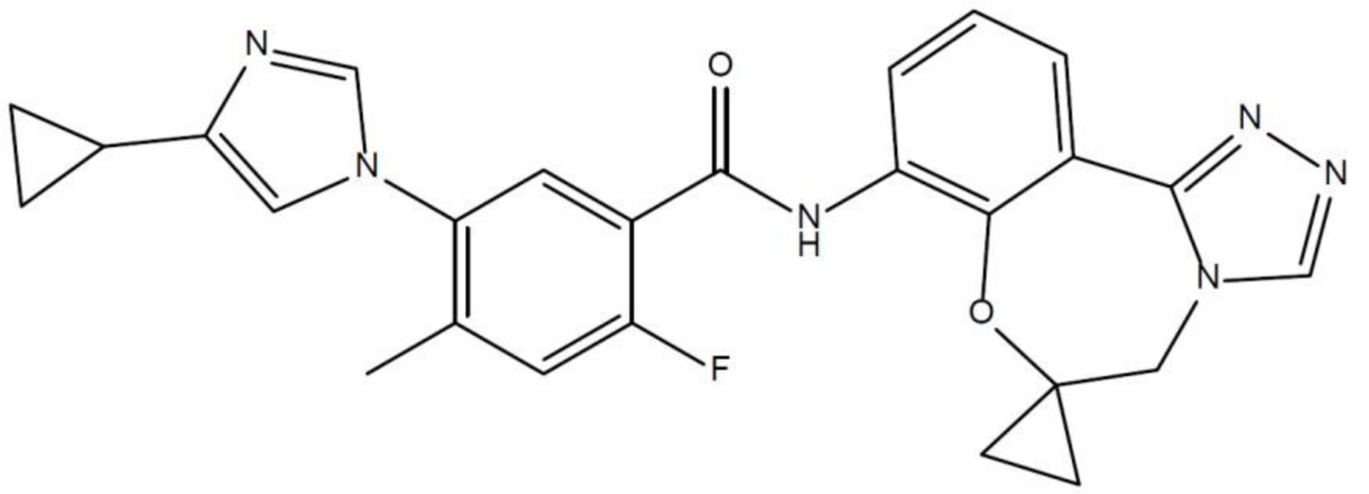
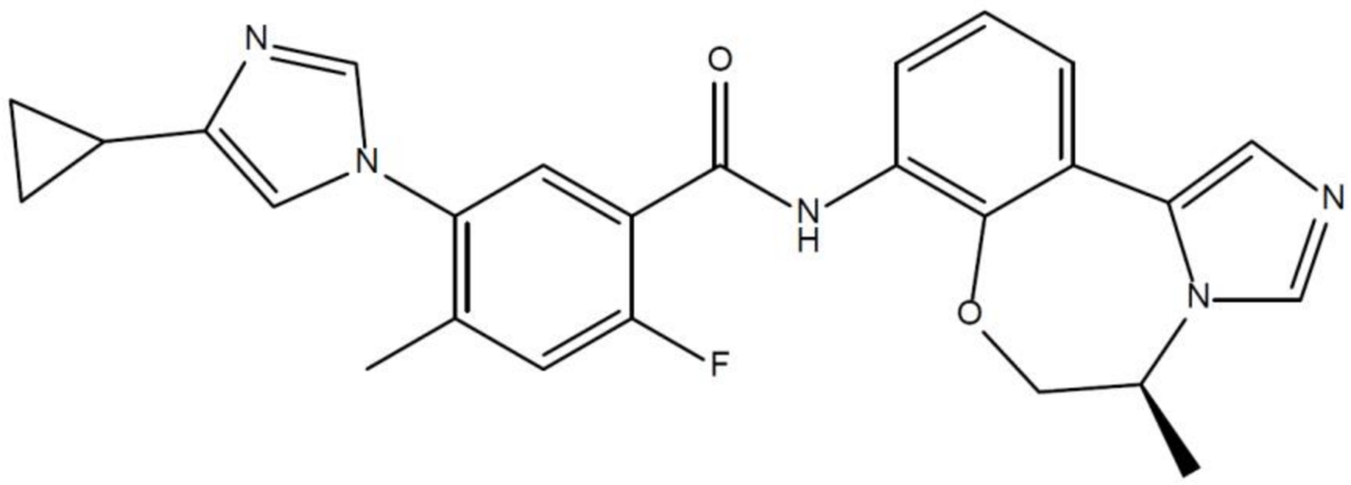
23	 $C_{24}H_{22}FN_7O_3$
24	 $C_{22}H_{20}N_8O_3$
25	 $C_{28}H_{28}N_8O_3$
26	 $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$

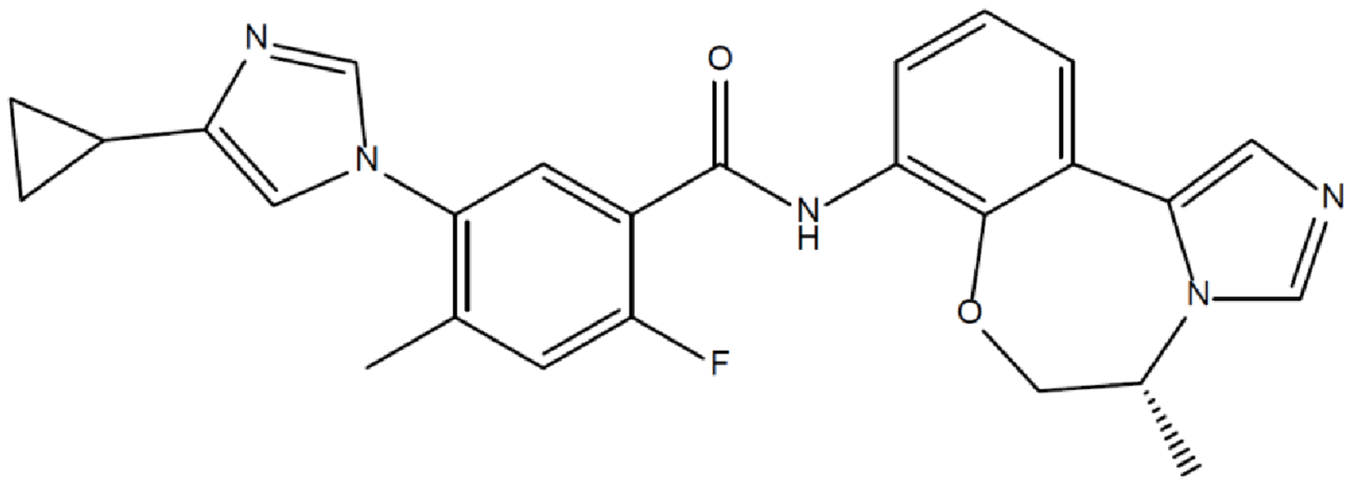
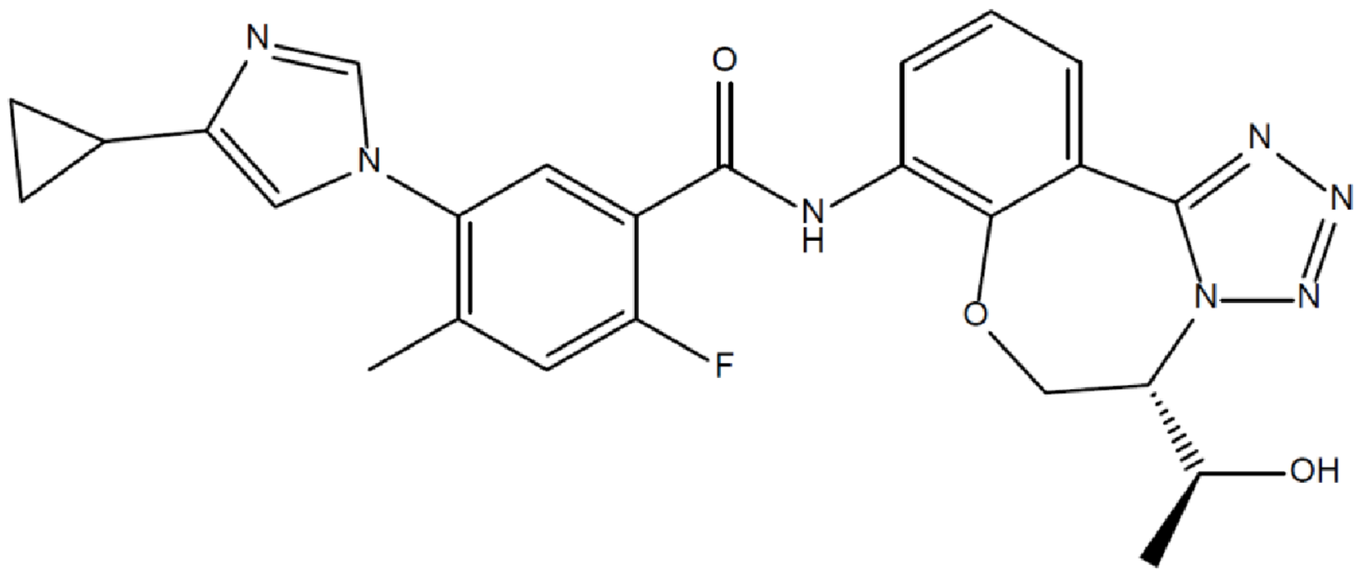
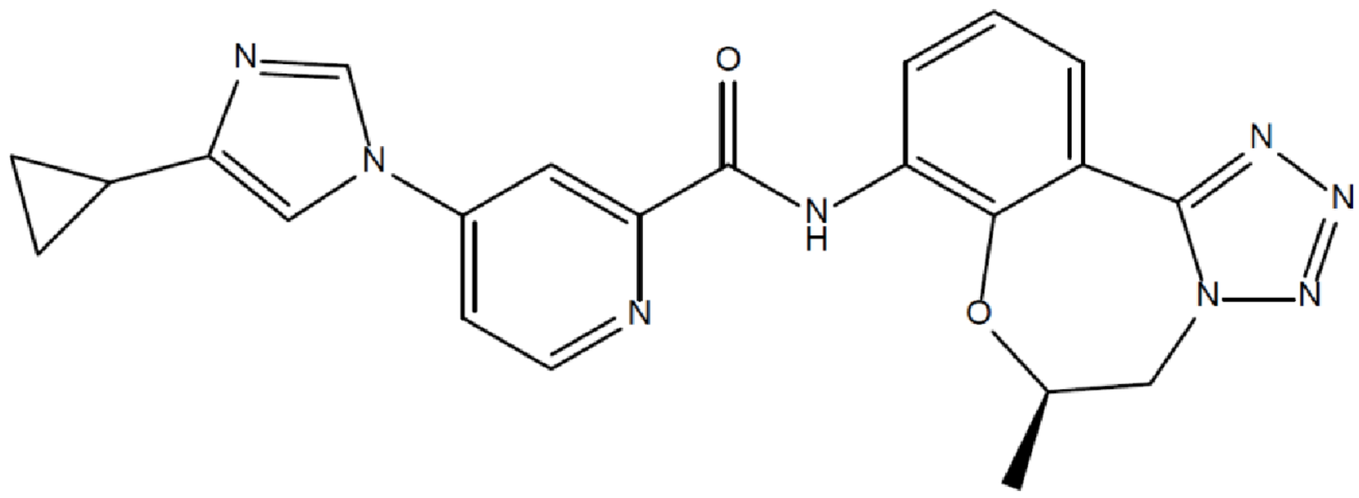
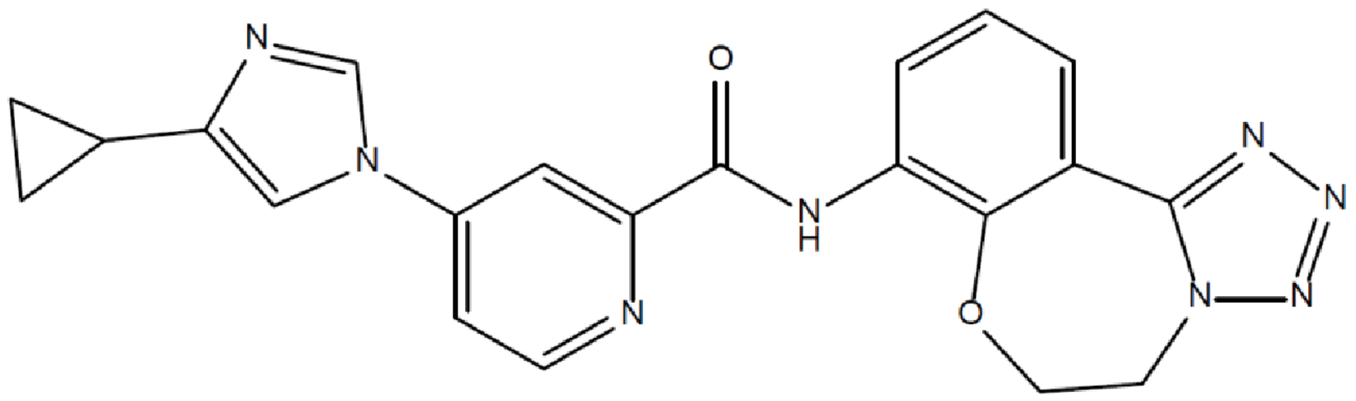
27	 $C_{22}H_{19}FN_8O_2$
28	 $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$
29	 $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
30	 $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$

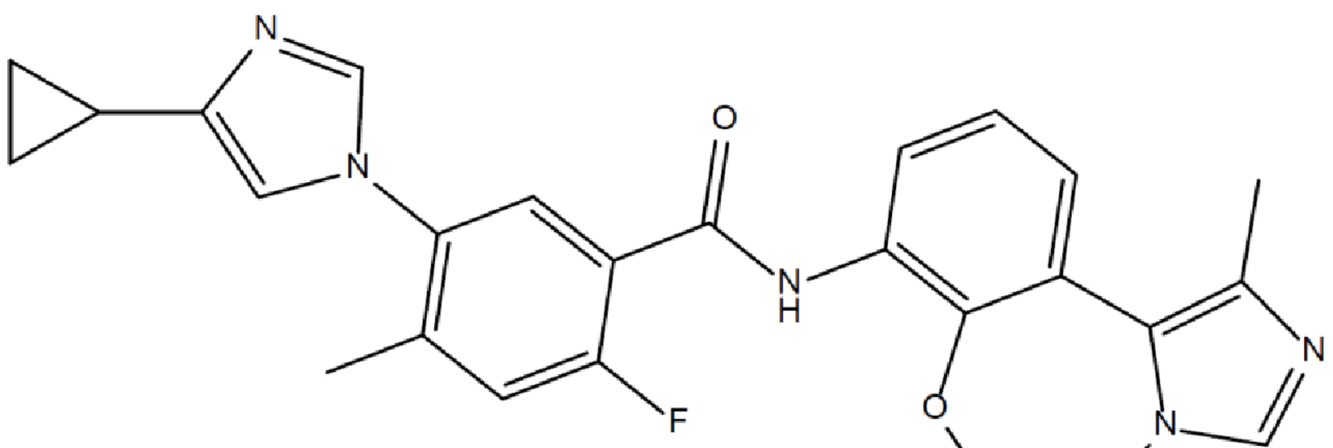
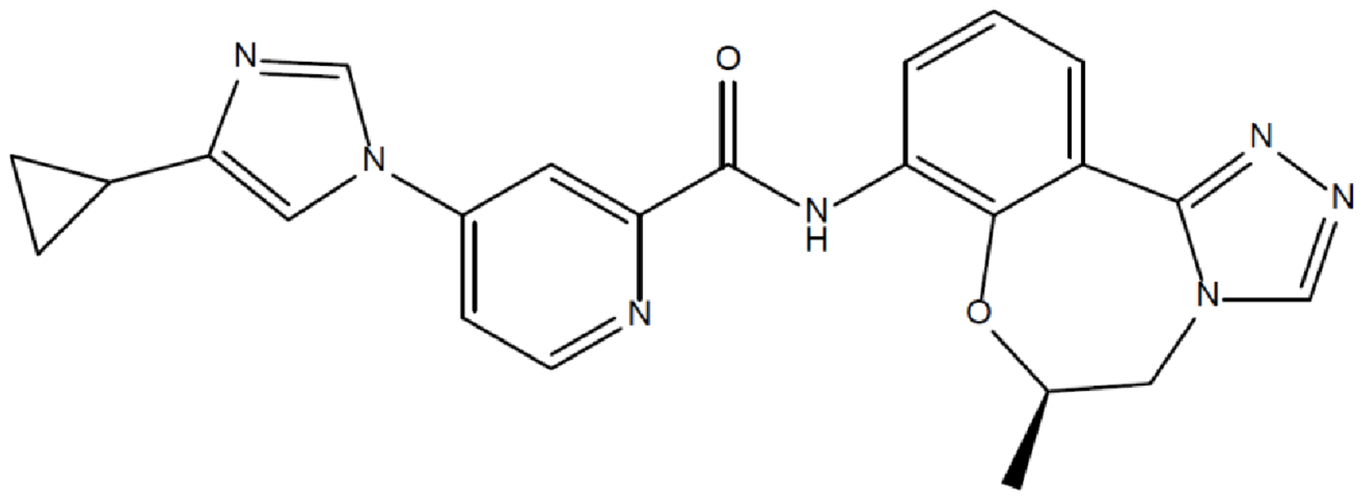
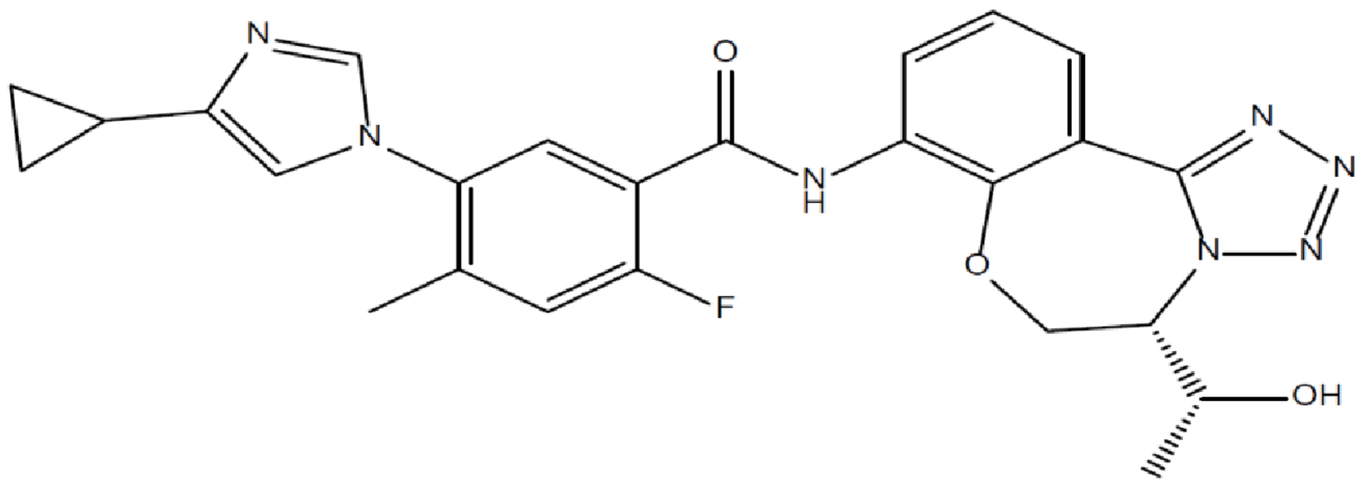
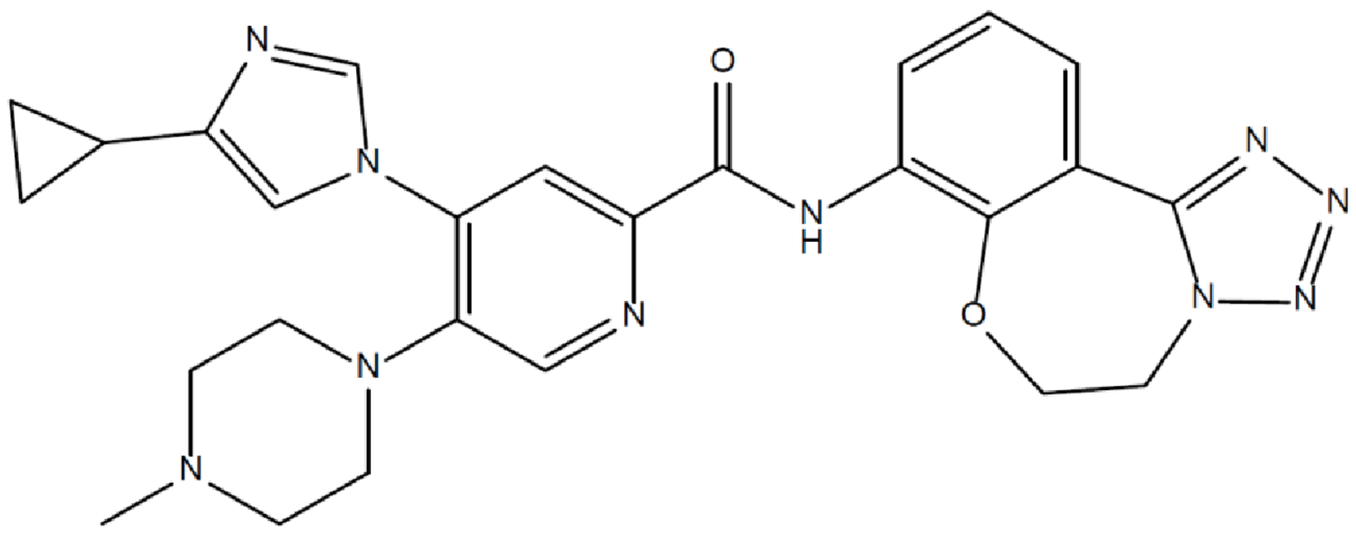
31	 $C_{22}H_{19}FN_8O_2$
32	 $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$
33	 $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
34	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$

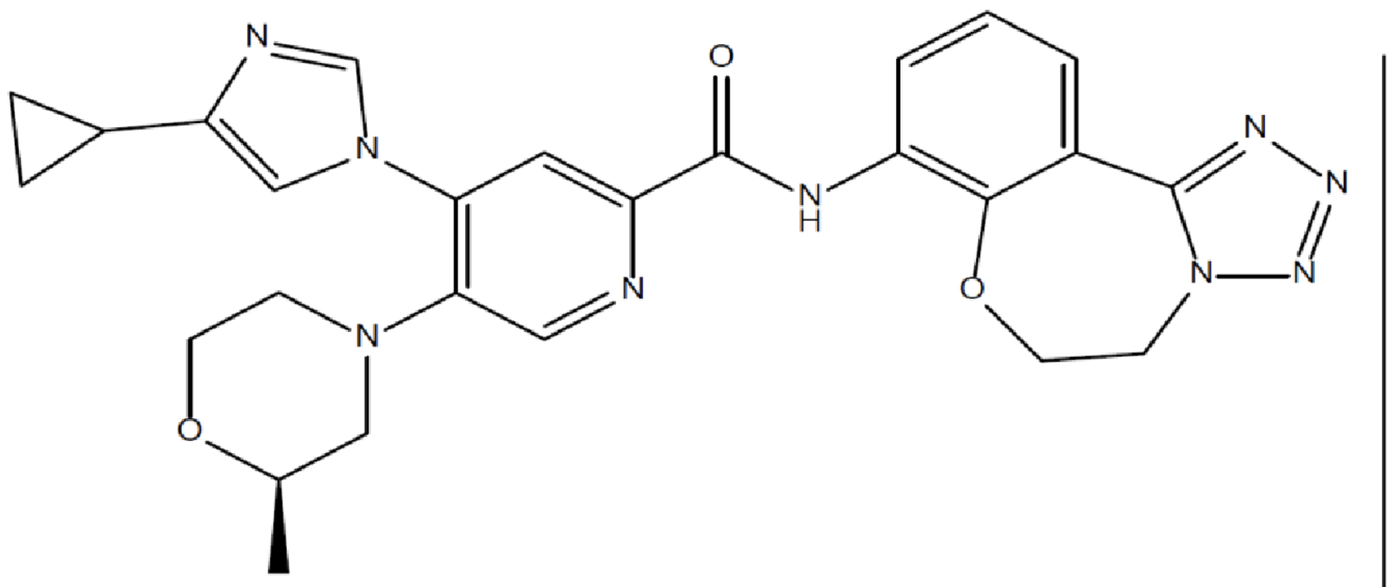
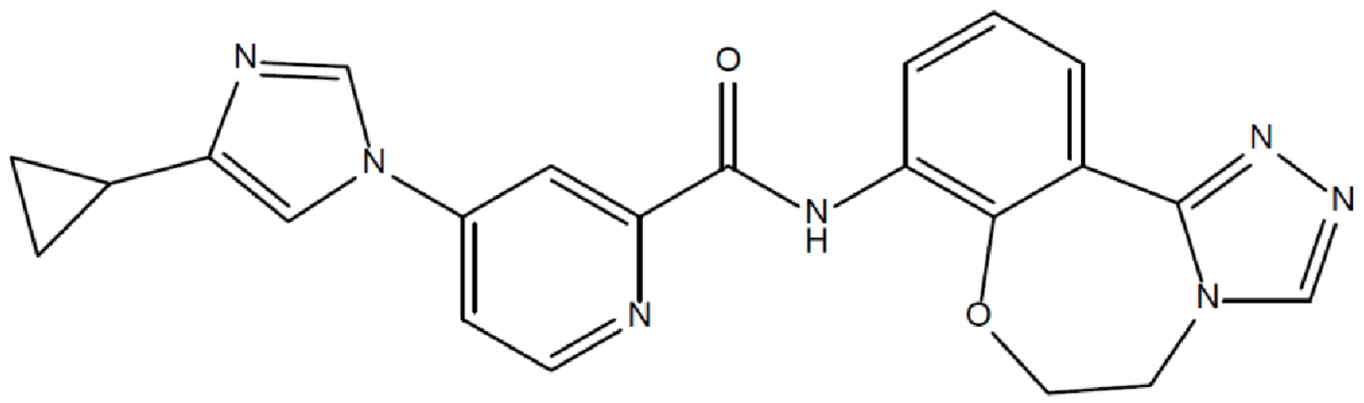
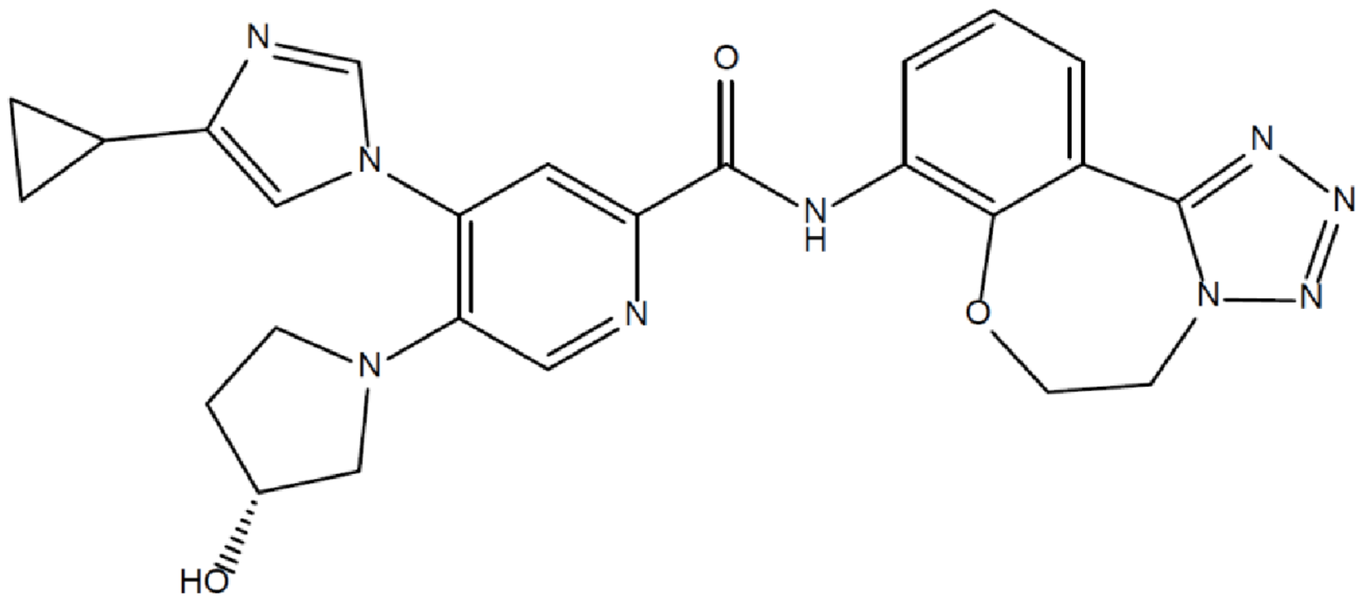
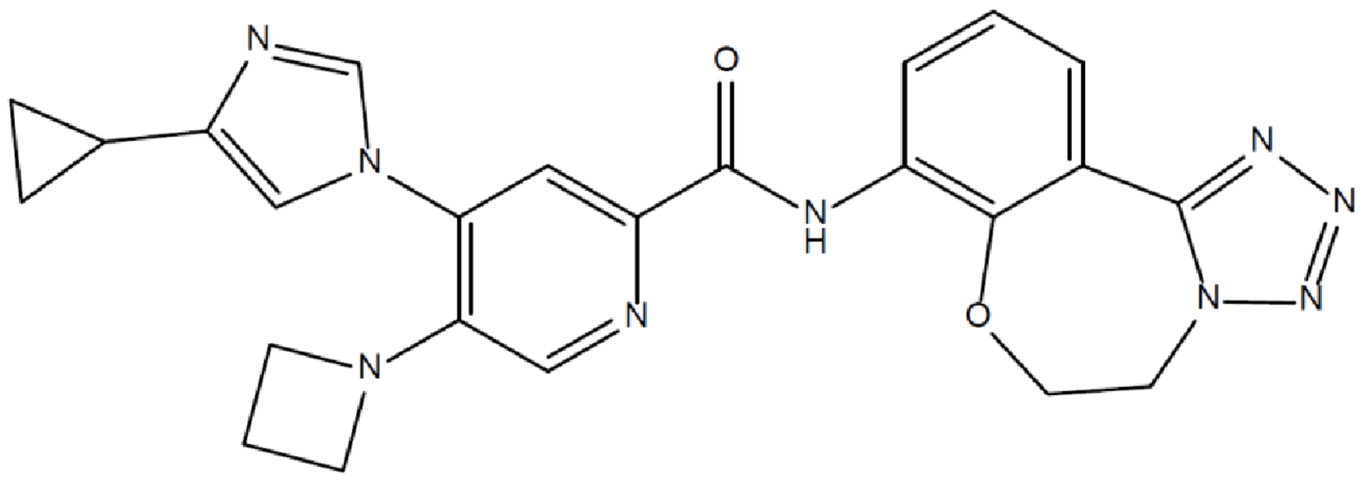
35	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
36	 $C_{28}H_{30}N_8O_3$
37	 $C_{27}H_{29}N_9O_3$
38	 $C_{27}H_{28}N_8O_3$

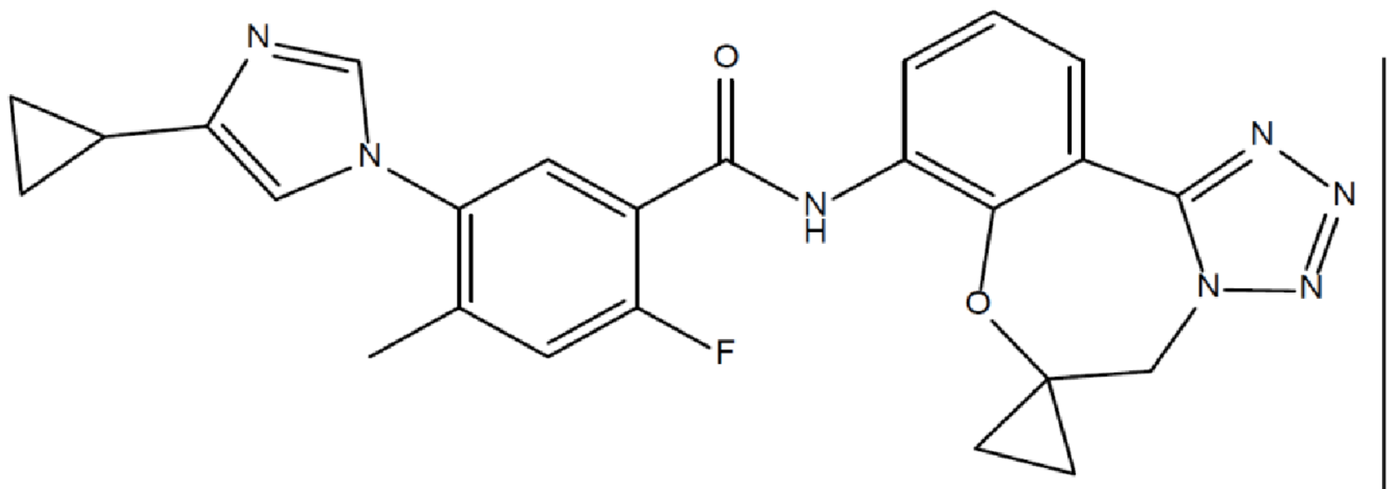
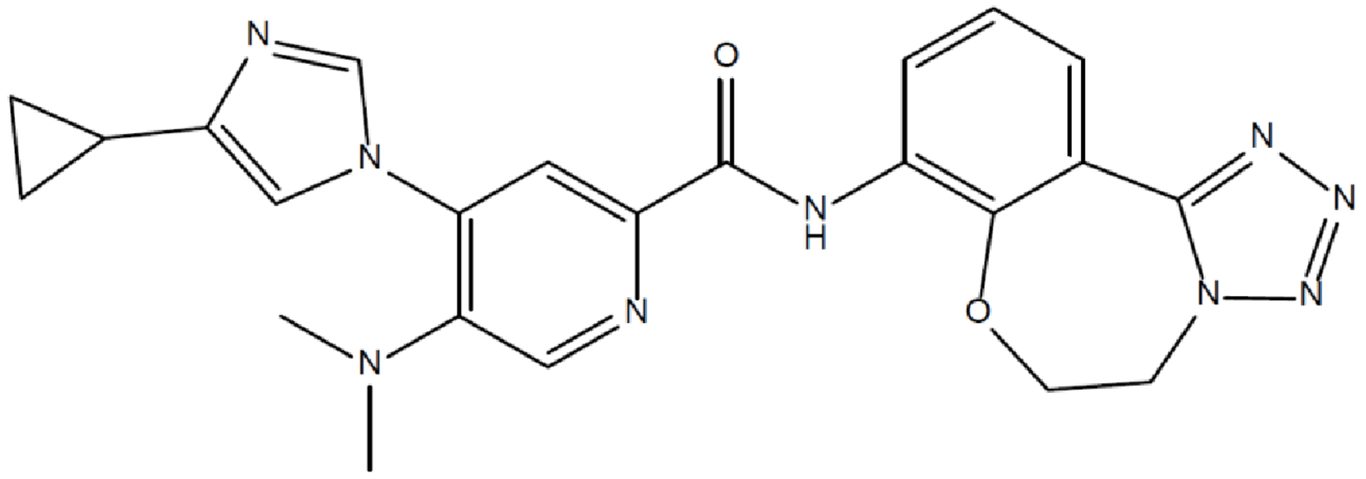
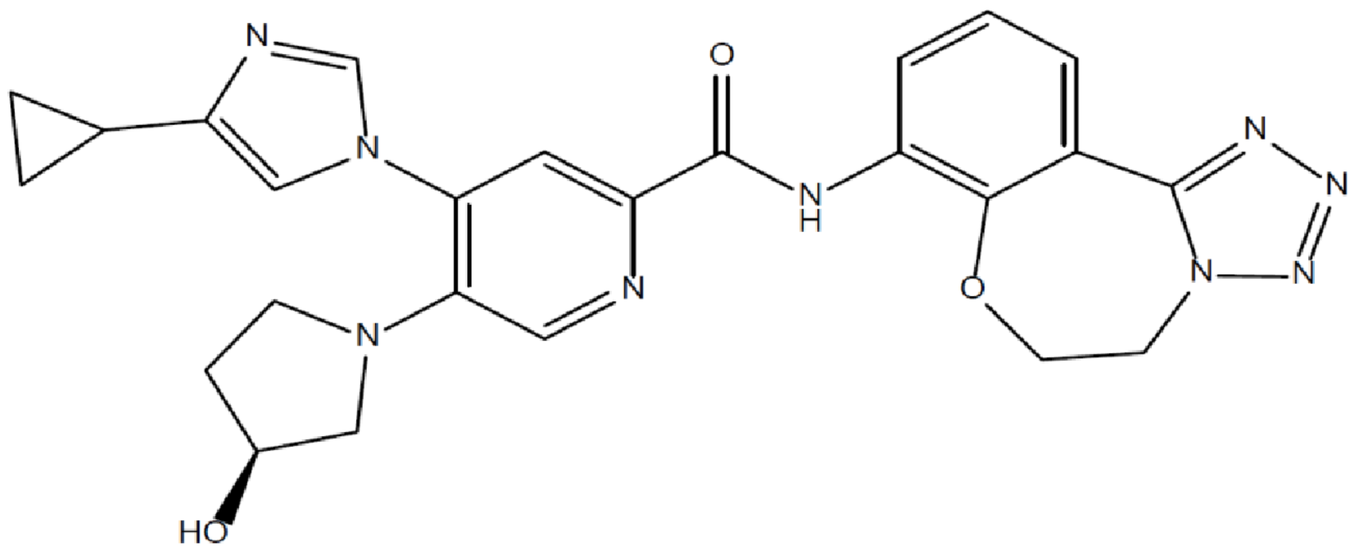
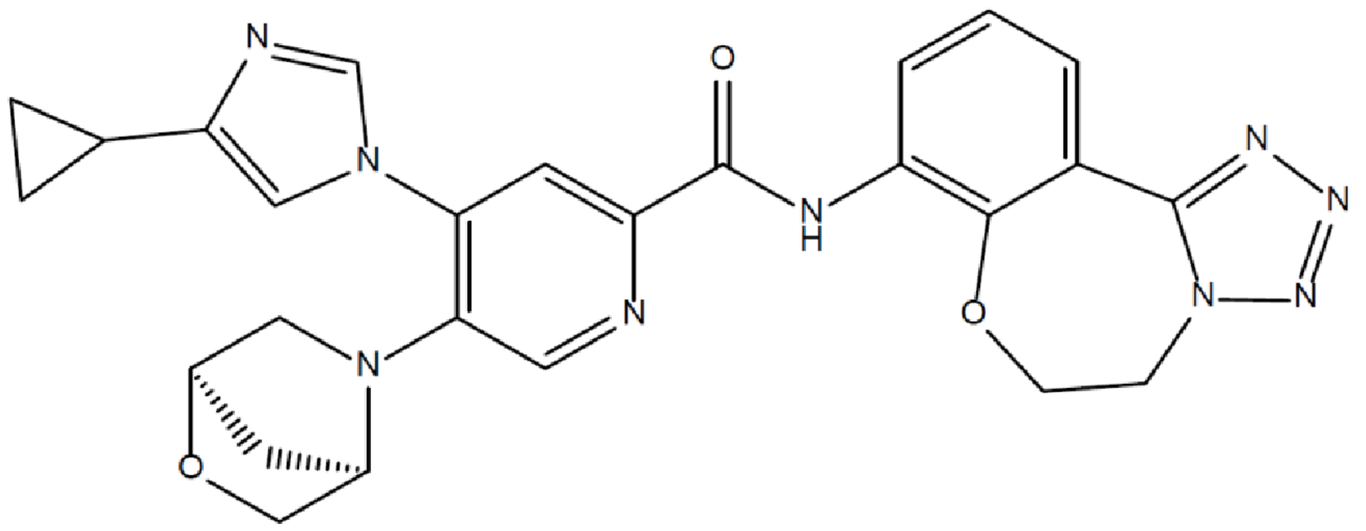
39	 $C_{27}H_{28}N_8O_3$
40	 $C_{24}H_{21}FN_6O_2$
41	 $C_{25}H_{22}FN_5O_2$
42	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$

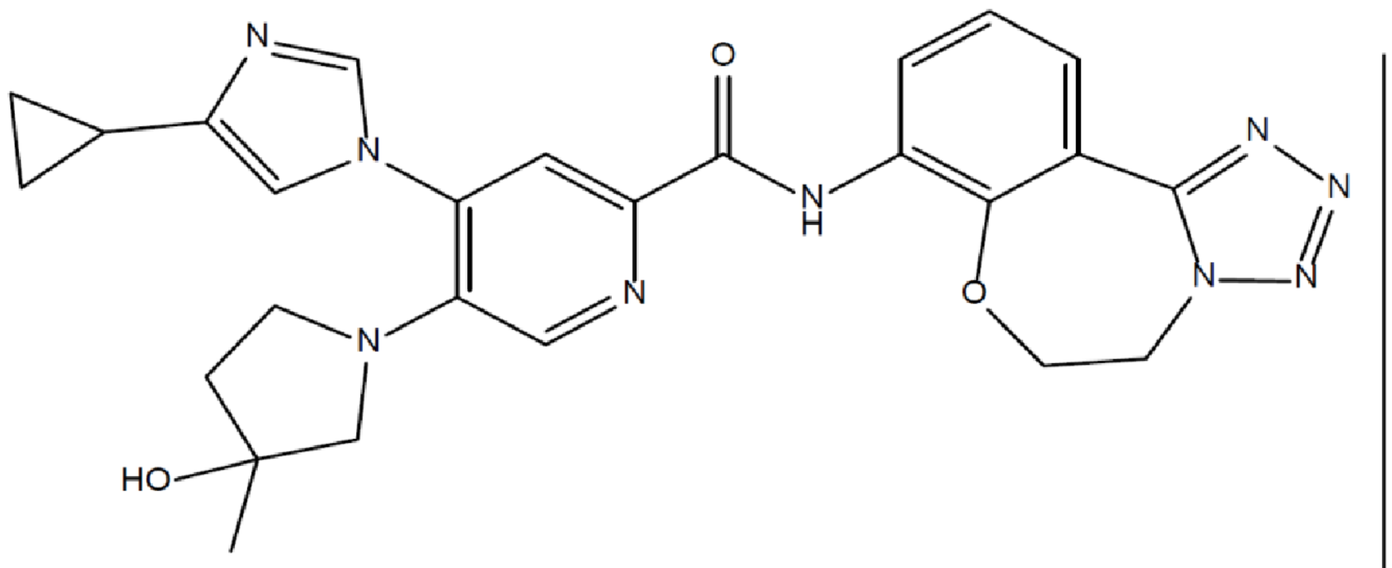
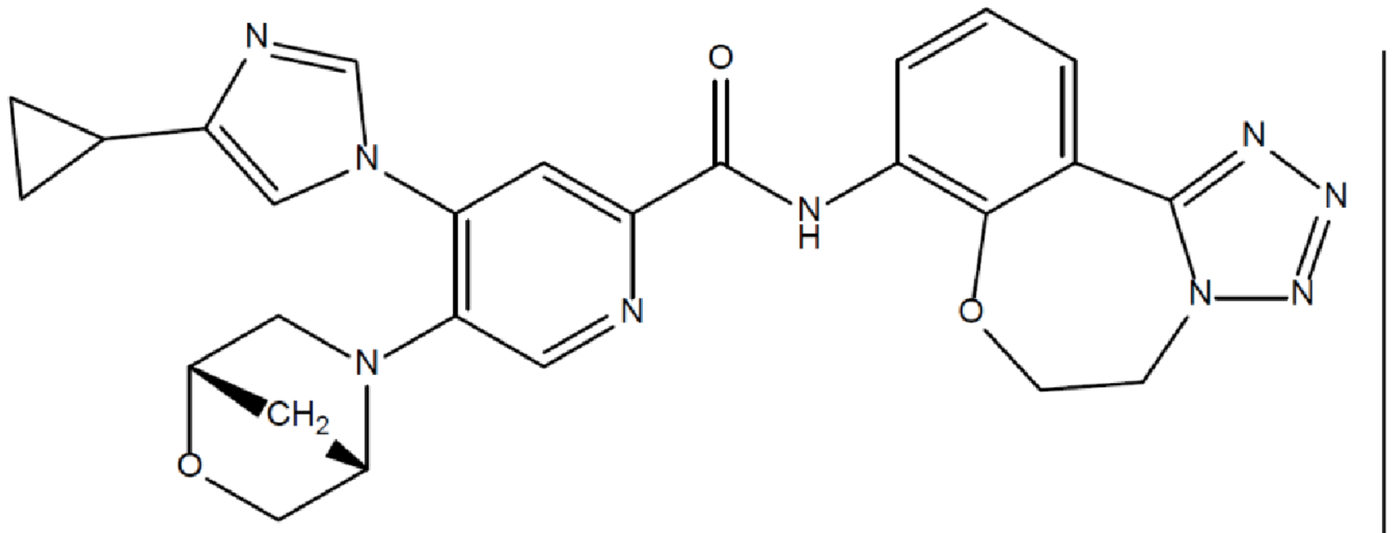
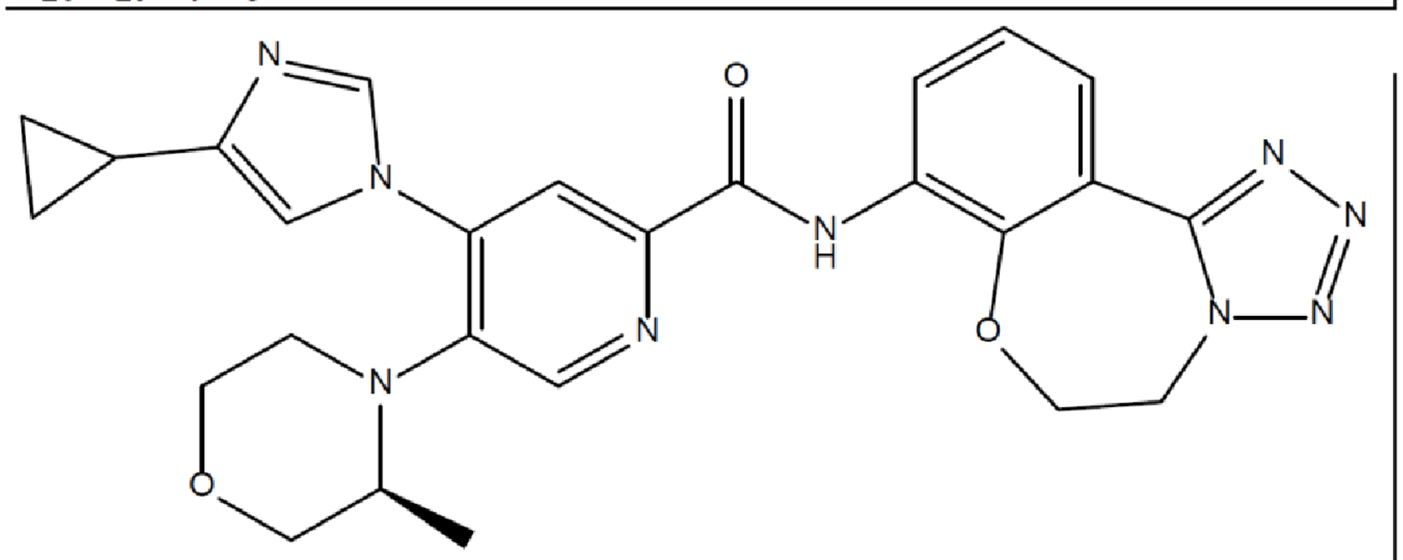
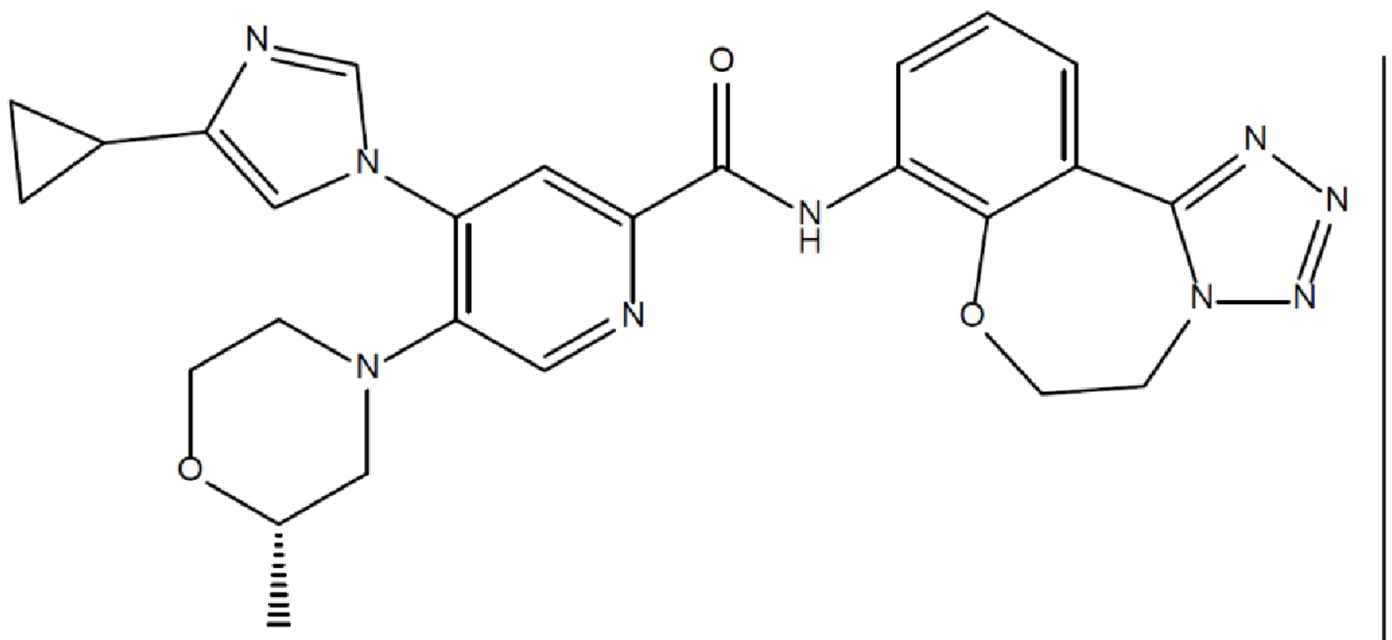
43	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
44	 $C_{26}H_{26}N_8O_3$
45	 $C_{26}H_{23}FN_6O_2$
46	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$

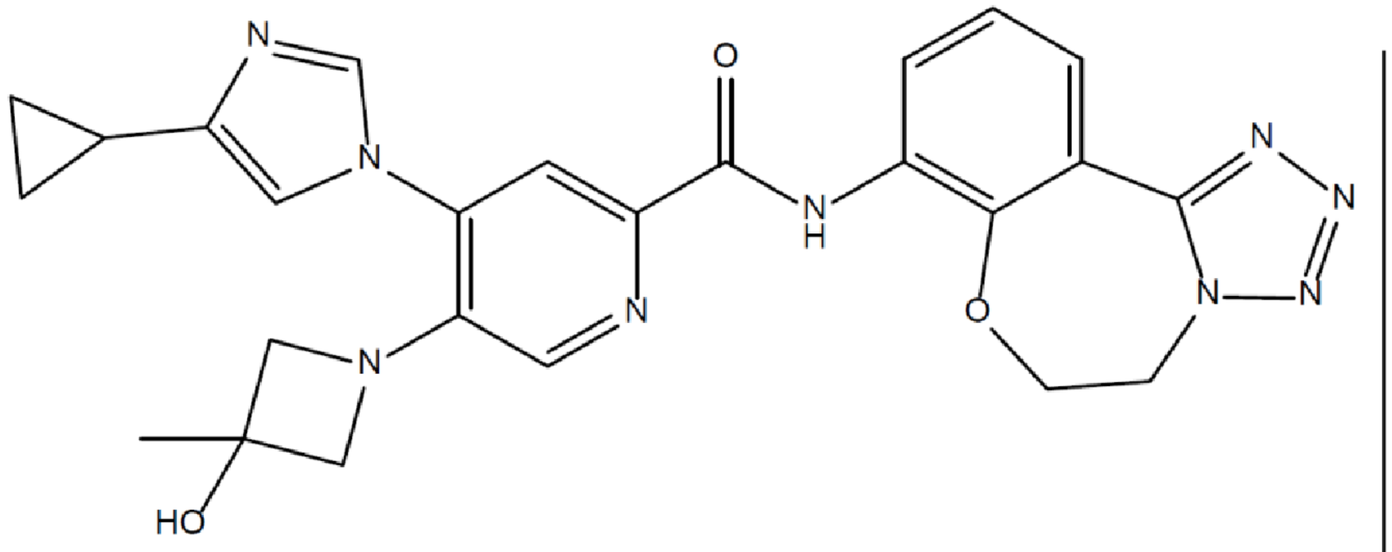
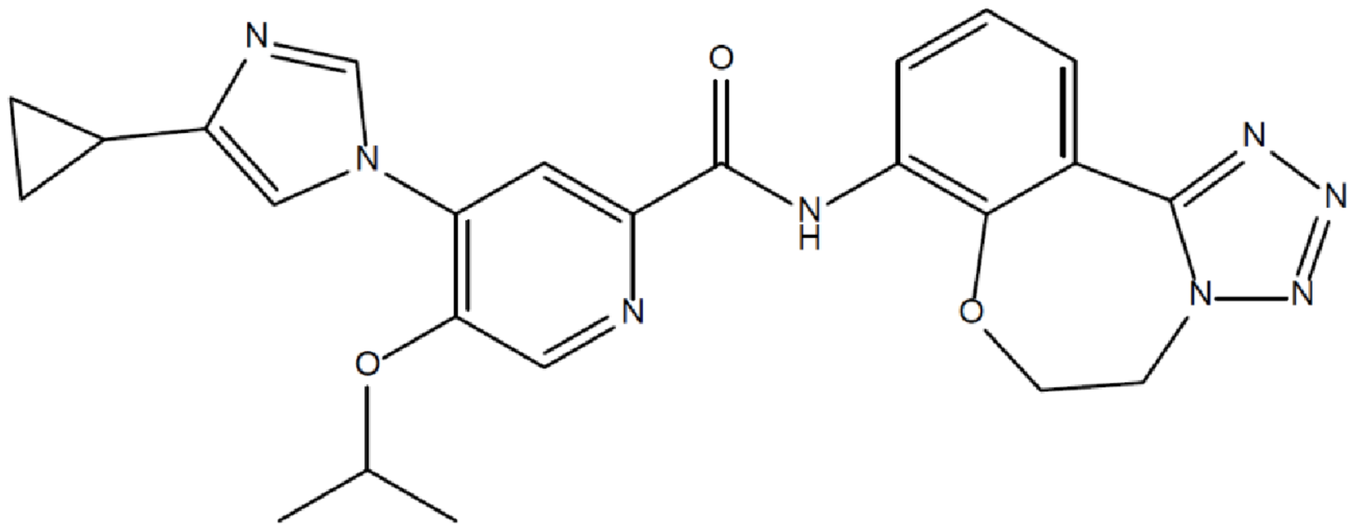
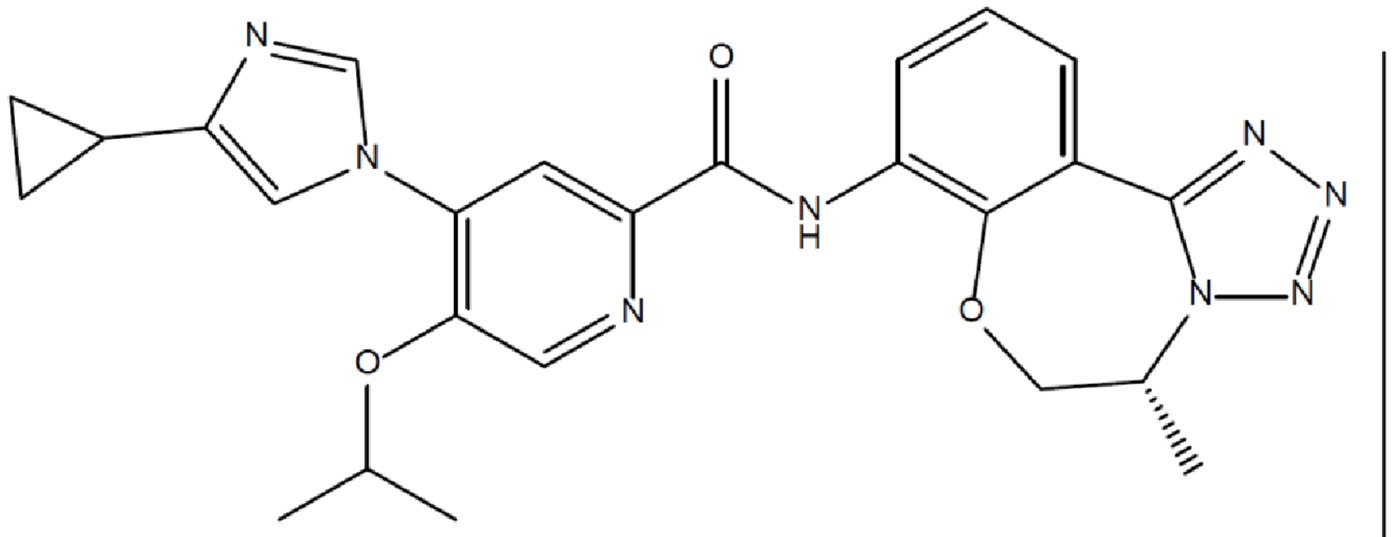
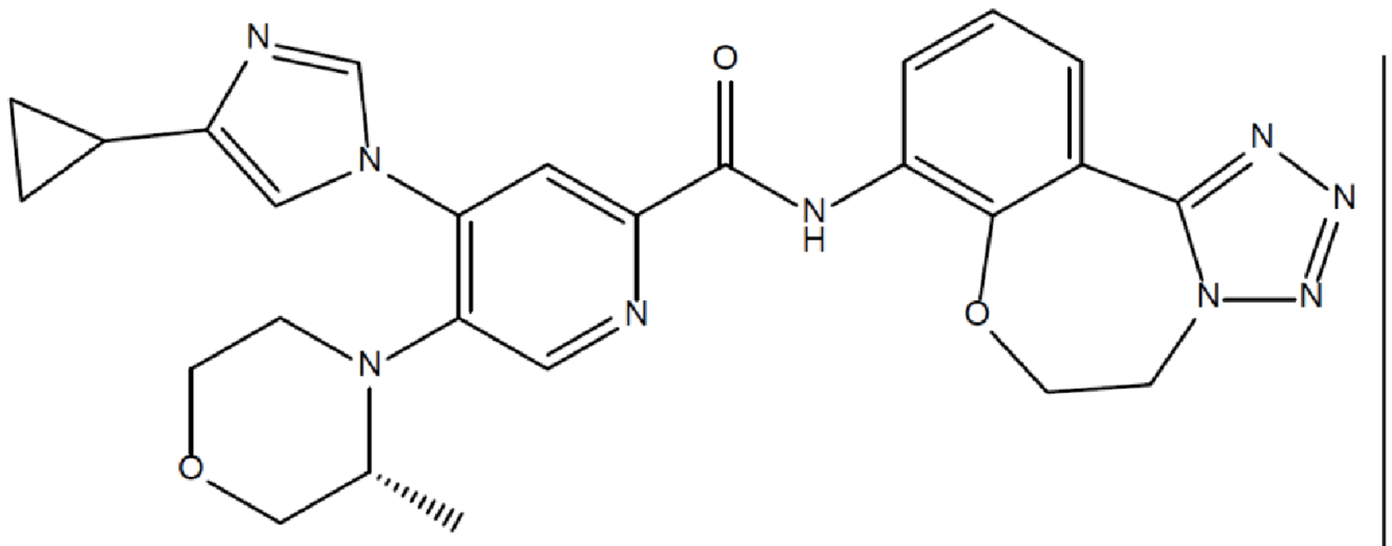
47	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$
48	 $C_{25}H_{24}FN_7O_3$
49	 $C_{22}H_{20}N_8O_2$
50	 $C_{21}H_{18}N_8O_2$

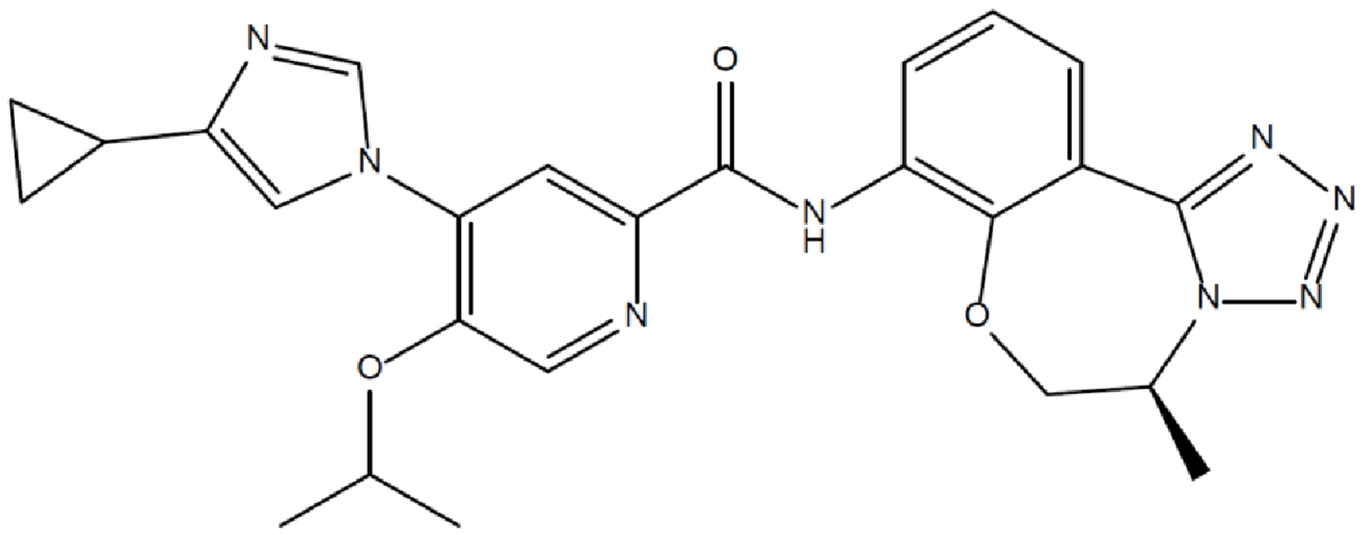
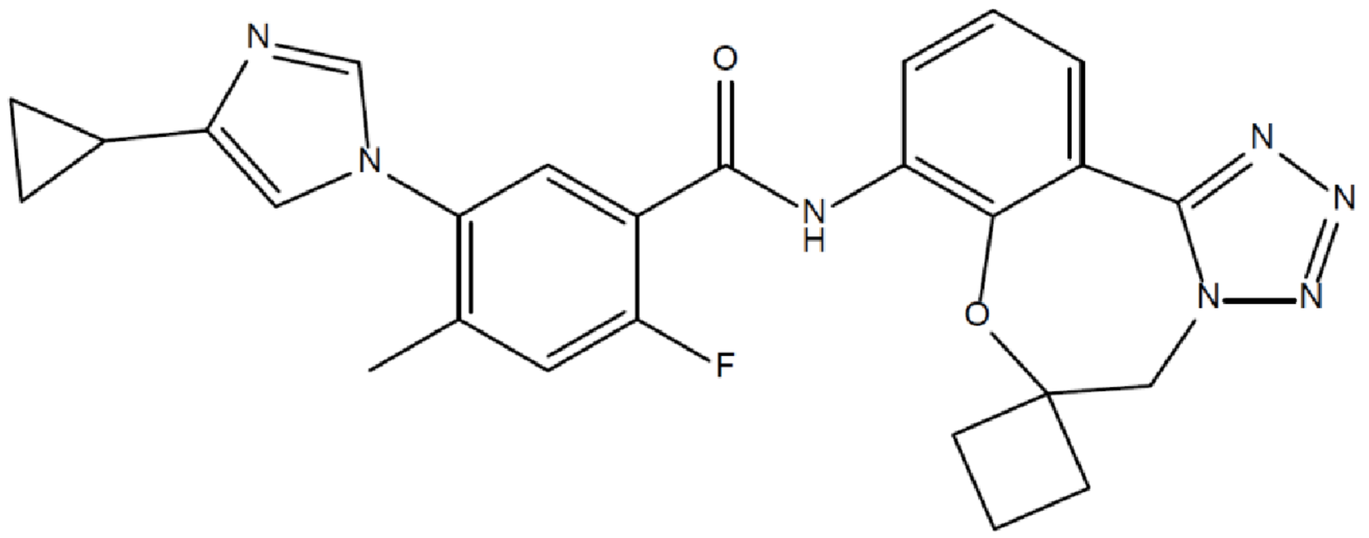
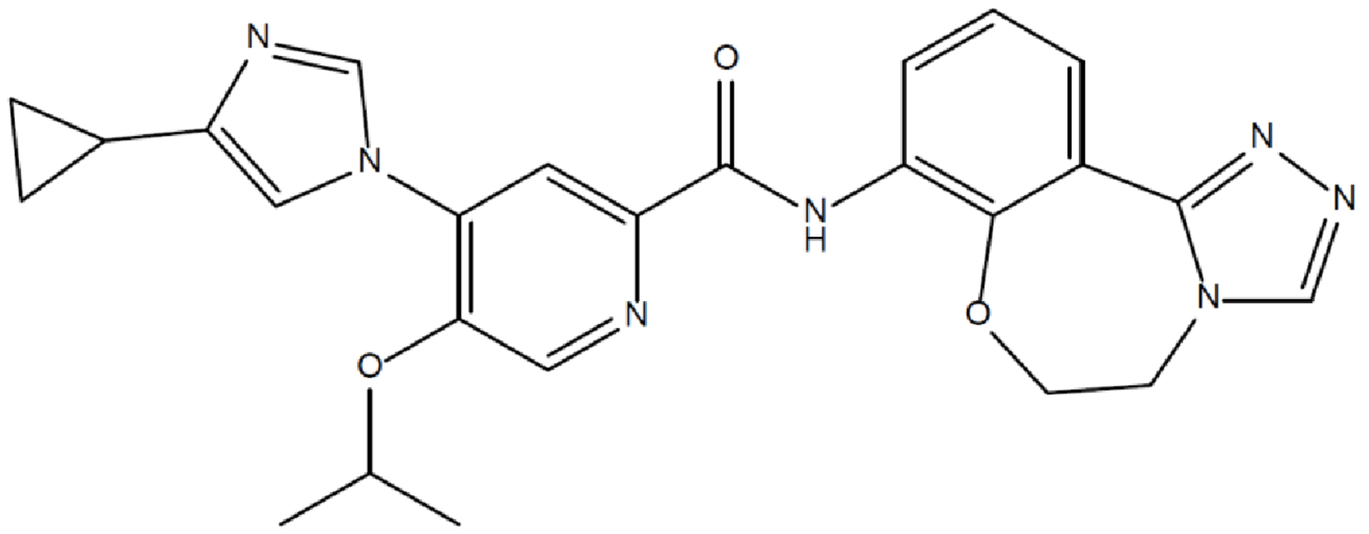
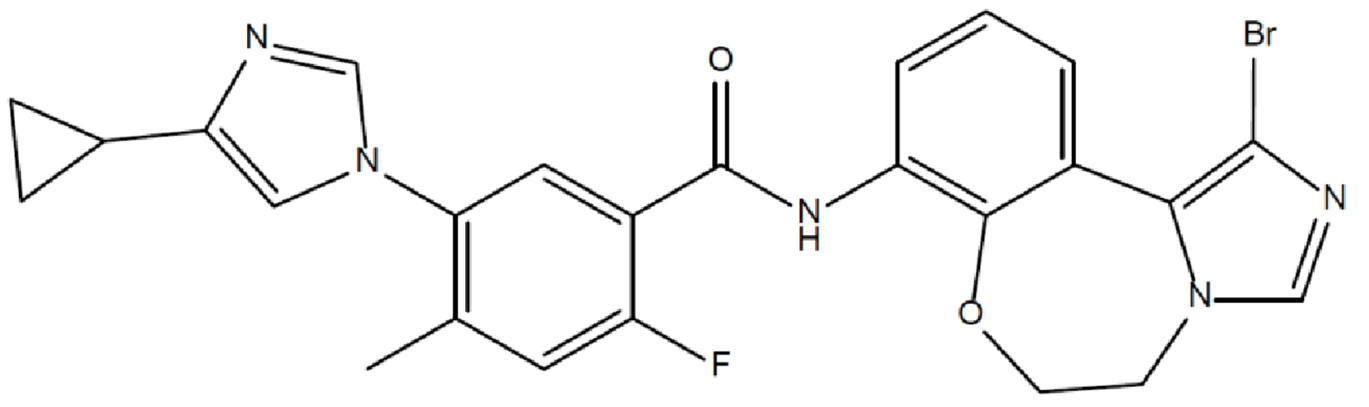
51	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$
52	 $C_{23}H_{21}N_7O_2$
53	 $C_{25}H_{24}FN_7O_3$
54	 $C_{26}H_{28}N_{10}O_2$

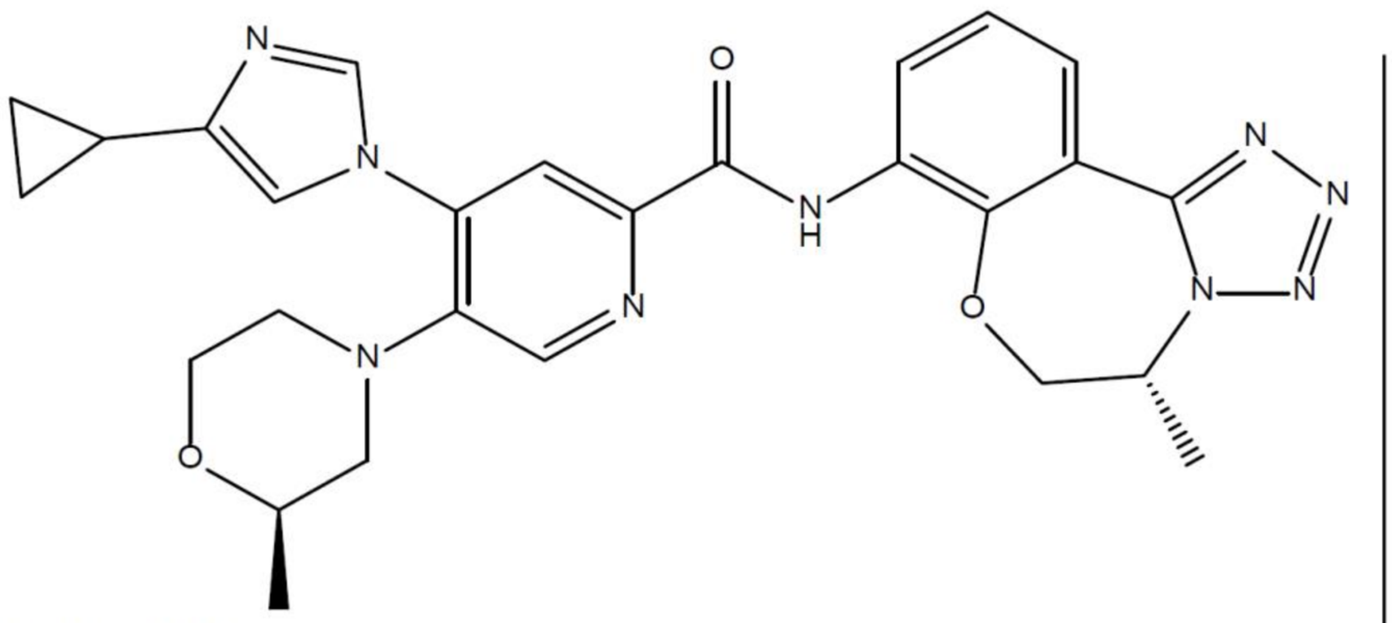
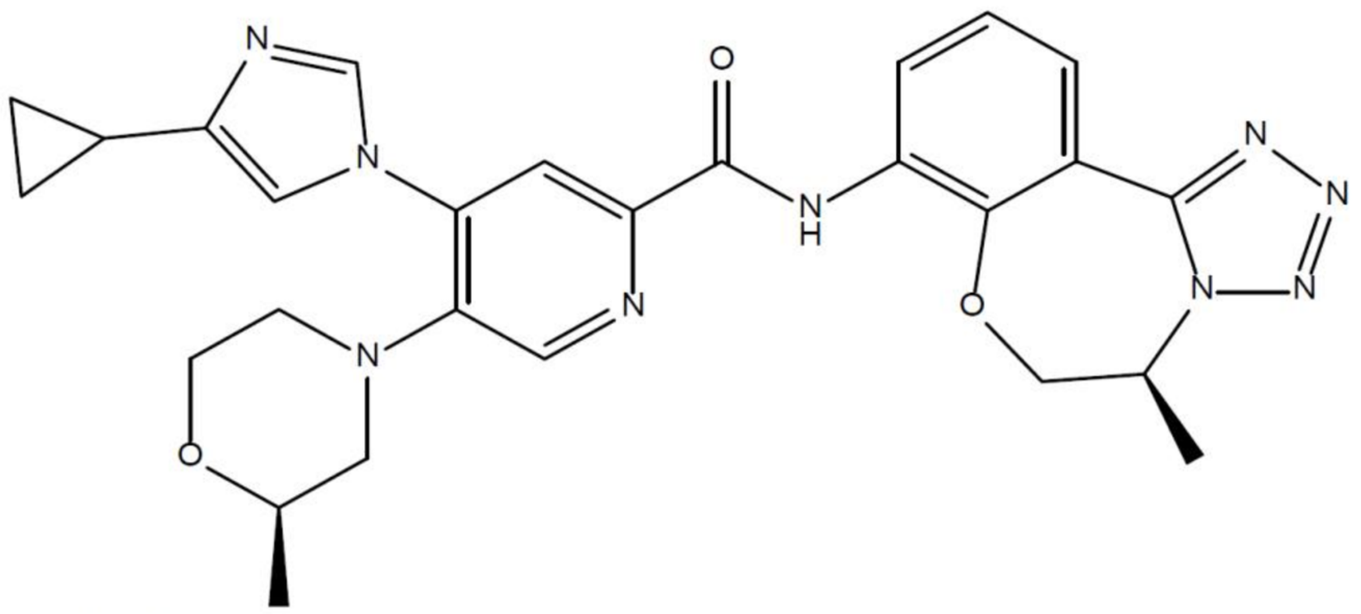
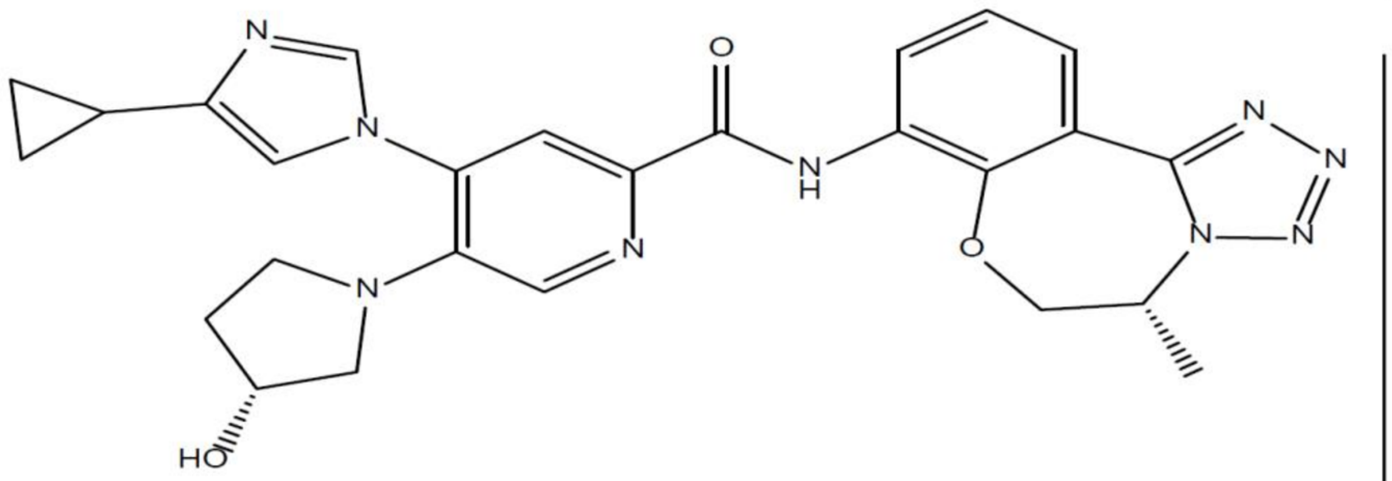
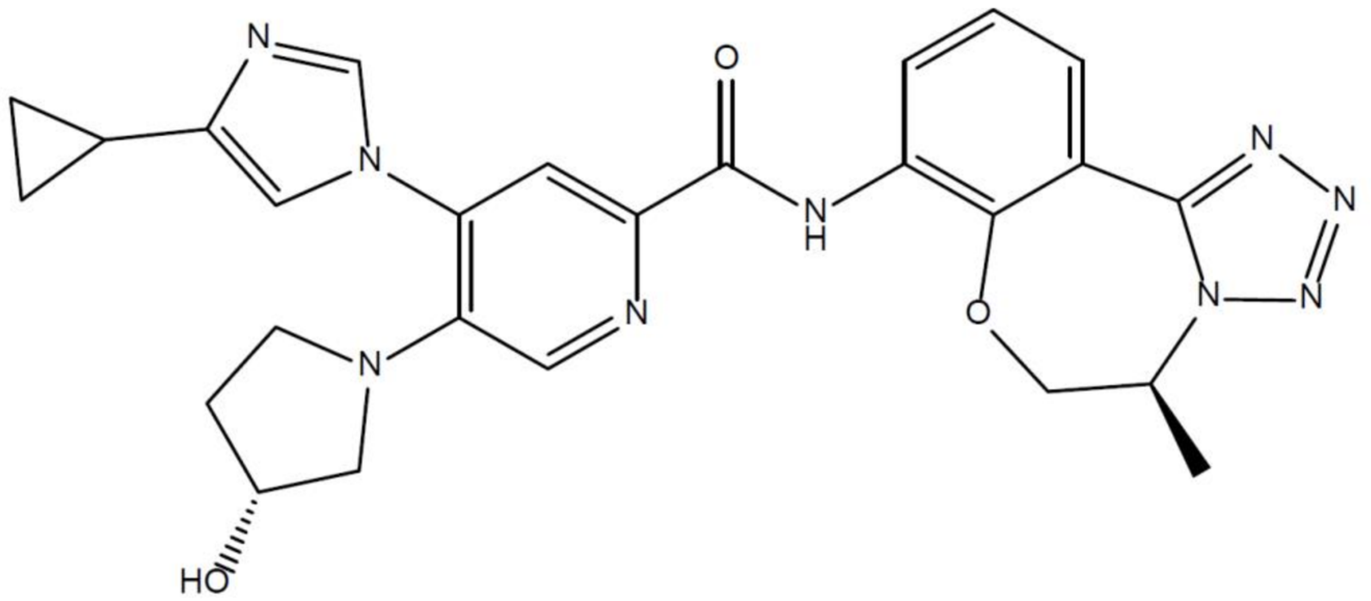
55	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
56	 $C_{22}H_{19}N_7O_2$
57	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
58	 $C_{24}H_{23}N_9O_2$

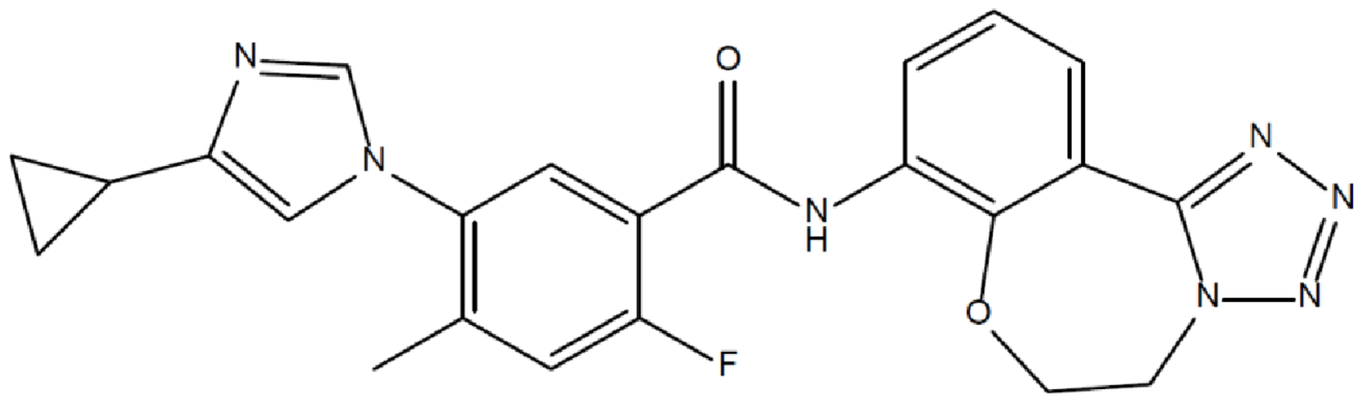
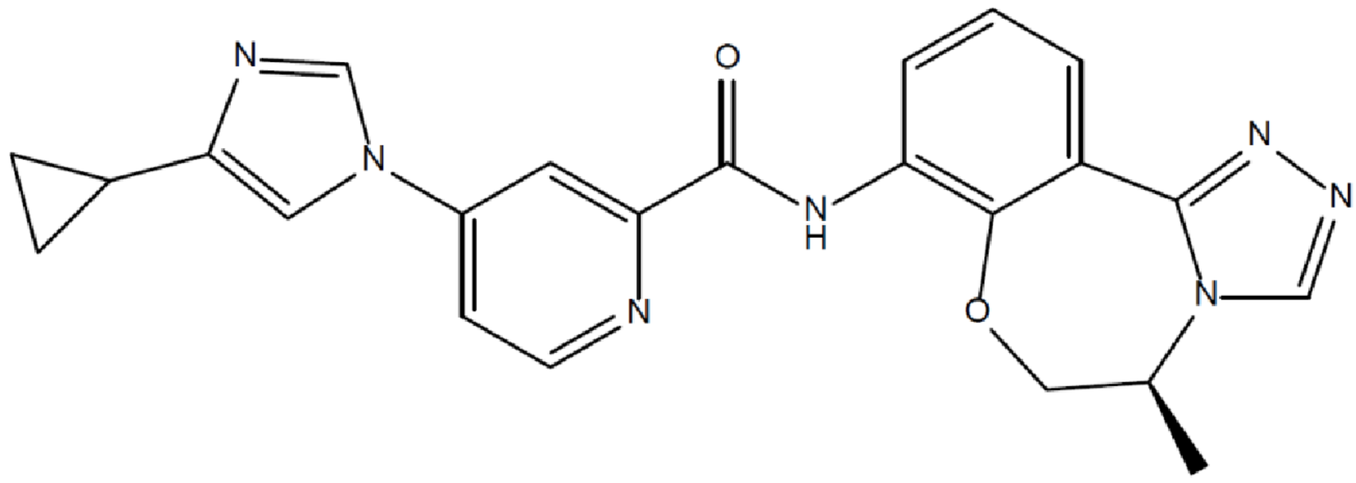
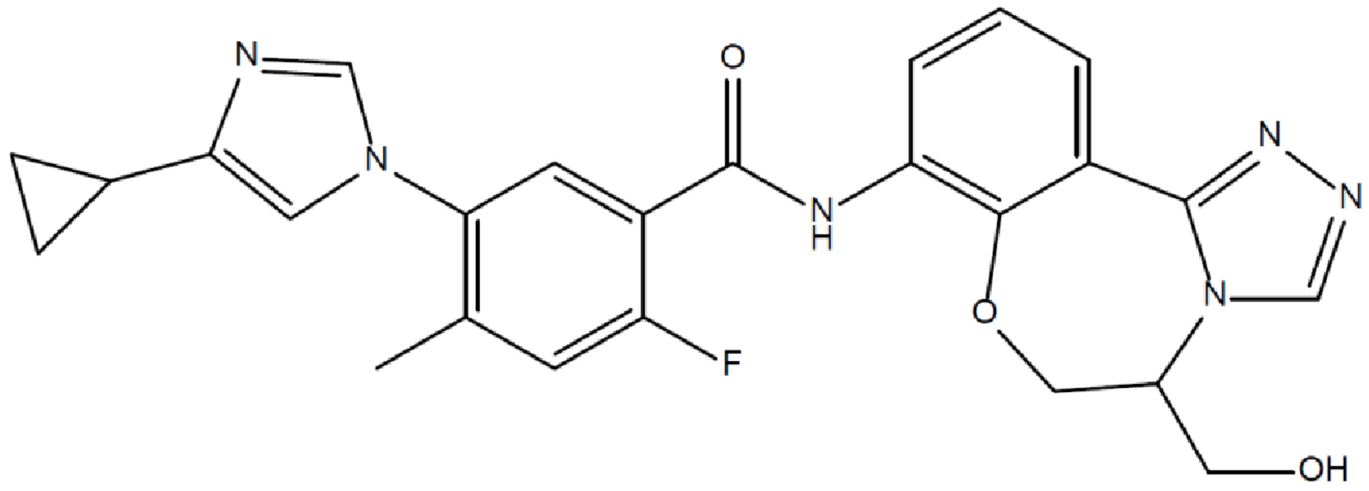
59	 $C_{25}H_{22}FN_7O_2$
60	 $C_{23}H_{23}N_9O_2$
61	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
62	 $C_{26}H_{25}N_9O_3$

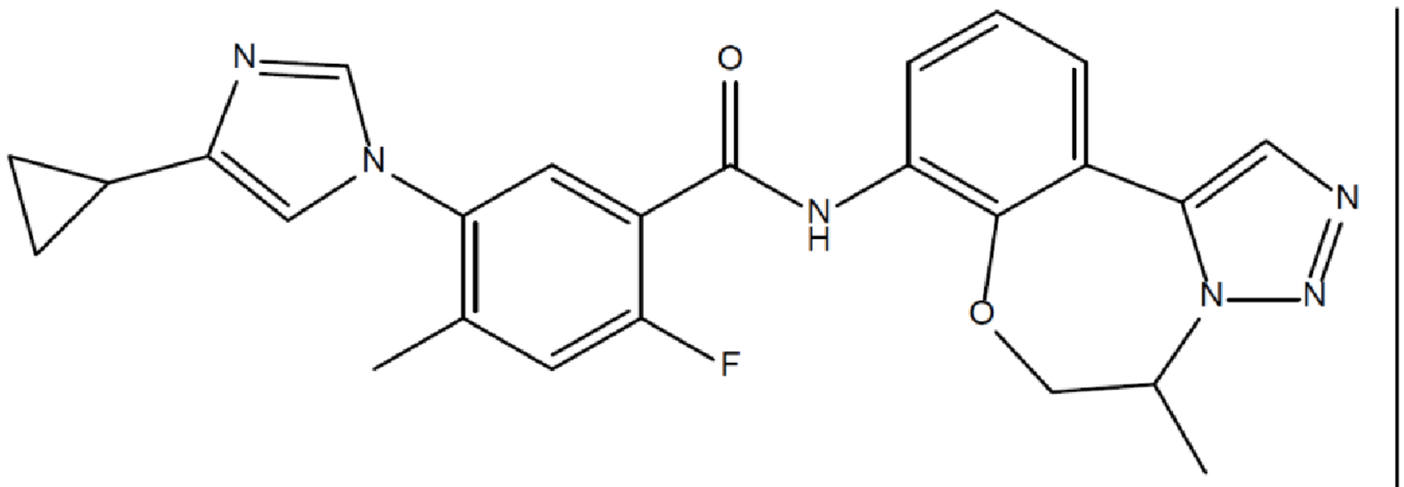
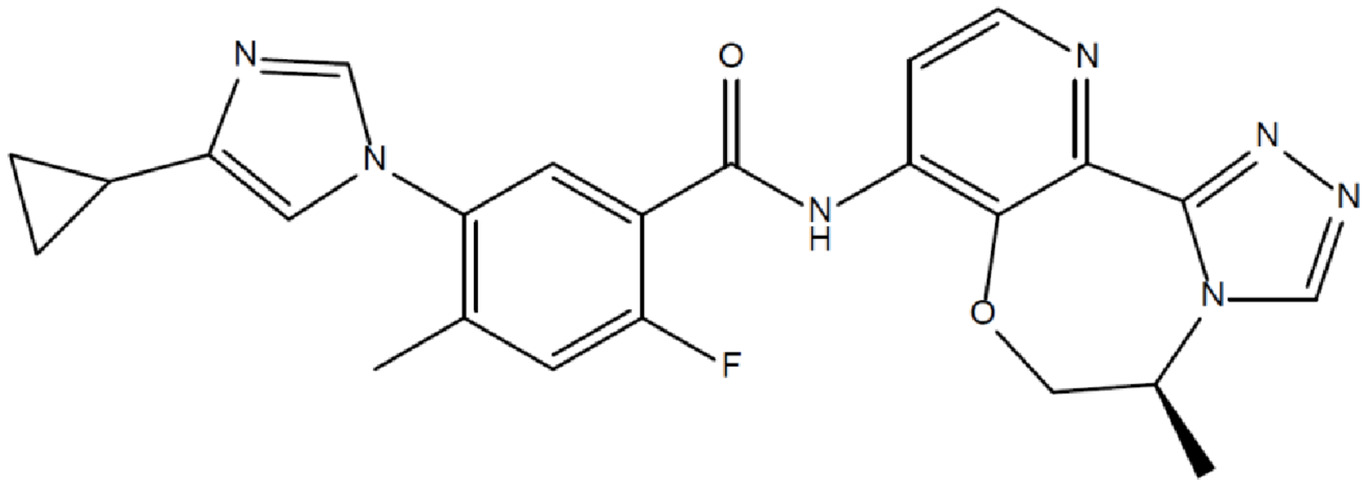
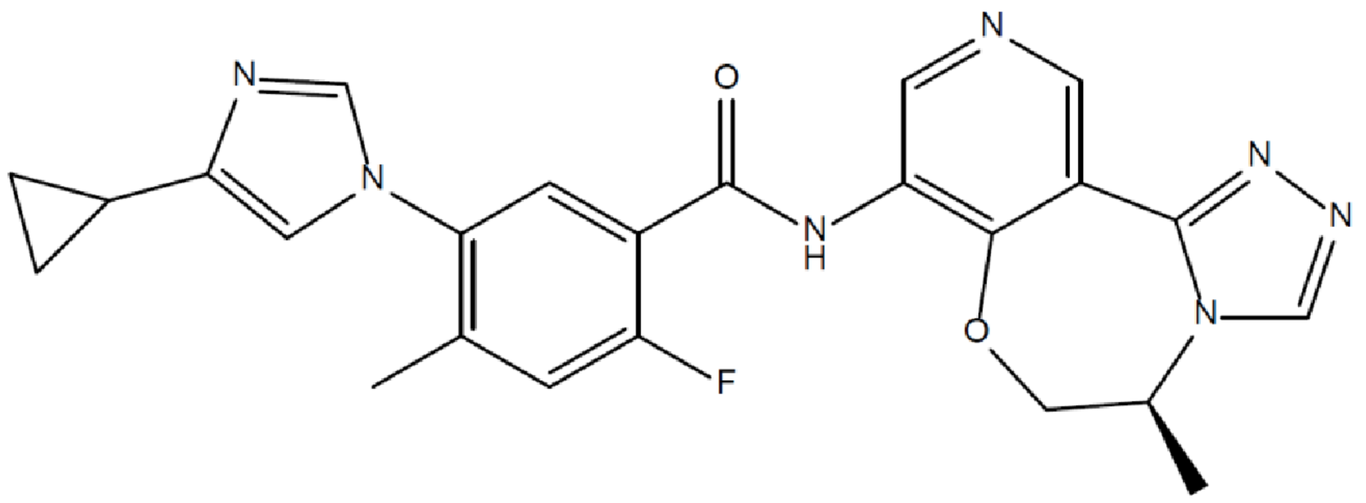
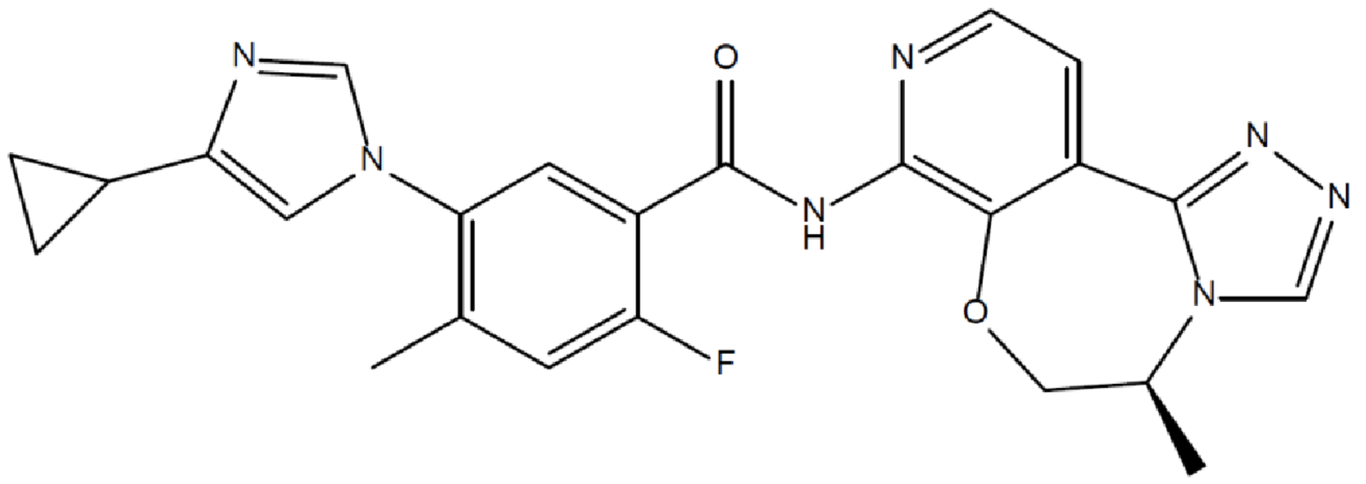
63	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
64	 $C_{26}H_{25}N_9O_3$
65	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$
66	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

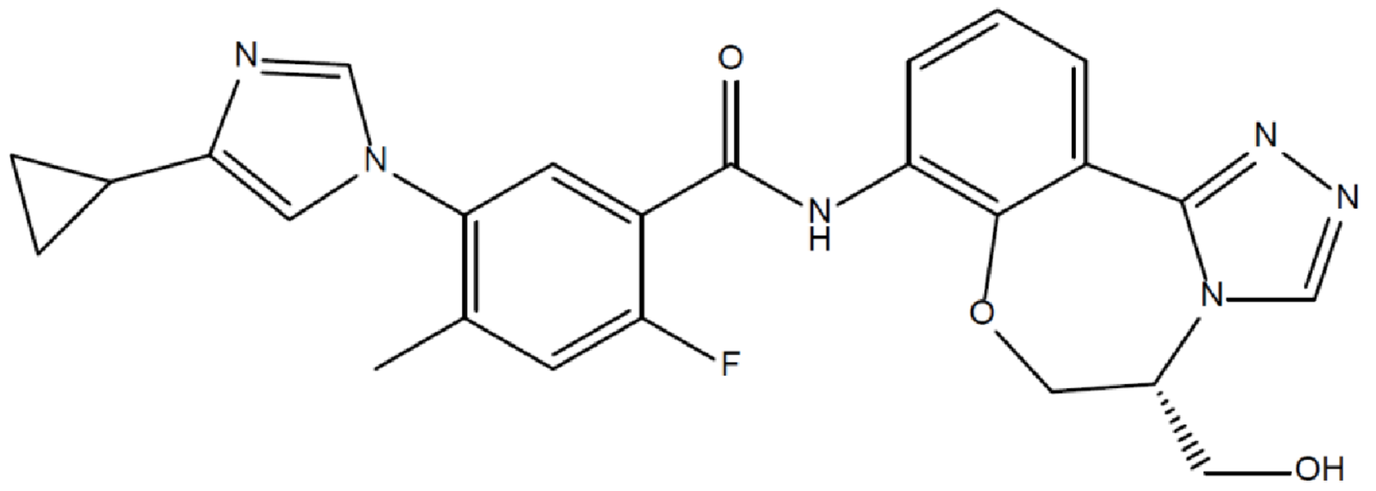
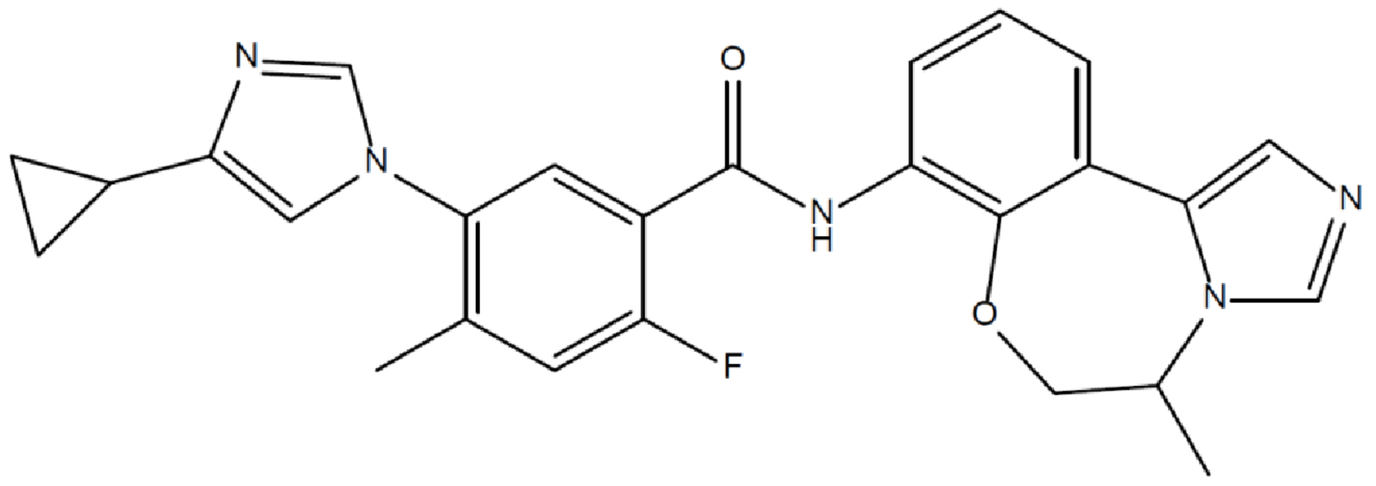
67	 $C_{25}H_{25}N_9O_3$
68	 $C_{24}H_{24}N_8O_3$
69	 $C_{25}H_{26}N_8O_3$
70	 $C_{26}H_{27}N_9O_3$

71	 $C_{25}H_{26}N_8O_3$
72	 $C_{26}H_{24}FN_7O_2$
73	 $C_{25}H_{25}N_7O_3$
74	 $C_{25}H_{21}BrFN_5O_2$

75		$C_{27}H_{29}N_9O_3$
76		$C_{27}H_{29}N_9O_3$
77		$C_{26}H_{27}N_9O_3$
78		$C_{26}H_{27}N_9O_3$

79	 $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
80	 $C_{23}H_{21}N_7O_2$
81	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$

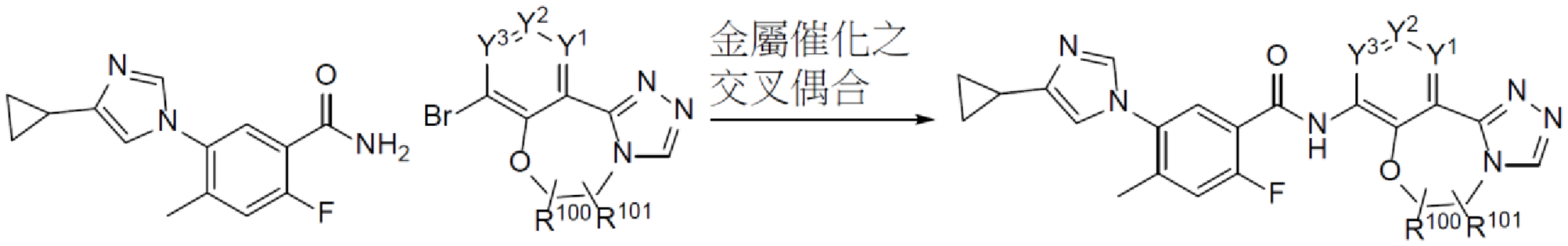
82	 $C_{25}H_{23}FN_6O_2$
83	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
84	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
85	 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$

86	 $C_{25}H_{23}FN_6O_3$
87	 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$

或其互變異構體或N-氧化物，或其每一者之同位素異構體，或上述每一者之前藥，或前述之立體異構體，或前述每一者之醫藥學上可接受之鹽，或前述每一者之溶劑合物。在一些實施例中，本文提供選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

合成方法

反應流程I



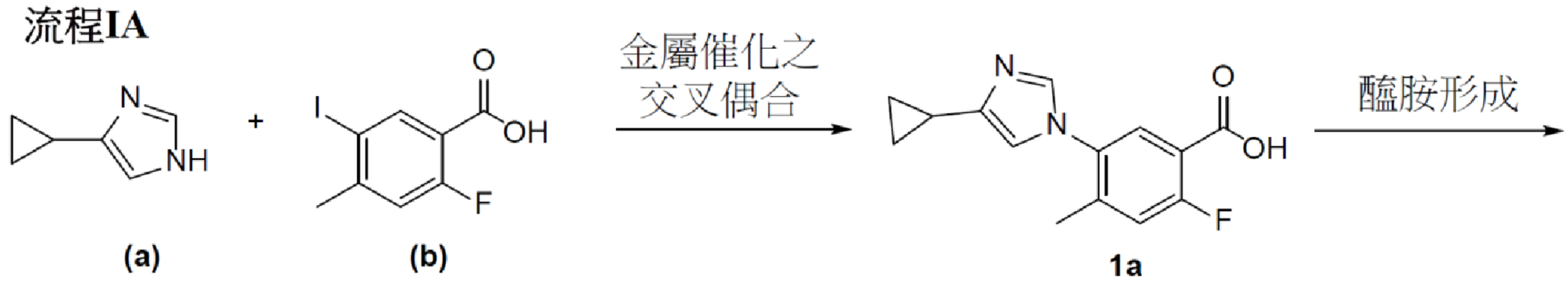
1b **(2)** **4A**

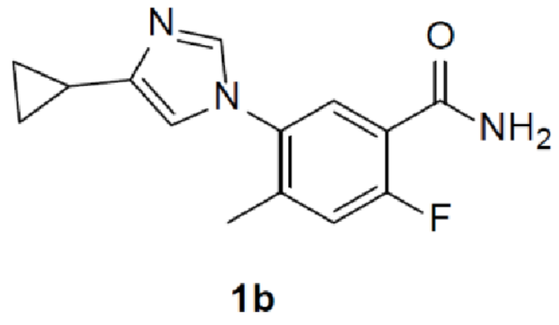
其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0243】 反應流程I展示通式**4A**化合物之合成。使用金屬催化劑(例如基於鈀之催化劑，諸如$Pd_2(dba)_3$)，在Xantphos及鹼(諸如t-BuOK)存在下，使化合物**1b**與式**(2)**化合物在高溫下於諸如二噁烷之非質子性溶劑中

進行偶合，得到通式**4A**化合物，其可藉由習知手段分離。

流程IA

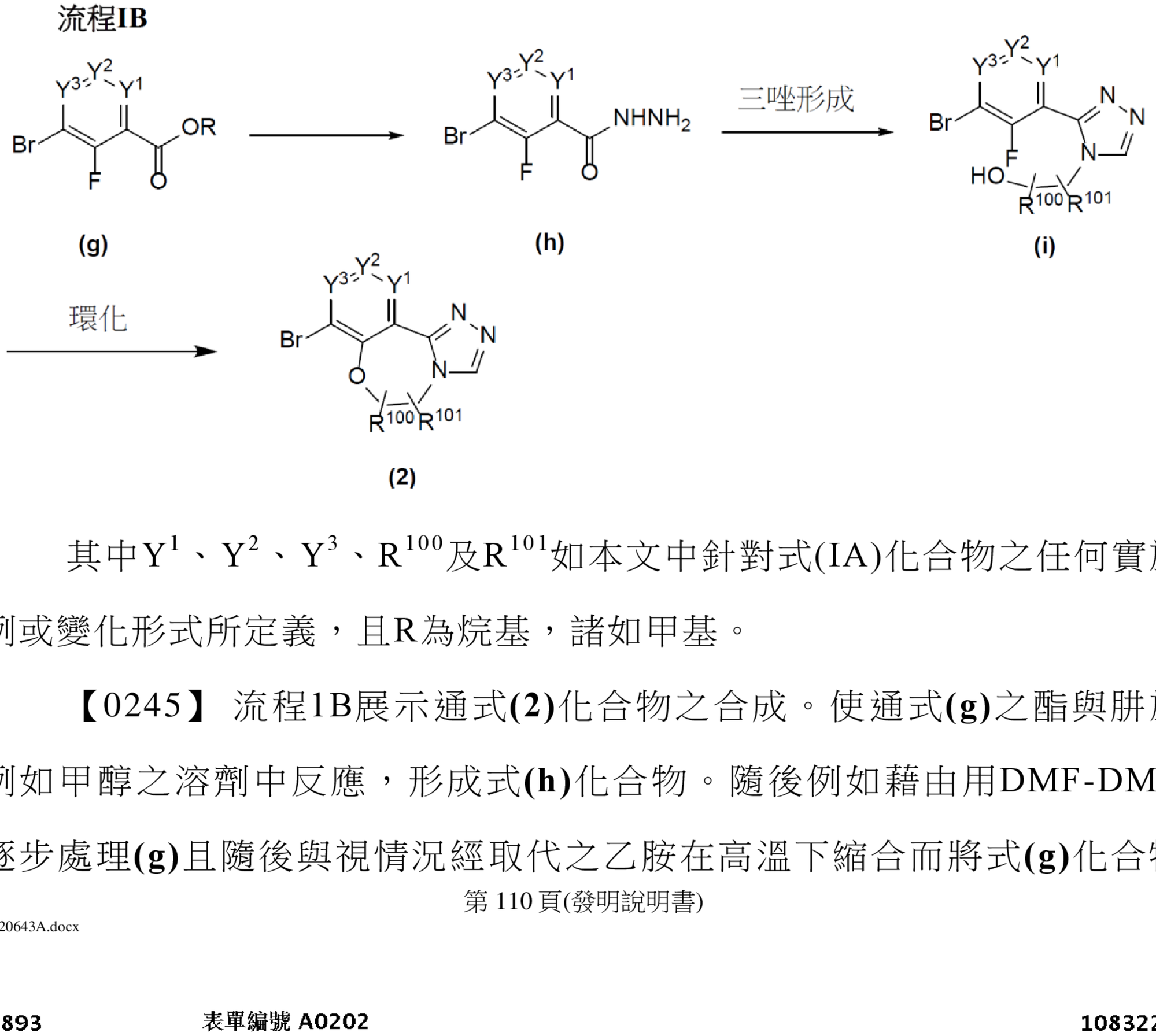




1b

【0244】流程1A概述化合物**1b**之合成。使化合物**(a)**及**(b)**例如在Cu_2O、$CsCO_3$及8-羥基喹啉存在下於諸如DMSO之溶劑中在高溫下進行經金屬催化之交叉偶合，得到化合物**1a**。隨後在條件下處理**1a**，諸如使化合物**1a**與亞硫醯氯反應接著與氨反應，得到化合物**1b**。化合物**1a**及**1b**可藉由習知手段分離。

流程IB

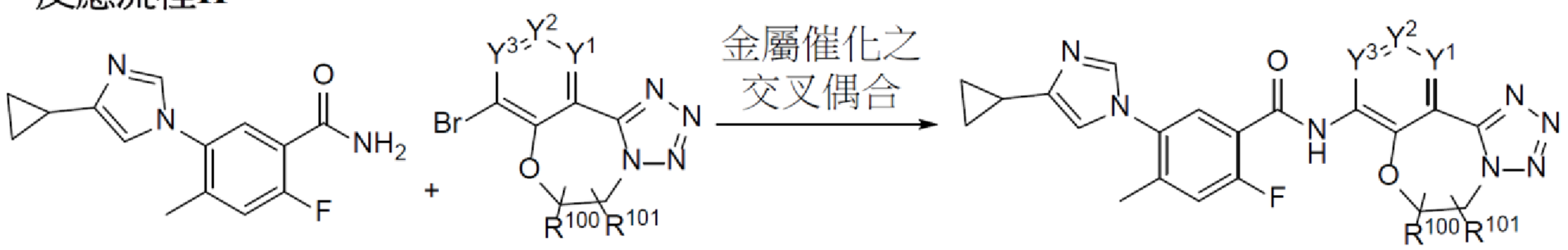


其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義，且R為烷基，諸如甲基。

【0245】流程1B展示通式**(2)**化合物之合成。使通式**(g)**之酯與肼於例如甲醇之溶劑中反應，形成式**(h)**化合物。隨後例如藉由用DMF-DMA逐步處理**(g)**且隨後與視情況經取代之乙胺在高溫下縮合而將式**(g)**化合物

轉化成式**(i)**之三唑，接著於惰性溶劑中用諸如NaH之鹼處理而使**(i)**進行分子內環化，得到式**(2)**化合物，其可藉由習知手段分離。

反應流程II

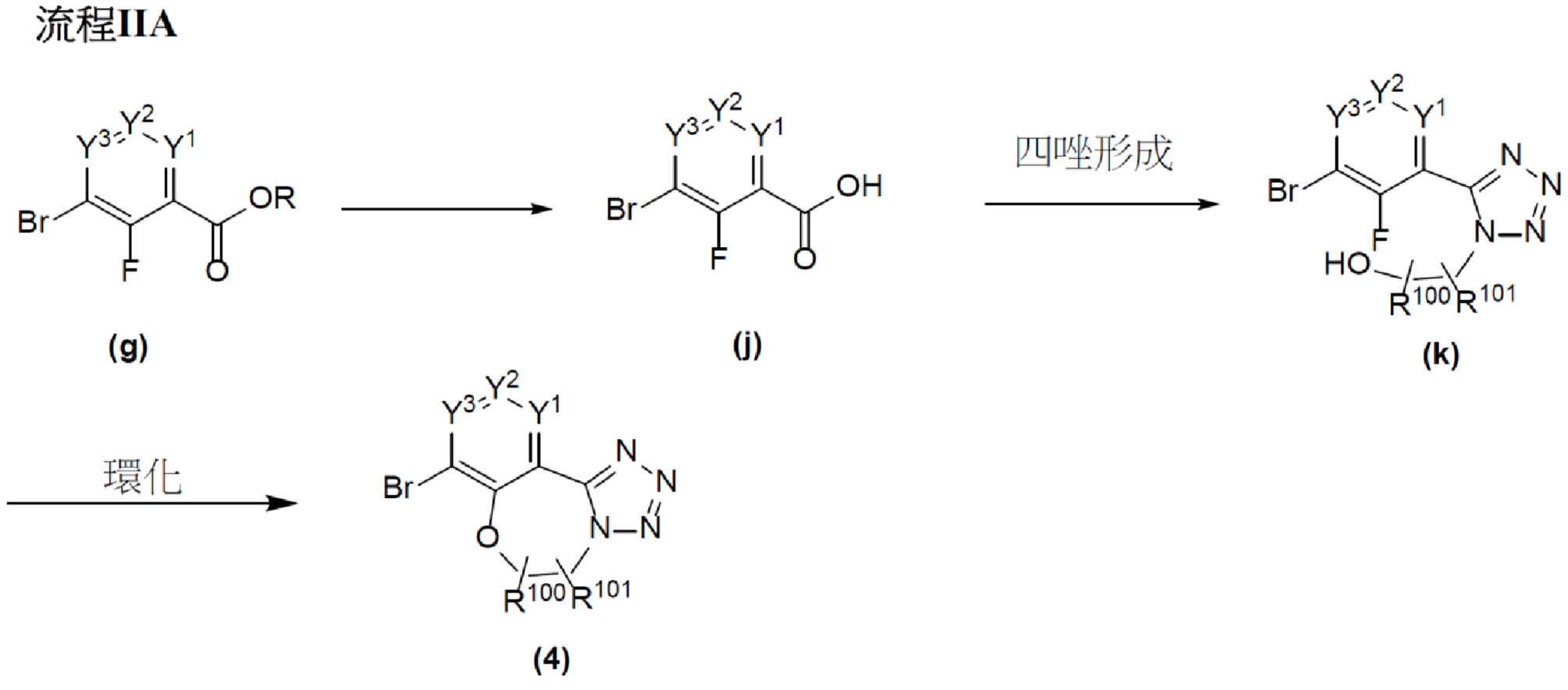


1b **(4)** **4B**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0246】 反應流程II提供通式**4B**化合物之合成。例如用基於鈀之催化劑(諸如$Pd_2(dba)_3$)，在Xantphos及鹼(諸如t-BuOK)存在下，使化合物**(1b)**與通式**(4)**化合物在高溫下於諸如二噁烷之非質子性溶劑中進行經金屬催化之交叉偶合，得到通式**4B**化合物，其可藉由習知手段分離。

流程IIA



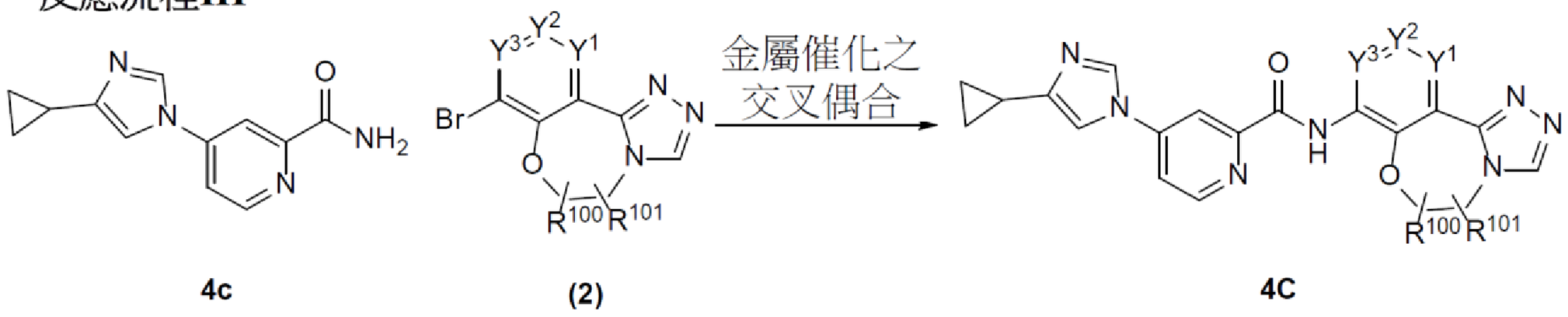
(g) **(j)** **(k)** **(4)**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義，且R為烷基，諸如甲基。

【0247】 流程IIA提供通式**(4)**化合物之一般合成。例如藉由與諸如LiOH之鹼在H_2O存在下進行酯水解而將式**(g)**之酯轉化成式**(j)**之羧酸，隨後例如藉由在催化量之DMF存在下於諸如DCM之惰性溶劑中用乙二醯氯

處理**(j)**而將其轉化成式**(k)**之四唑，形成醯氯中間物。該等中間物隨後與視情況經取代之乙胺反應，接著與諸如NaN_3或$TMSN_3$之疊氮化物反應。隨後例如於諸如THF之惰性溶劑中用諸如NaH之鹼使**(k)**進行分子內環化，得到式**(4)**化合物，其可藉由習知方法分離。

反應流程III

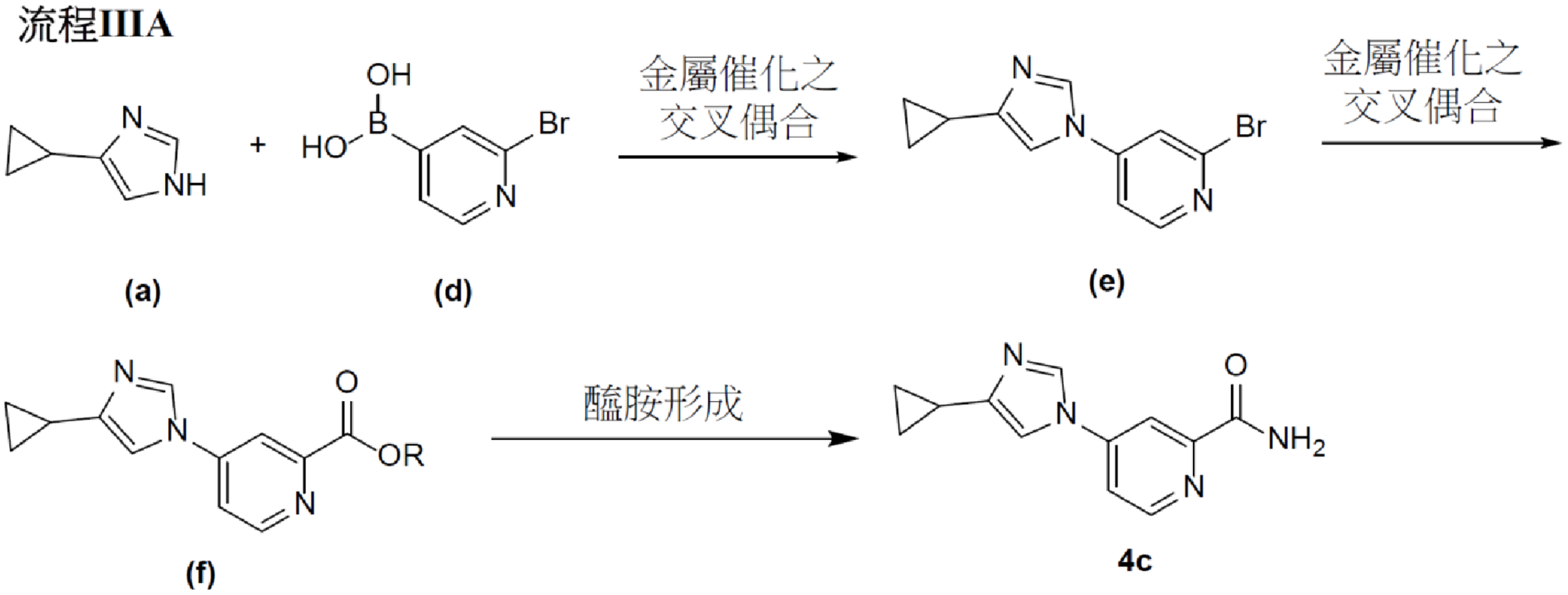


4c **(2)** **4C**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0248】 反應流程III概述通式**4C**化合物之合成。例如用基於鈀之催化劑(諸如$Pd_2(dba)_3$)，在Xantphos及鹼(諸如t-BuOK)存在下，使化合物**4c**與式**(2)**之鹵化物在高溫下於諸如二噁烷之非質子性溶劑中進行經金屬催化之交叉偶合，得到式**4C**化合物，其可藉由習知手段分離。

流程IIIA

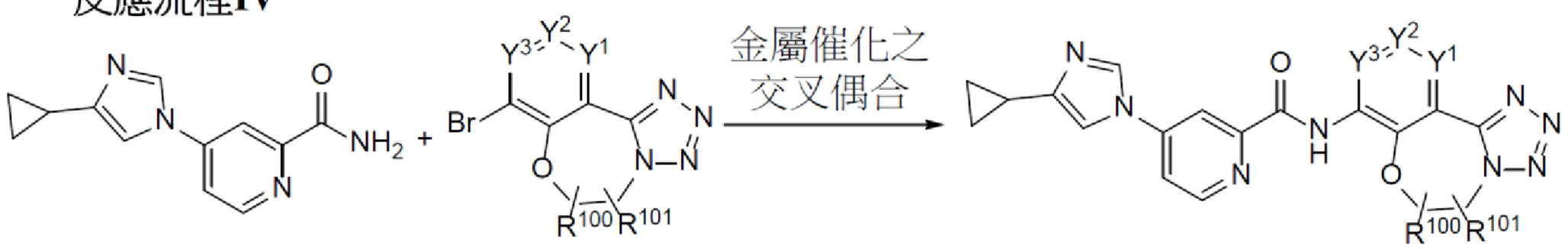


(a) **(d)** **(e)** **(f)** **4c**

【0249】 流程IIIA概述化合物**(4c)**之合成。使**(a)**及**(d)**例如在Cu_2O存在下於諸如MeOH之溶劑中在O_2下進行經金屬催化之交叉偶合，得到化合物**(e)**，其可藉由習知方法分離。例如在$Pd(OAc)_2$及DPPF存在下於MeOH中在CO下進行第二經金屬催化之交叉偶合反應，將化合物**(e)**轉化

成化合物**(f)**，其隨後在諸如$NH_3 \cdot H_2O$之條件下於諸如MeOH之溶劑中轉化成**4c**。

反應流程IV

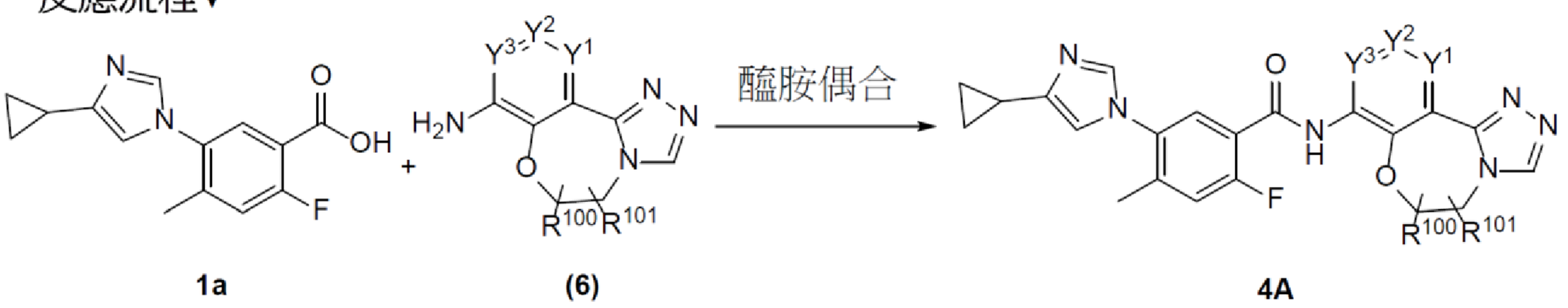


4c **(4)** **4D**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0250】 反應流程IV展示式**4D**化合物之一般合成。例如用基於鈀之催化劑(諸如$Pd_2(dba)_3$)，在Xantphos及鹼(諸如t-BuOK)存在下，使化合物**4c**與式**(4)**化合物在高溫下於諸如二噁烷之非質子性溶劑中進行經金屬催化之交叉偶合，得到式**4D**化合物，其可藉由習知手段分離。

反應流程V

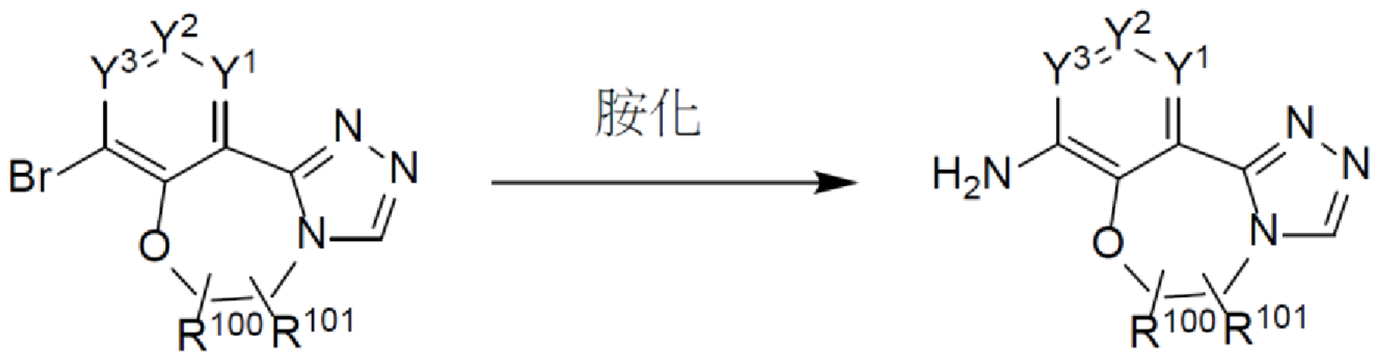


1a **(6)** **4A**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0251】 反應流程V展示式**4A**化合物之替代一般合成。例如使用諸如HATU之偶合劑，在諸如NMM之鹼存在下，使**1a**與式**(6)**化合物於諸如DMF之溶劑中進行醯胺偶合，得到式**4A**化合物。

流程VA

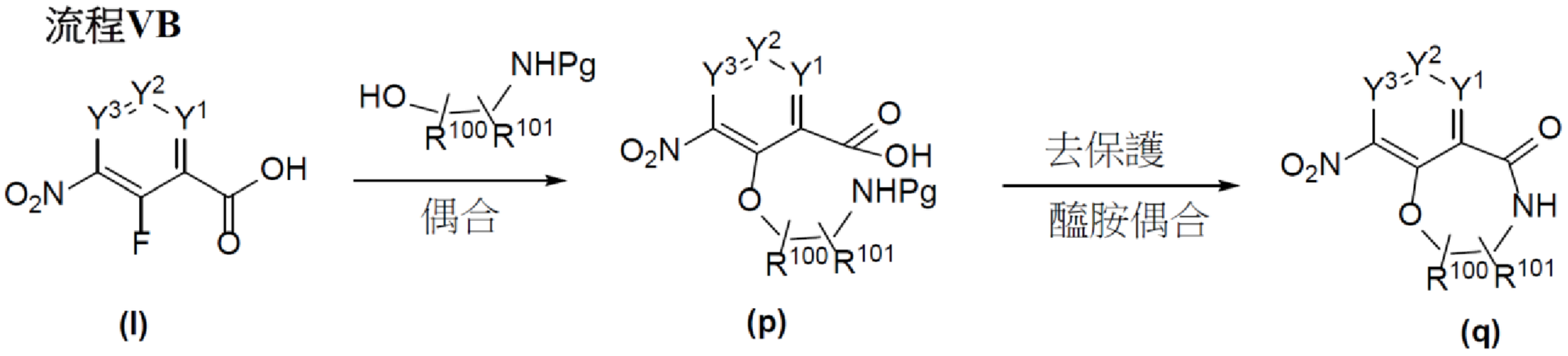


(2) (6)

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0252】 流程VA概述通式**(6)**化合物之合成。使通式**(2)**化合物例如在CuI、L-脯胺酸及$NH_3 \cdot H_2O$存在下於諸如DMSO之溶劑中在高溫下進行胺化，得到**(6)**，其可藉由習知手段分離。

流程VB

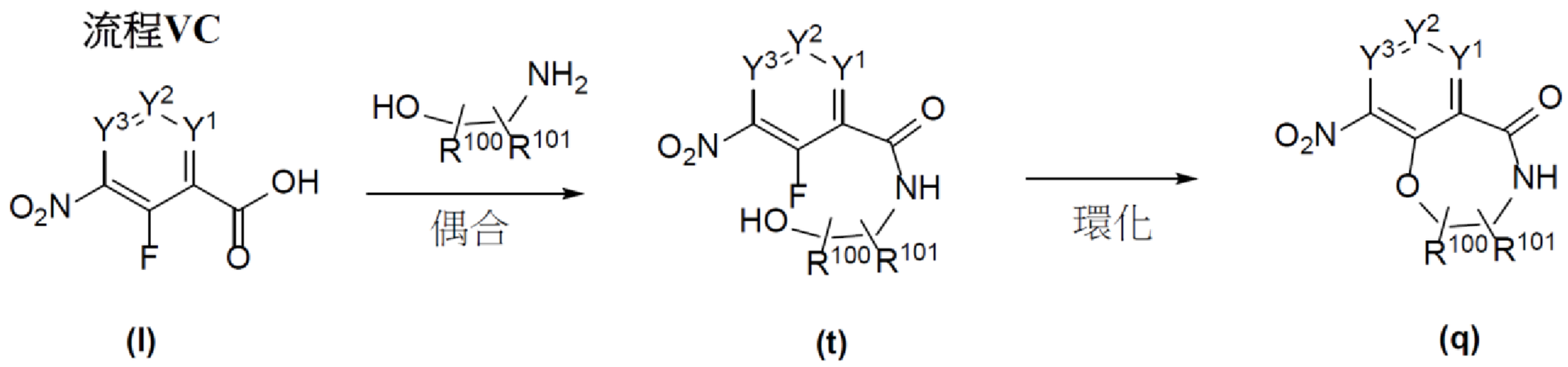


(I) (p) (q)

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義，且Pg為適合之保護基。

【0253】 流程VB概述通式**(q)**化合物之合成。可在諸如DME之非質子性溶劑及視情況經取代之N-保護胺基醇中，用諸如NaH之鹼處理通式**(I)**之酸，形成通式**(p)**化合物。在對**(p)**進行去保護後，藉由用諸如HATU之偶合劑在NMM存在下於諸如DMF之非質子性溶劑中進行分子內醯胺鍵形成而形成內醯胺，以形成通式**(q)**化合物。

流程VC

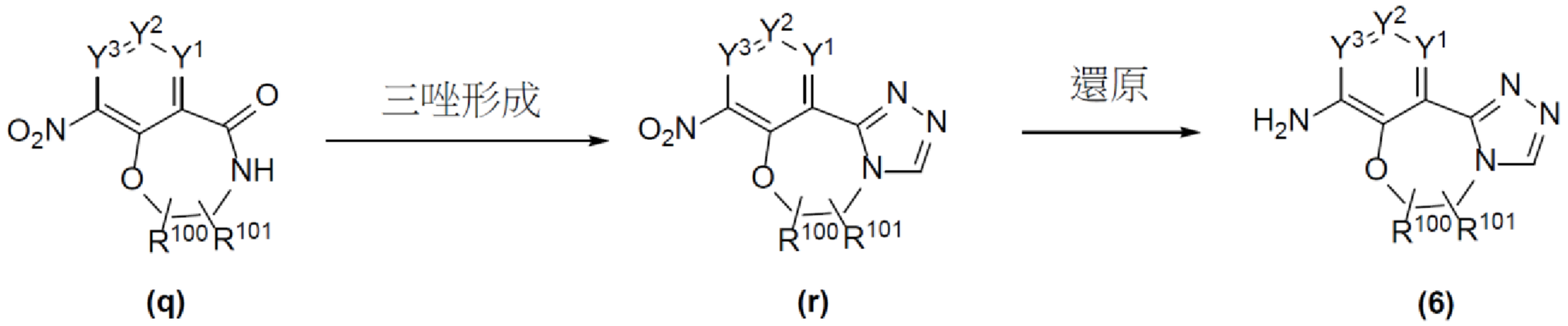


(I) (t) (q)

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0254】 流程VC概述通式**(q)**化合物之替代合成。通式**(l)**之酸可藉由在偶合條件下，例如在HATU及DIPEA存在下於諸如DMF之非質子性溶劑中與視情況經取代之胺基醇反應而形成醯胺**(t)**。所產生的通式**(t)**之醇可在諸如t-BuOK之鹼存在下進行分子內環化，形成通式**(q)**化合物，其可藉由習知手段分離。

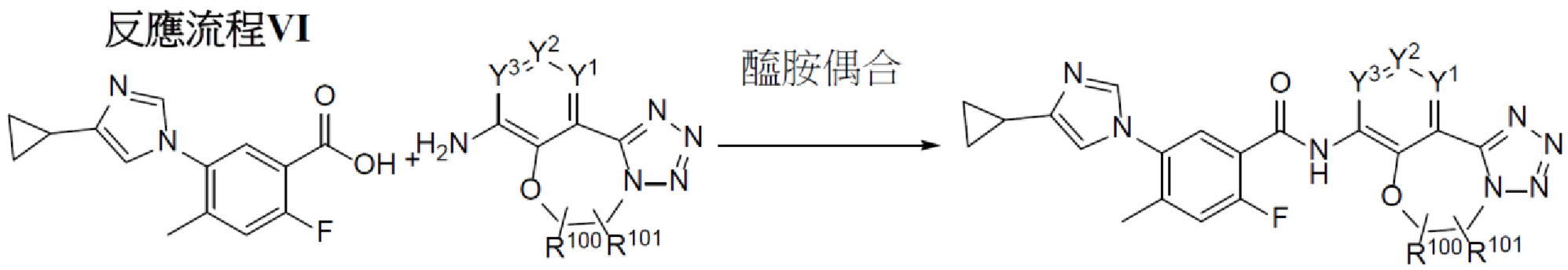
流程VD



其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0255】 流程VD概述通式**(6)**化合物之替代合成。通式**(q)**化合物可藉由使用諸如PCl_5之試劑活化，接著在高溫下與諸如甲醯肼之試劑環化而轉化成三唑**(r)**。在諸如Pd/C之催化劑存在下用諸如Fe、NH_4Cl或H_2之還原劑還原**(r)**，得到通式**(6)**化合物，其可藉由習知方法分離。

反應流程VI

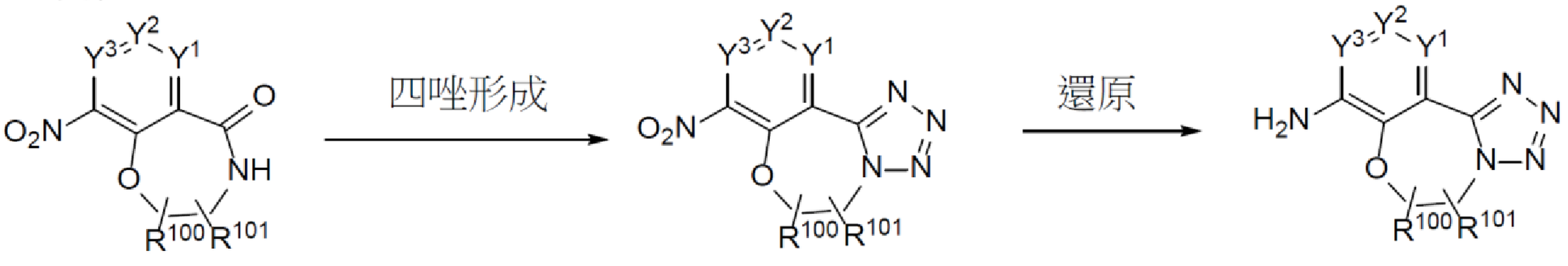


其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0256】 反應流程VI展示式**4B**化合物之替代一般合成。例如使用諸

如HATU之偶合劑，在諸如NMM之鹼存在下，使**1a**與式**(8)**化合物於諸如DMF之溶劑中進行醯胺偶合，得到式**4B**化合物。

流程VIA

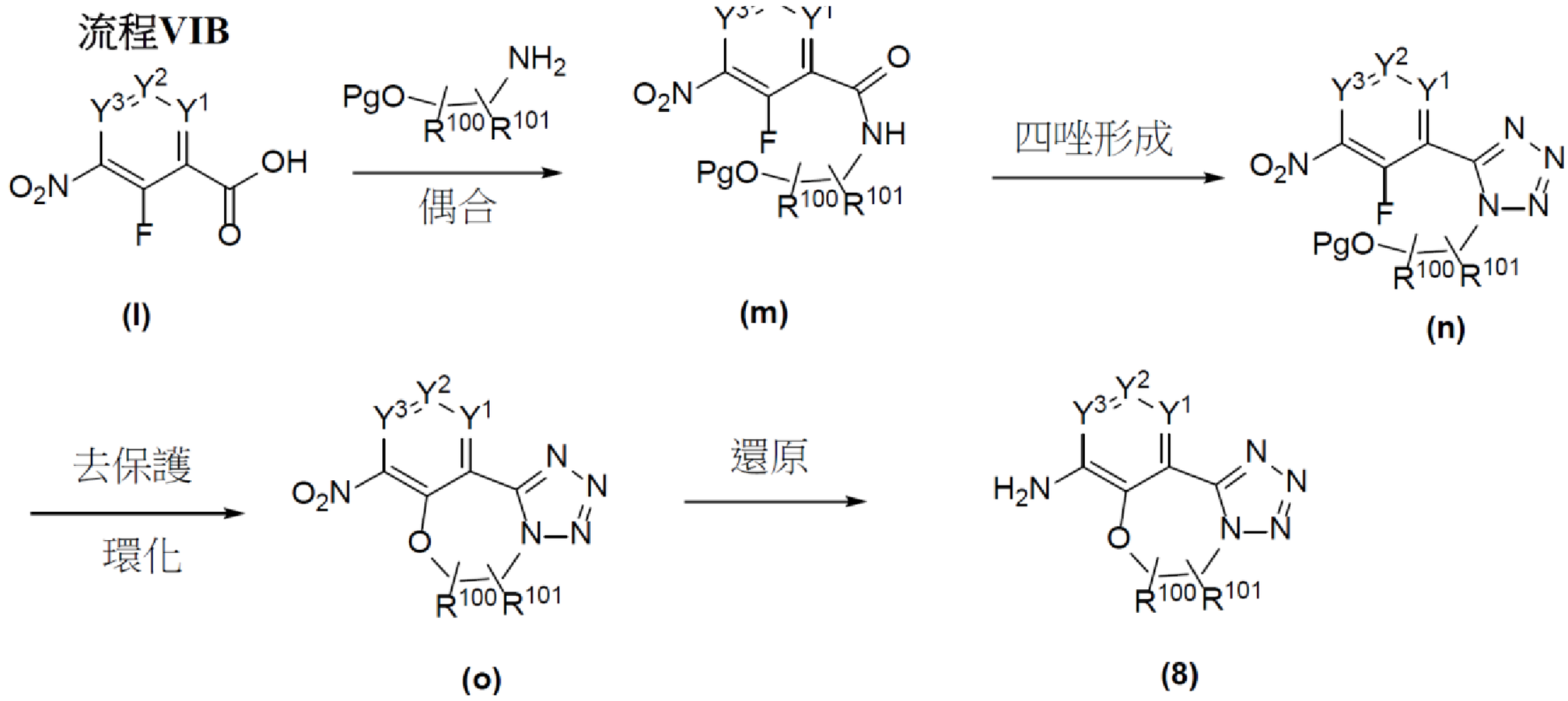


(q) **(o)** **(8)**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0257】 流程VIA概述通式**(8)**化合物之合成。通式**(q)**化合物可藉由使用諸如PCl_5或勞森試劑(Lawesson's reagent)之試劑活化，接著與諸如NaN_3或$TMSN_3$之試劑環化而轉化成四唑**(o)**。在諸如Pd/C之催化劑存在下用諸如Fe、NH_4Cl或H_2之還原劑還原**(o)**，得到通式**(8)**化合物，其可藉由習知方法分離。

流程VIB



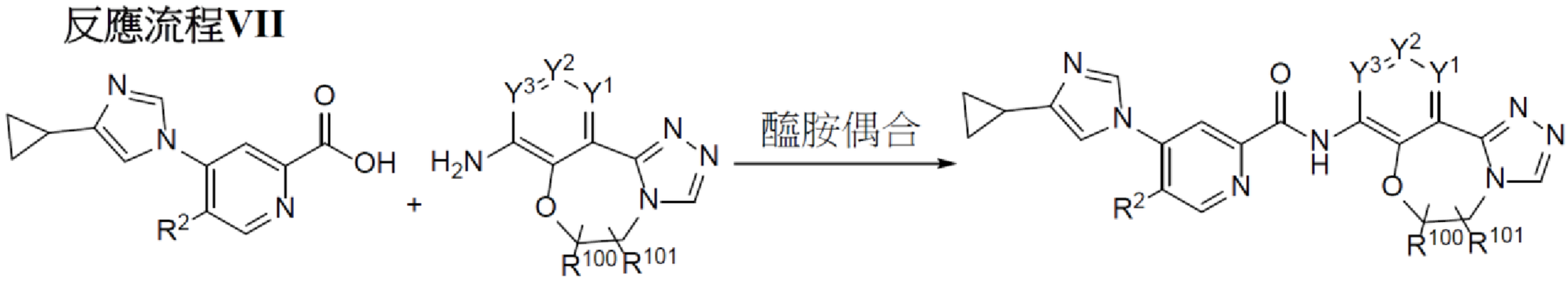
(l) **(m)** **(n)** **(o)** **(8)**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義，且Pg為適合之保護基。

【0258】 流程VIB展示通式**(8)**化合物之替代合成。在諸如DMF之非質子性溶劑中在諸如DIPEA之鹼存在下，使用諸如HATU之醯胺偶合劑使

通式**(l)**之酸與視情況經取代之O-保護胺基醇反應，得到通式**(m)**化合物。使用與上文針對**(q)**至**(o)**之轉化(流程VIA)所概述類似的反應，可將**(m)**轉化成四唑**(n)**。在對**(n)**進行去保護後，分子內環化可自發地發生或藉由使用諸如NaH或t-BuOK之鹼而發生。可以與流程VIA中所展示相同之方式將通式**(o)**化合物還原成**(8)**。

反應流程VII

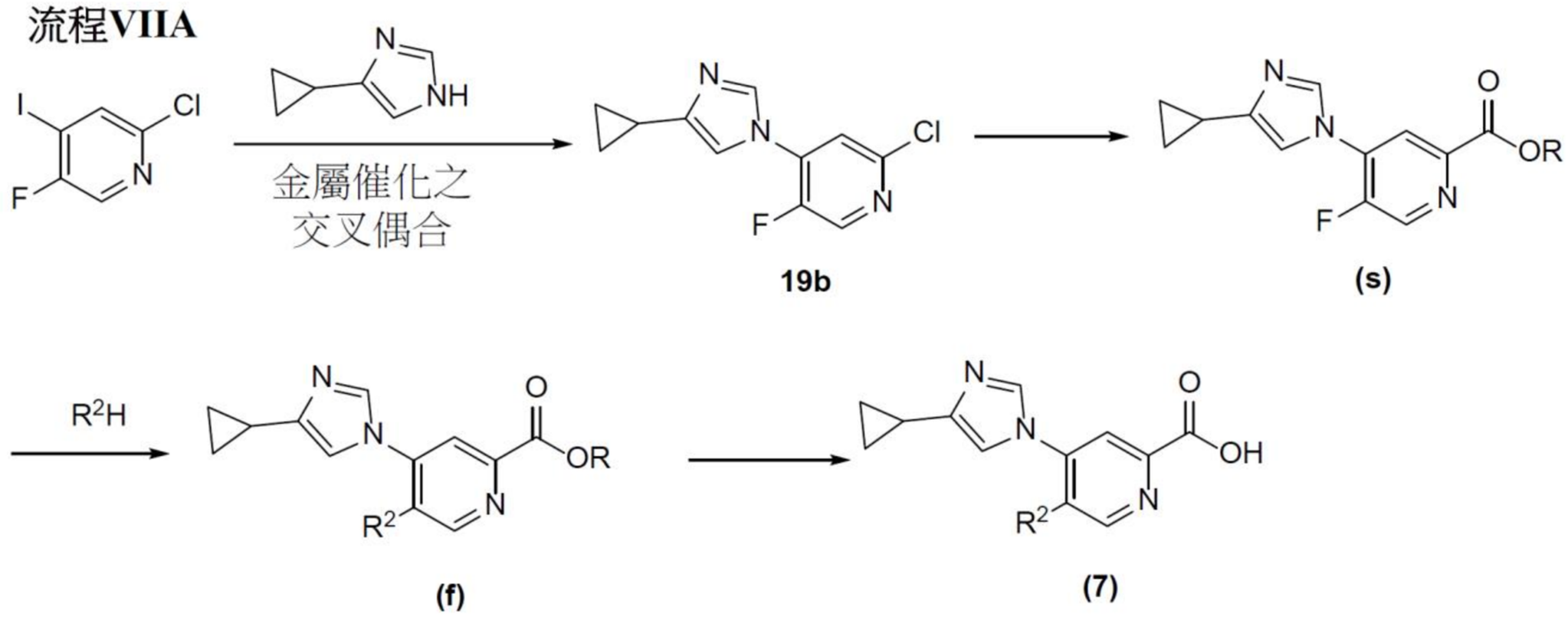


(7) **(6)** **4U**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^2、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0259】 流程VII展示通式**4U**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自酸**(7)**及胺**(6)**形成式**4U**化合物。

流程VIIA



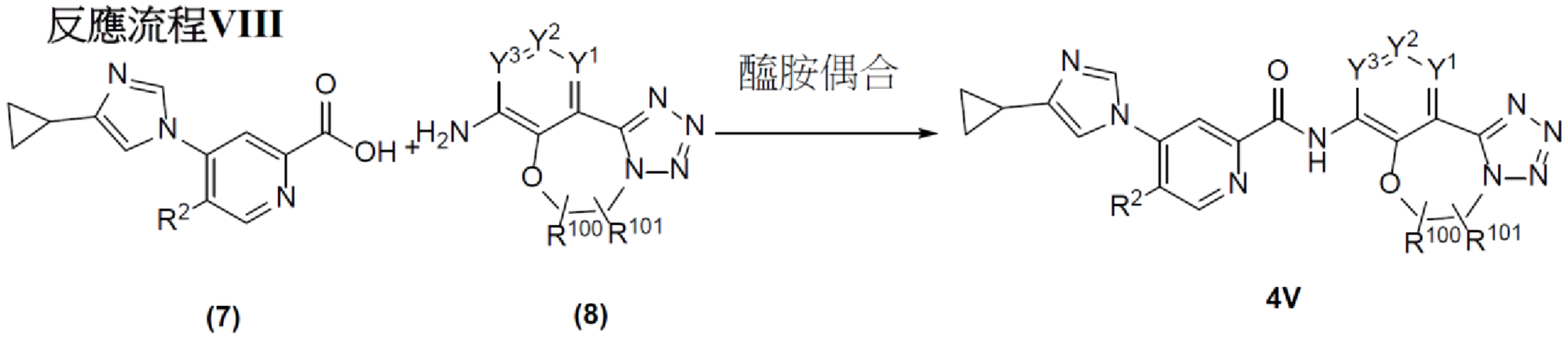
19b **(s)** **(f)** **(7)**

其中R為適合之保護基，且R^2如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0260】 流程VIIA展示通式**(7)**化合物之合成。使2-氯-5-氟-4-碘吡啶與4-環丙基-1H-咪唑在交叉偶合條件下，例如在Cu_2O、Cs_2CO_3及8-羥

基喹啉存在下於PEG-3350及丁腈中在高溫下反應，得到**19b**。化合物**19b**可使用例如$Pd(dppf)Cl_2$及CO在高溫下轉化成通式**(s)**之酯。通式**(s)**化合物與R^2H (例如胺或醇)在高溫下反應，得到**(f)**。酯**(f)**可藉由諸如LiOH之試劑在H_2O存在下轉化成酸**(7)**。

反應流程VIII

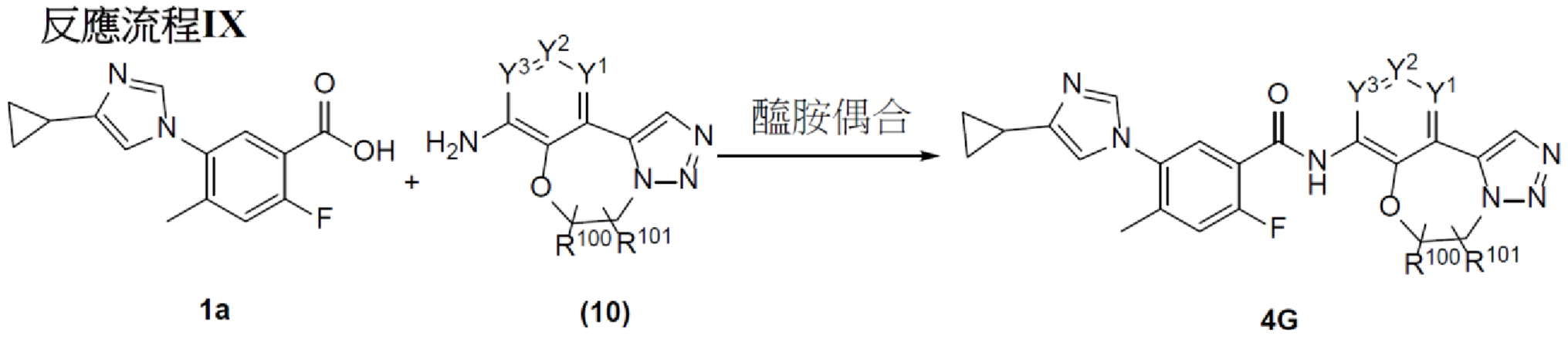


(7) **(8)** **4V**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^2、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0261】反應流程VIII展示通式**4V**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自酸**(7)**及胺**(8)**形成式**4V**化合物。

反應流程IX

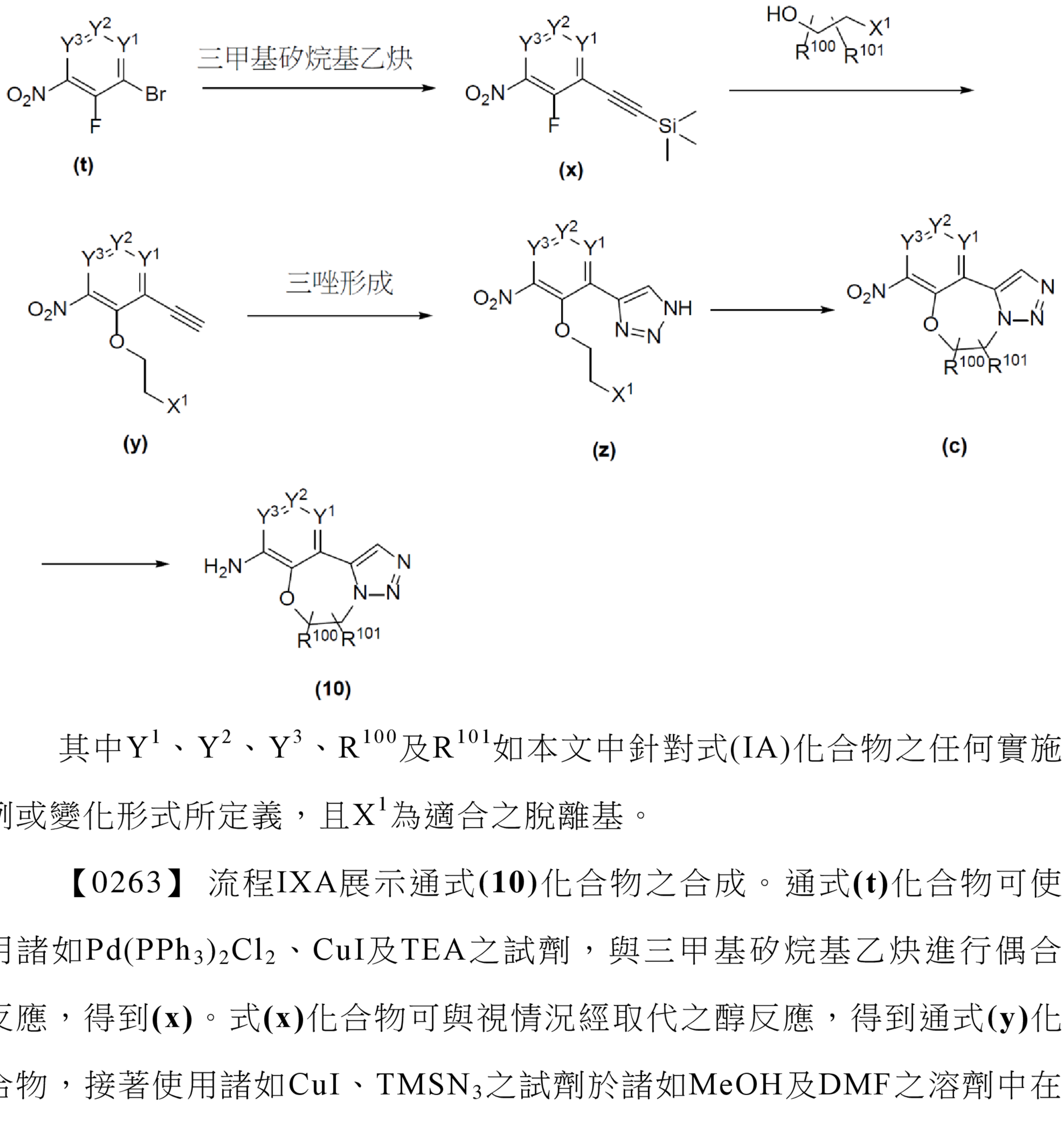


1a **(10)** **4G**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0262】反應流程IX展示通式**4G**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自**1a**及胺**(10)**形成式**4G**化合物。

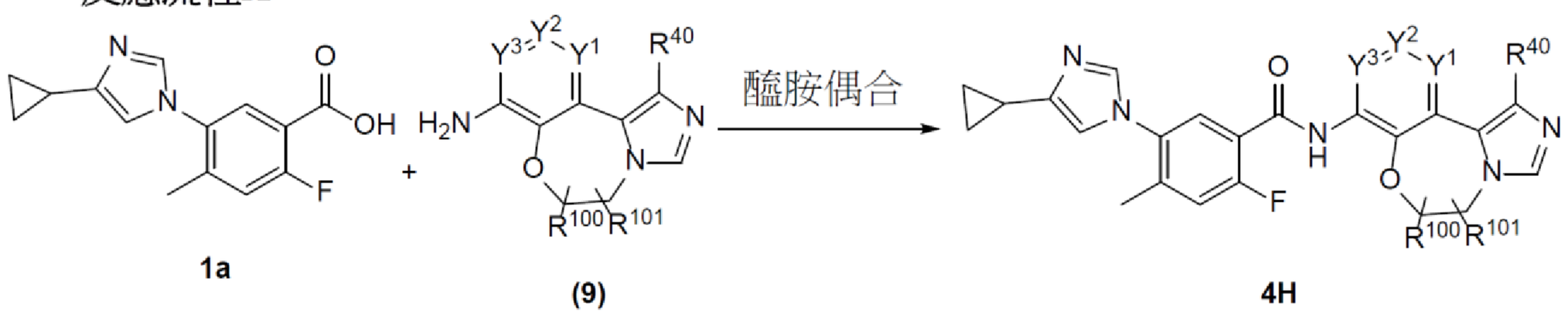
流程IXA



其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義，且X^1為適合之脫離基。

【0263】 流程IXA展示通式**(10)**化合物之合成。通式**(t)**化合物可使用諸如$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、CuI及TEA之試劑，與三甲基矽烷基乙炔進行偶合反應，得到**(x)**。式**(x)**化合物可與視情況經取代之醇反應，得到通式**(y)**化合物，接著使用諸如CuI、$TMSN_3$之試劑於諸如MeOH及DMF之溶劑中在高溫下進行三唑形成，得到通式**(z)**之三唑，其中X^1為適合之脫離基，諸如Cl。使**(z)**在例如K_2CO_3之鹼存在下於諸如DMF之溶劑中在高溫下進行分子內環化，得到通式**(c)**化合物，其可以與上文針對**(o)**至**(8)**所概述類似的方式還原成通式**(10)**化合物。

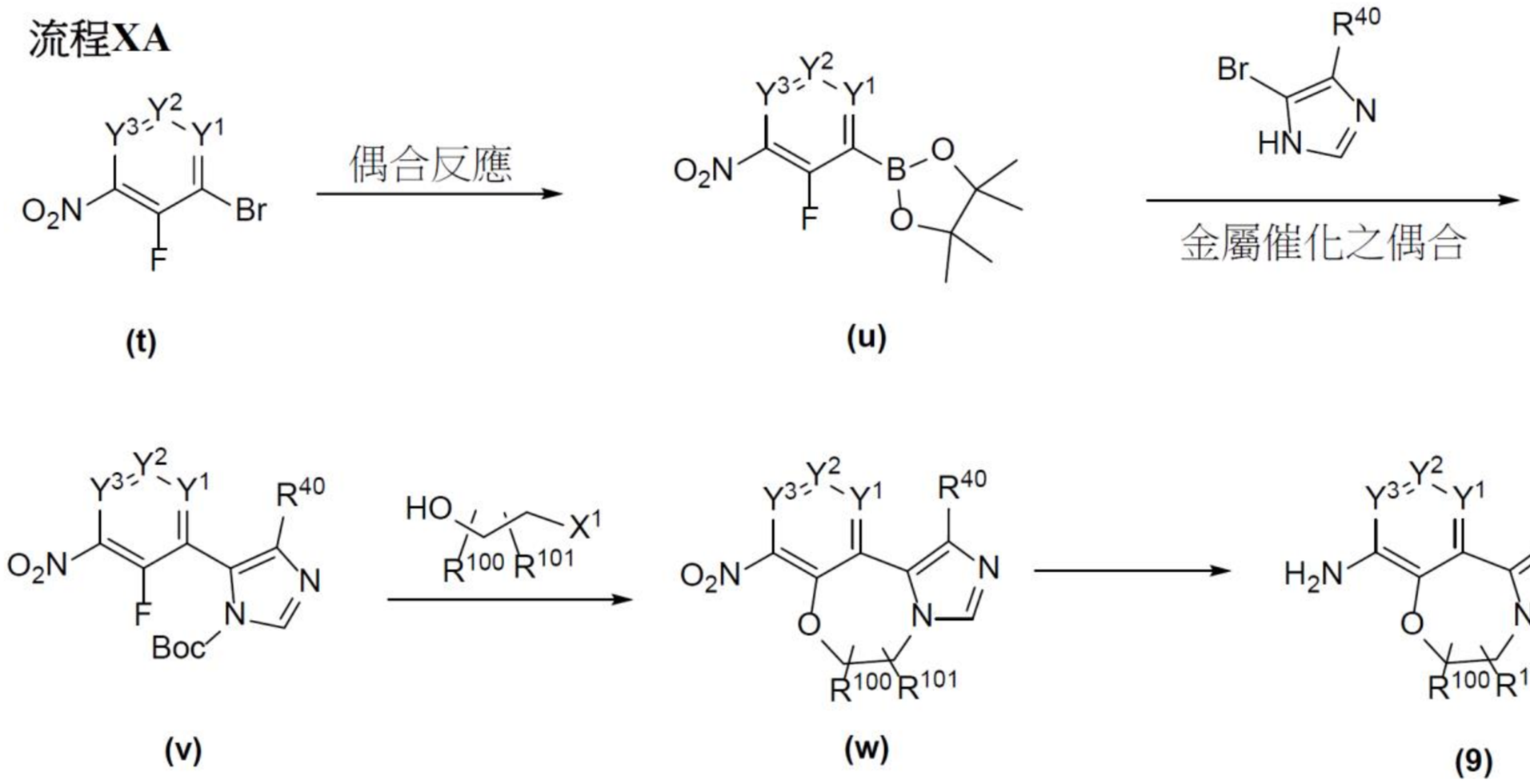
反應流程X



其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{100}、R^{101}及R^{40}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0264】 反應流程X展示通式**4H**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自酸**1a**及胺**(9)**形成式**4H**化合物。

流程XA

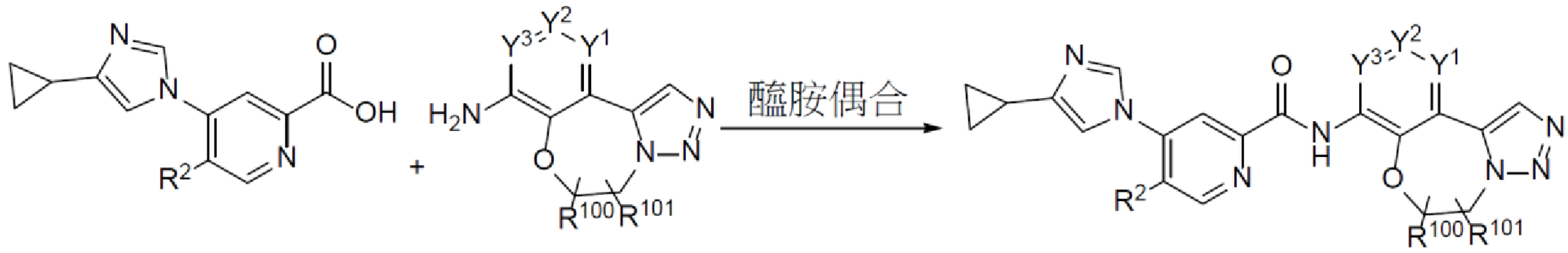


其中Y^1、Y^2、Y^3、R^{40}、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0265】 流程XA展示通式**(9)**化合物之合成。通式**(t)**化合物可使用諸如$Pd(dppf)Cl_2$及KOAc之試劑在高溫下與4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,3,2-二氧硼烷偶合，得到通式**(u)**化合物，其隨後可在Boc_2O以及諸如$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$及KOAc之試劑存在下與視情況經取代之咪唑偶合，得到通式**(v)**化合物。通式**(v)**化合物可在諸如NaH

之鹼存在下與視情況經取代之醇反應，得到通式**(w)**化合物。式**(w)**化合物可以與上文針對**(o)**至**(8)**所概述類似之方式還原成通式**(9)**化合物。

反應流程XI

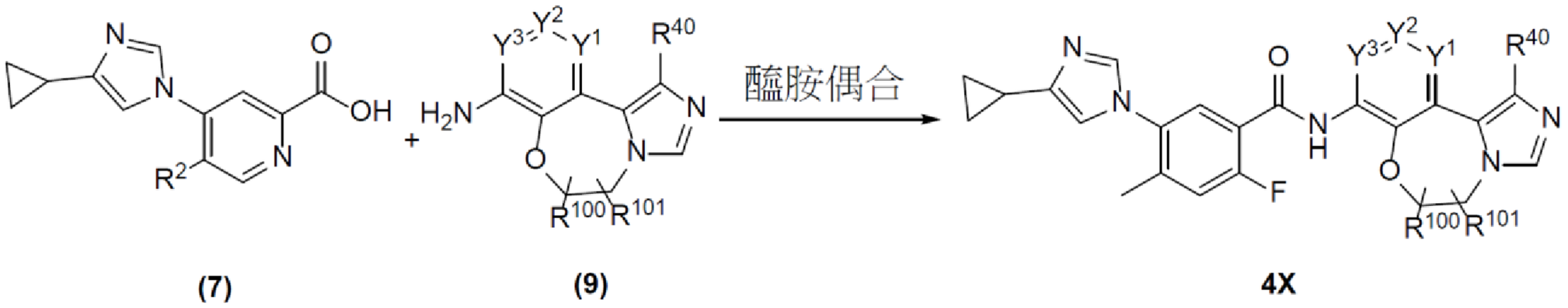


(7) **(10)** **4W**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^2、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0266】反應流程XI展示通式**4W**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自酸**(7)**及胺**(10)**形成式**4W**化合物。

反應流程XII



(7) **(9)** **4X**

其中Y^1、Y^2、Y^3、R^2、R^{40}、R^{100}及R^{101}如本文中針對式(IA)化合物之任何實施例或變化形式所定義。

【0267】反應流程XII展示通式**4X**化合物之合成。可例如用HATU，在NMM存在下於DMF中藉由醯胺偶合而自酸**(7)**及胺**(9)**形成式**4X**化合物。

【0268】本文所提供之某些化合物之合成在上文示意性地說明，且提供於下文實例部分中。基於本文提供之引導且基於熟習此項技術者熟知之合成方法，熟習此項技術者將顯而易知本文提供之其他化合物之合成。

【0269】 在需要獲得化合物之特定鏡像異構體之情況下，可使用用於分離或分割鏡像異構體之任何適合習知程序，從鏡像異構體之對應混合物來實現。因此，舉例而言，非鏡像異構體衍生物可由鏡像異構體之混合物(例如外消旋體)與適當對掌性化合物反應而產生。接著可以藉由任何適宜手段(例如藉由結晶)分離出非鏡像異構體且回收所需鏡像異構體。在另一種分割方法中，外消旋體可以使用對掌性高效液相層析法分離。或者，必要時，藉由使用適當的對掌性中間物、利用所述方法之一可以獲得特定的鏡像異構體。

【0270】 在需要獲得化合物之特定異構體或以其他方式純化反應產物的情況下，亦可對中間物或最終產物使用層析、再結晶及其他習知分離程序。

【0271】 亦著眼於本文所提供化合物之溶劑合物及/或多晶型物或其醫藥學上可接受之鹽。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量之溶劑，且通常在結晶過程中形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同的X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學特性、穩定性及/或溶解性。諸如再結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度之各種因素可促使單晶形式占主導。

【0272】 應理解，此處所揭示之合成方法可經修改以藉由選擇適當的試劑及起始物質而獲得各種本發明化合物。亦應理解，在需要保護某些活性或不相容基團(例如，胺或羧酸)的情況下，例如此處所提供之流程中之化學式意欲且包括此些活性或不相容基團呈適當受保護形式之化合物。保護基及其用途之一般描述參見P.G.M. Wuts及T.W. Greene, Greene's

Protective Groups in Organic Synthesis 第4版, Wiley-Interscience, New York, 2006。

【0273】 本發明亦包括本文所提及化合物之所有鹽，諸如醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括所描述化合物之任何或所有立體化學形式，包括任何鏡像異構體或非鏡像異構體形式，以及任何互變異構體或其他形式，諸如N-氧化物、溶劑合物、前藥或同位素異構體。除非立體化學形式以化學結構或名稱明確指定，否則該結構或名稱意欲涵蓋所描繪化合物之所有可能立體異構體。另外，在描繪特定立體化學形式的情況下，應瞭解本發明亦涵蓋其他立體化學形式。本發明亦涵蓋化合物之所有形式，諸如化合物之結晶或非結晶形式。亦預期包含本發明化合物的組合物，諸如實質上純化合物(包括其特定立體化學形式)之組合物。本發明亦涵蓋以任何比率包含本發明化合物混合物的組合物，包括本發明化合物之兩種或超過兩種立體化學形式之任何比率的混合物，因此涵蓋化合物之外消旋、非外消旋、對映體增濃及非對掌性混合物。

【0274】 在本文中之描述中，應理解，一個部分之每一描述、變化形式、實施例或態樣可與其他部分之每一描述、變化形式、實施例或態樣組合，如同描述之各個及每一組合特定且單獨列出一般。舉例而言，本文關於式(IA)之R^1所提供的每一描述、變化形式、實施例或態樣可與環A、環B、L^1、L^2、R^2、R^3、R^4、R^{11}、R^{12}、R^{40}、R^{100}、R^{101}、R^{200}、R^{201}、R^{202}、X^1、X^2及/或X^3之每一描述、變化形式、實施例或態樣組合，如同各個及每一組合特定且單獨列出一般。亦應理解，適用時，式(IA)之所有描述、變化形式、實施例或態樣同等適用於本文中詳述之其他化學式，且同等地加以描述，如同各個及每一描述、變化形式、實施例或態樣針對所

有化學式分開且單獨列出一般。舉例而言，適用時，式(IA)之所有描述、變化形式、實施例或態樣同等適用於本文詳述之式(IB)、式(IC)、式(ID)、式(IE)、式(IF)、式(IG)、式(IH)、式(2A)、式(2B)、式(2C)、式(2D)、式(2E)、式(2F)、式(2G)、式(2H)、式(3A)、式(3B)、(3C)、式(3D)、式(3E)、式(3F)、式(3G)、式(3H)、式(3I)、式(3J)、式(3K)、式(3L)、式(3M)、式(3N)、式(3O)、式(3P)、式(3Q)、式(3R)、式(4A)、式(4B)、式(4C)、式(4D)、式(4E)、式(4F)、式(4G)、式(4H)、式(4I)、式(4J)、式(4K)、式(4L)、式(4M)、式(4N)、式(4O)、式(4P)、式(4Q)、式(4R)、式(4S)、式(4T)、式(4U)、式(5A)、式(5B)、式(5C)、式(5D)、式(5E)、式(5F)、式(5G)、式(5H)、式(5I)、式(5J)、式(5K)、式(5L)、式(5M)、式(5N)、式(5O)、式(5P)、式(5Q)、式(5R)、式(5S)及式(5T)中之任一者，且同等地加以描述，如同各個及每一描述、變化形式、實施例或態樣針對所有化學式分開且單獨列出一般。

醫藥組合物及調配物

【0275】本發明涵蓋本文所詳述之任何化合物的醫藥組合物。因此，本發明包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一個態樣中，醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽，諸如用無機或有機酸形成的鹽。根據本發明之醫藥組合物可以採取適於口服、頰內、非經腸、鼻、局部或直腸投藥的形式或適於藉由吸入投藥的形式。

【0276】在一個態樣中，如本文詳述之化合物呈純化形式且本文詳述包含呈純化形式之化合物的組合物。提供包含如本文詳述之化合物或其鹽的組合物，諸如實質上純化合物之組合物。在一些實施例中，含有如本

文詳述之化合物或其鹽的組合物呈實質上純形式。在一種變化形式中，「實質上純」意指含有不超過35%雜質的組合物，其中該雜質表示不同於包含組合物之大部分之化合物或其鹽的化合物。舉例而言，選自表1之化合物(A、B等)之實質上純化合物的組合物意指含有不超過35%雜質的組合物，其中該雜質表示不同於該化合物或其鹽之化合物。在一種變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過25%雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有20%或不超過20%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有10%或不超過10%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有5%或不超過5%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有3%或不超過3%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有1%或不超過1%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有0.5%或不超過0.5%的雜質。在其他變化形式中，實質上純化合物之組合物意謂組合物含有不超過15%或較佳不超過10%或更佳不超過5%或甚至更佳不超過3%且最佳不超過1%的雜質，該雜質可為呈不同立體化學形式之化合物。舉例而言但非限制，實質上純化合物之組合物意謂含有不超過15%或不超過10%或不超過5%或不超過3%或不超過1% (R)形式化合物之組合物。

【0277】 在一種變化形式中，本文中之化合物為針對投與個體(諸如人類)而製備的合成化合物。在另一變化形式中，提供含有呈實質上純形式之化合物之組合物。在另一變化形式中，本發明涵蓋包含本文詳述之化

合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。在另一變化形式中，提供投與化合物之方法。純化形式、醫藥組合物及投與化合物之方法適用於本文中詳述之任何化合物或其形式。

【0278】 化合物可以針對任何可利用的遞送途徑調配，包括口服、黏膜(例如鼻、舌下、陰道、頰內或直腸)、非經腸(例如肌肉內、皮下或靜脈內)、局部或經皮遞送形式。可以使用適合載劑調配化合物以得到遞送形式，該等遞送形式包括(但不限於)錠劑、囊片 、膠囊(諸如硬明膠膠囊或軟彈性明膠膠囊)、扁囊劑、糖衣錠、口含錠、口香糖、分散液、栓劑、軟膏、泥罨劑(cataplasms/poultices)、糊狀物、粉劑、敷料、乳膏、溶液、貼片 、氣溶膠(例如鼻噴霧劑或吸入劑)、凝膠、懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑。

【0279】 可以使用一種或多種本文所述化合物、藉由將作為活性成分的該或該等化合物與醫藥學上可接受之載劑(諸如上述彼等物)合併來製備調配物，諸如醫藥調配物。視系統之治療形式(例如經皮貼片相對於口服錠劑)而定，載劑可以呈各種形式。另外，醫藥調配物可以含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節劑，及滲透壓調節鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。包含化合物的調配物亦可含有具有寶貴治療特性的其他物質。醫藥調配物可以藉由已知醫藥方法製備。適合之調配物可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 第21版 (2005)中，其以引用之方式併入本文中。

【0280】 如本文所述的化合物可以普遍接受的口服組合物形式(諸如錠劑、包衣錠劑，及硬殼或軟殼凝膠膠囊、乳液或懸浮液)投與給個體(例

如人類)。可用於製備此類組合物之載劑之實例為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸酯或其鹽等。用於具有軟殼之凝膠膠囊之可接受載劑例如為植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇，及其類似物。另外，醫藥調配物可以含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節劑，及滲透壓調節鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。

【0281】 本文所述化合物中之任一者可以呈任何所描述劑型之錠劑形式調配。

【0282】 亦描述包含本文所提供之化合物的組合物。在一種變化形式中，組合物包含化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在另一變化形式中，提供實質上純化合物之組合物。

使用/治療方法

【0283】 治療由ASK1介導之病症(諸如(但不限於) NASH、糖尿病性腎病、PAH及其類似者)的方法為熟習此項技術者所熟知，且可用以藉由本文提供之化合物來治療此類病症。

【0284】 本文中詳述之化合物及組合物(諸如含有本文所提供之任何式之化合物的醫藥組合物)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑可用於如本文所提供之投藥及治療方法中。該等化合物及組合物亦可用於活體外方法中，諸如活體外將化合物或組合物投與至細胞用於篩檢目的及/或用於進行品質控制分析的方法。

【0285】 本文提供治療有需要之個體之疾病或病症的方法，其包含投與本文所述化合物或其任何實施例、變化形式或態樣或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物、其醫藥學上可接受之鹽或組合物係根據本文所描述之劑量及/或投與方法投與給個體。

【0286】本文中詳述之化合物及組合物可抑制ASK1之活性。舉例而言，藉由向細胞、有需要之個體或患者投與有效量的本發明化合物，該等本發明化合物可用於抑制該細胞、個體或患者中ASK1之活性。

【0287】在一些實施例中，本文提供用於治療由ASK1活性介導之病狀的方法，其包含向需要治療之哺乳動物投與有效量的式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，由ASK1活性介導之病狀為神經退化性疾病或病症、心臟血管疾病或病症、發炎性疾病或病症、自體免疫疾病或病症或代謝疾病或障礙。在一些實施例中，由ASK1活性介導之病狀為心腎疾病，諸如腎病、糖尿病性腎病、慢性腎病、纖維化疾病、肺纖維化、腎臟纖維化、呼吸道疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性肺損傷、急性肝病或慢性肝病。

【0288】在一些實施例中，本文提供用於治療肝病之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量的式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該肝病為慢性肝病。在一些實施例中，該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，本文提供用於治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與有效量的式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。

【0289】在一個態樣中，本文提供治療患者之疾病的方法，其中ASK1活性之調節預防、抑制或改善該疾病之病理學及/或症候學，該方法包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。在一個實施例中，本文提供治療患者之疾病的方法，其中ASK1活性之調節預防該疾病之病理學及/或症候學，該方法包含向患者投與治療有效量的本文所提供

化合物或組合物。在一個實施例中，本文提供治療患者之疾病的方法，其中ASK1活性之調節抑制該疾病之病理學及/或症候學，該方法包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。在一個實施例中，本文提供治療患者之疾病的方法，其中ASK1活性之調節改善該疾病之病理學及/或症候學，該方法包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。

【0290】 在另一態樣中，本文提供延遲患者(諸如人類)中由ASK1活性介導之疾病或病症之發作及/或發展的方法，該患者具有罹患該疾病或病症之風險。應理解，發展延遲可涵蓋在個體或患者未罹患該疾病或病症的情況下進行預防。在一個態樣中，具有罹患由ASK1活性介導之疾病或病症之風險的個體或患者具有罹患該疾病或病症之一或多個風險因素，諸如膳食、體重、個體或患者患有該疾病或病症之家族病史，或患有與罹患該疾病或病症之可能性增加有關的潛在病狀，諸如肥胖症、糖尿病或代謝症候群。

【0291】 在一個態樣中，本文提供延遲有需要之患者中肝病之發作及/或發展的方法，其包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。在一個變化形式中，本文提供延遲有需要之患者中慢性肝病之發作及/或發展的方法，其包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。在一個變化形式中，本文提供延遲有需要之患者中NASH之發作及/或發展的方法，其包含向患者投與治療有效量的本文所提供化合物或組合物。

【0292】 在一個態樣中，本文提供適用於療法之式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本文提供適用

於治療肝病之式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽，或包含此化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，提供適用於治療NASH之式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽，或包含此化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0293】 在另一實施例中，本文提供適用於製造供治療肝病之藥劑的式(IA)化合物或其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該藥劑用於治療NASH。

【0294】 在一些實施例中，個體或患者為哺乳動物。在一些實施例中，患者為靈長類動物、狗、貓、兔或嚙齒動物。在一些實施例中，患者為靈長類動物。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，人類至少約為或約為18、21、30、50、60、65、70、75、80或85歲中之任一者。在一些實施例中，人類為兒童。在一些實施例中，人類小於約或約為21、18、15、10、5、4、3、2或1歲中之任一者。在一些實施例中，患者患有與罹患疾病(諸如NASH)之可能性增加有關的潛在病狀，諸如肥胖症、糖尿病或代謝症候群。

a. 劑量及投與方法

【0295】 向個體(諸如人類)投與的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量可隨著特定化合物或其醫藥學上可接受之鹽、投與方法以及所治療之特定疾病(諸如NASH之類型及階段)而變化。在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量為治療有效量。

【0296】 本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經由各種途徑向患者投與，該等途徑包括例如靜脈內、肌肉內、皮下、經口及經皮。

【0297】在一個態樣中，化合物之有效量為介於約0.01與約100 mg/kg之間的劑量。本發明化合物之有效量或劑量可藉由諸如建模、劑量遞增或臨床試驗之常規方法，考慮常規因素而確定，該等因素例如投藥或藥物遞送之模式或途徑、藥劑之藥物動力學、待治療疾病之嚴重程度及病程、個體之健康狀態、病狀及體重。例示性劑量介於每天約0.7 mg至7 g、或每天約7 mg至350 mg、或每天約350 mg至1.75 g、或每天約1.75至7 g範圍內。

【0298】在一個態樣中，本文所提供方法中之任一者可包含向個體投與醫藥組合物，該醫藥組合物含有有效量的本文所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0299】本文所提供之化合物或組合物可根據有效給藥方案向個體投與所需時間段或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間，在一些變化形式中可能持續個體之壽命。在一種變化形式中，以每日或間歇時程投與化合物。可在一段時間內持續(例如，至少每日一次)向個體投與化合物。給藥頻率亦可小於每日一次，例如約每週一次給藥。給藥頻率可大於每日一次，例如每日兩次或三次。給藥頻率亦可為間歇性的，包括「藥物假期(drug)」(例如，持續7天每日一次給藥，接著持續7天不給藥，在任意14天時間段內重複，諸如約2個月、約4個月、約6個月或更長時間短)。給藥頻率中之任一者可利用本文所述化合物中之任一者以及本文所述劑量中之任一者。

b. 製品及套組

【0300】本發明進一步提供在適合包裝中包含本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、本文所述組合物或本文所描述之一或多個單位劑量

的製品。在某些實施例中，該製品適用於本文所描述方法中之任一者。適合包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、罐、軟包裝及其類似物。製品可進一步經滅菌及/或密封。

【0301】 本發明進一步提供用於實施本發明之方法的套組，其包含一或多種本文所述化合物或包含本文所述化合物之組合物。套組可以使用本文所揭示之任何化合物。在一種變化形式中，套組使用本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。套組可用於本文所述用途中之任何一或多者，且相應地可含有用於治療本文所描述之任何疾病或病症(例如用於治療NASH)的說明書。

【0302】 套組通常包含適合的包裝。套組可以包含含有任何本文所述化合物的一或多個容器。各種組分(若存在超過一種組分)可封裝於獨立容器中，或在交叉反應性及存放期允許的情況下，可以將一些組分合併於一個容器中。

【0303】 套組可呈單位劑型、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供含有充足劑量的本文所揭示化合物及/或適用於本文所詳述疾病之另一醫藥活性化合物的套組，以在長時間內提供對個體之有效治療，該長時間諸如一週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更長時間中之任一者。套組亦可包括化合物之多個單位劑量及使用說明書，且足量包裝以供藥房(例如醫院藥房及混配藥房)儲存及使用。

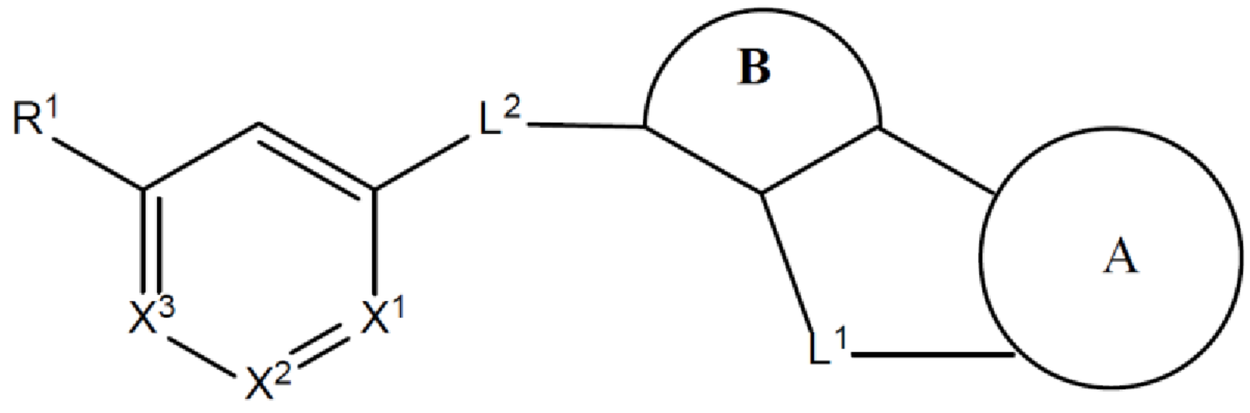
【0304】 關於本發明之方法中之各組分的使用，套組可視情況包括一組說明書，通常為書面說明書，但是含有說明書的電子儲存媒體(例如磁盤或光盤)亦可接受。套組所包括的說明書通常包括關於各組分及其向

個體投與的資訊。

例示性實施例

【0305】 藉由以下實施例進一步描述本發明。適當且可行時，各實施例之特徵可與任一其他實施例組合。

【0306】 實施例1. 一種式(IA)化合物：



(IA)

或其互變異構體或N-氧化物，或其每一者之同位素異構體，或上述每一者之前藥，或前述之立體異構體，或前述每一者之醫藥學上可接受之鹽，或前述每一者之溶劑合物，其中：

環A為視情況經取代之5員雜芳基環，其較佳含有選自N、O及S之雜原子，更佳含有一或多個、諸如1至4個環N原子；

環B為芳基，較佳C_6-C_{10}芳基，更佳苯基；或為雜芳基，較佳5員至10員雜芳基，更佳含有1至2個環氮原子之6員雜芳基，

L^1為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸雜烷基；

L^2為-CO-NH-、-NH-CO-、-SO_2-NH-或-NH-SO_2-；

R^1為視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$，較佳地在經取代時，該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基經視情況經一或多個、較佳1至2個選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基之取代基取代的C_3-C_6環

烷基取代，或該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基經1至2個C_1-C_6烷基取代；

R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基及視情況經取代之C_3-C_8環烷基，較佳視情況經取代之C_3-C_5環烷基；或R^{11}及R^{12}與其所連接之氮原子一起形成4員至7員雜環；

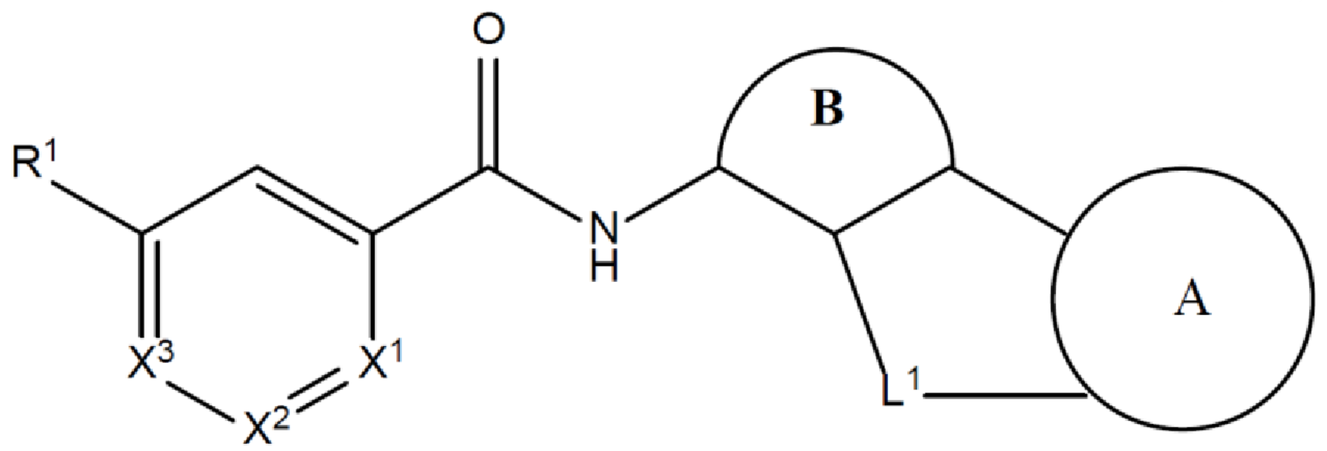
X^1、X^2及X^3獨立地為視情況經取代之CH，較佳-CR^2；或N；

R^2獨立地為氫、視情況經取代之烷基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之烷氧基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之環烷基、較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之芳基、較佳視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之雜芳基、較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之雜環基、較佳視情況經取代之5員至10員雜環基、鹵基、-NO_2、鹵烷基、鹵烷氧基、-CN、-O-R^3、-S-R^3、-$N(R^3)(R^4)$、-$S(=O)-R^3$、-$S(=O)_2R^3$、-$S(=O)_2$-$N(R^3)(R^4)$、-$S(=O)_2$-O-R^3、-$N(R^3)$-C(O)-R^4、-$N(R^3)$-C(O)-O-R^4、-$N(R^3)$-C(O)-$N(R^3)(R^4)$、-C(O)-R^3、-C(O)-O-R^3、-C(O)-$N(R^3)(R^4)$或-$N(R^3)$-$S(=O)_2$-R^4；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之烷基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之烷氧基、較佳視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之環烷基、較佳視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之芳基、較佳視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之雜芳基、較佳視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之雜環基、較佳視情況經取代之5員至10員雜環基；或R^3及R^4與其所連接之氮或插入原子一起形成視情況經取代之雜環，較佳視情況經取代之4員至10

員雜環。

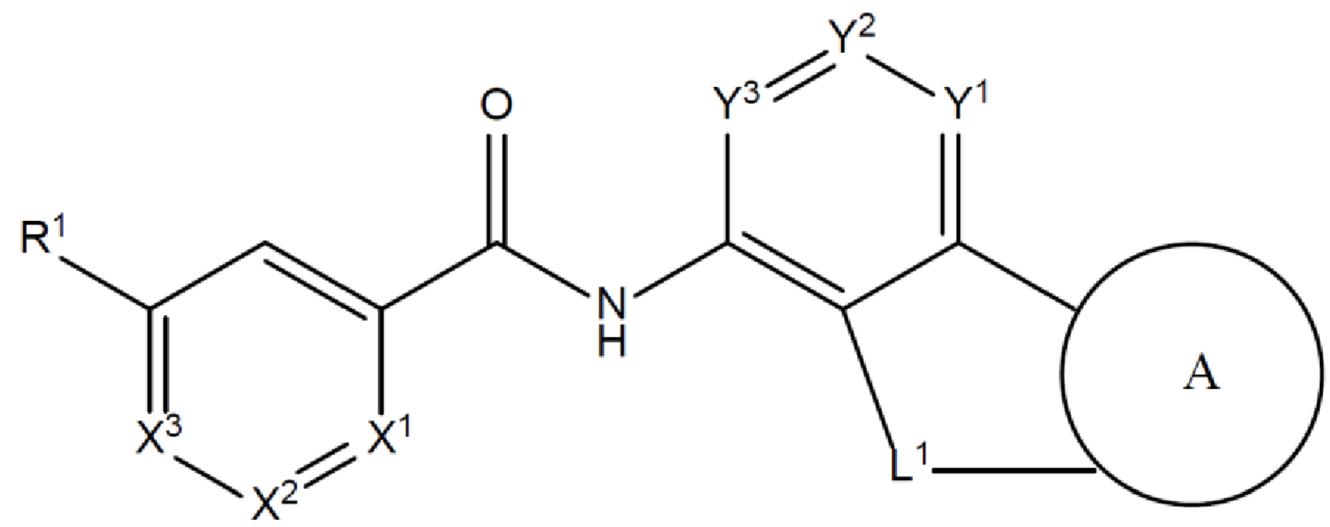
【0307】 實施例2. 如實施例1之化合物，其具有式(IB)：



(IB)

其中其餘變數如實施例1中所定義。

【0308】 實施例3. 如實施例1之化合物，其具有式(IC)：

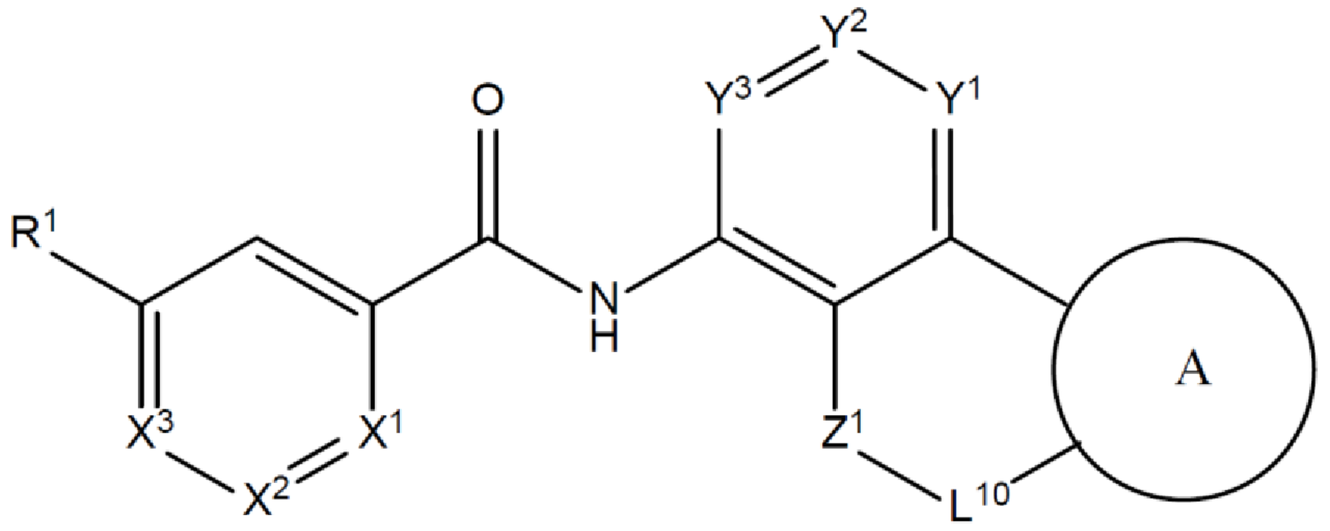


(IC)

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

其餘變數如實施例1中所定義。

【0309】 實施例4. 如實施例1之化合物，其具有式(ID)：



(ID)

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

Z^1為O、$S(O)_n$或NR^{15}；

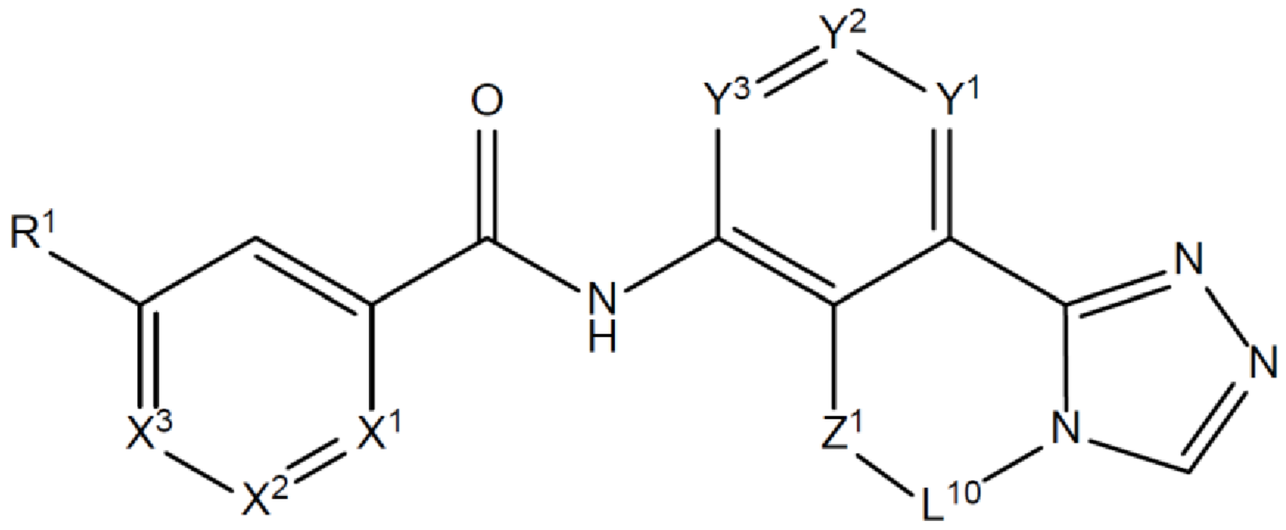
n為0、1或2；

R^{15}為H或C_1-C_3烷基；

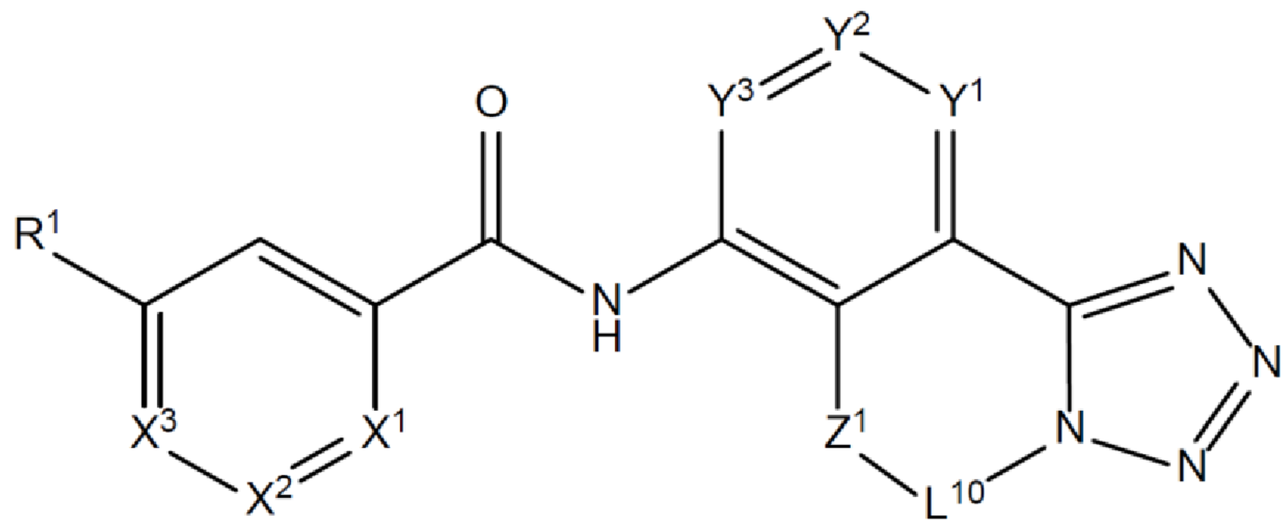
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

其餘變數如實施例1中所定義。

【0310】 實施例5. 如實施例1之化合物，其具有式(IE)或式(IF)：



(IE)



(IF)

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

Z^1為O、$S(O)_n$或NR^{15}；

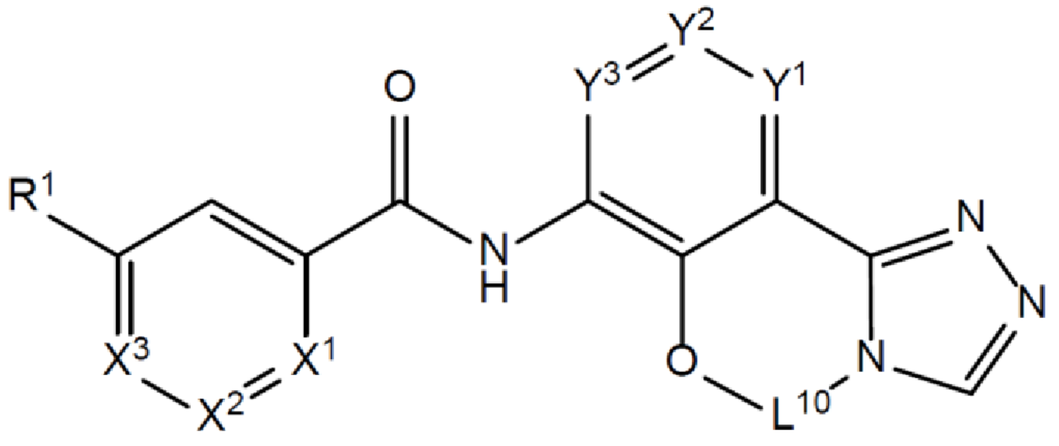
n為0、1或2；

R^{15}為H或C_1-C_3烷基；

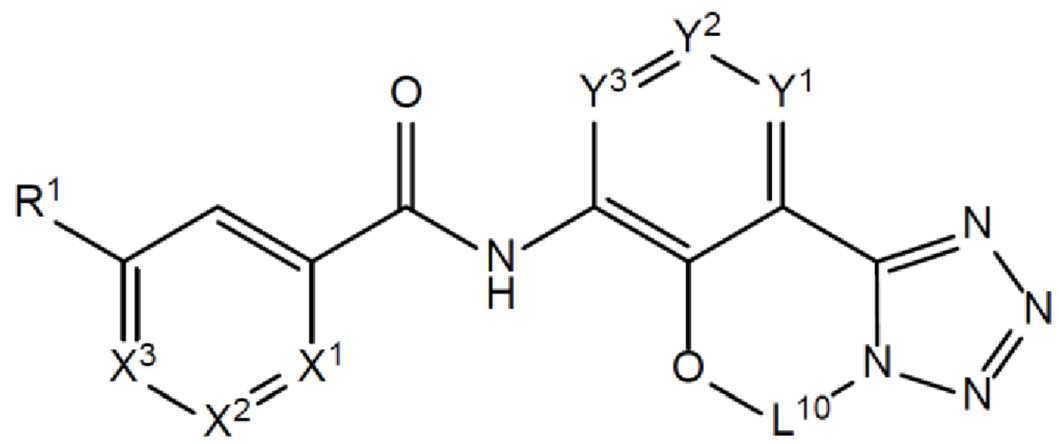
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

其餘變數如實施例1中所定義。

【0311】 實施例6. 如實施例1之化合物，其具有式(2A)或式(2B)：



(2A)



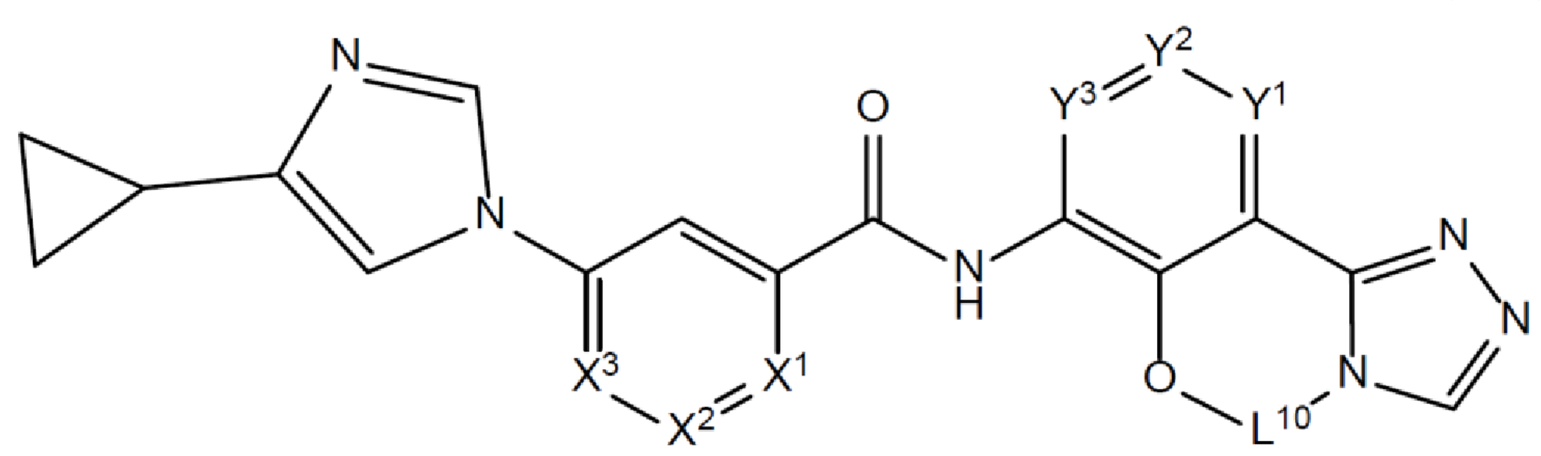
(2B)

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

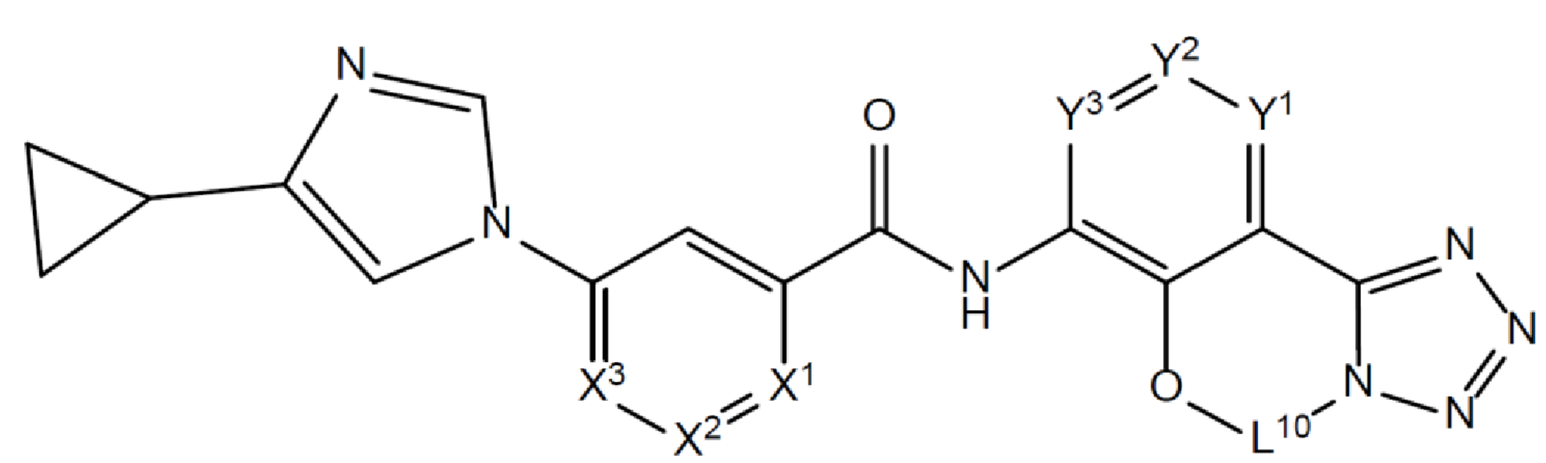
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

其餘變數如實施例1中所定義。

【0312】 實施例7. 如實施例1之化合物，其具有式(2C)或式(2D)：



(2C)



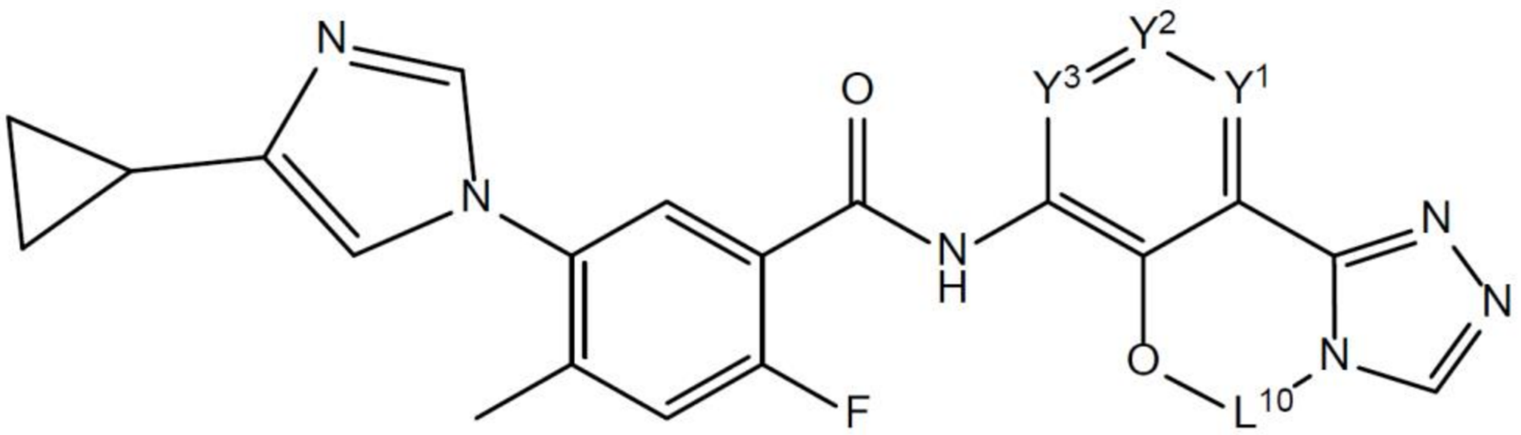
(2D)

其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

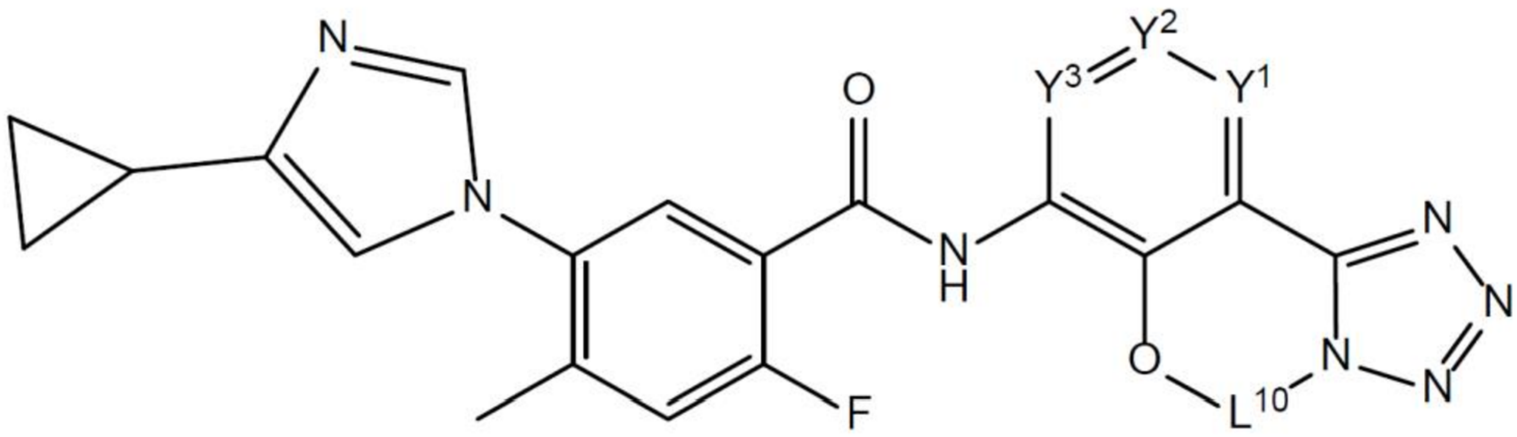
L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基；且

其餘變數如實施例1中所定義。

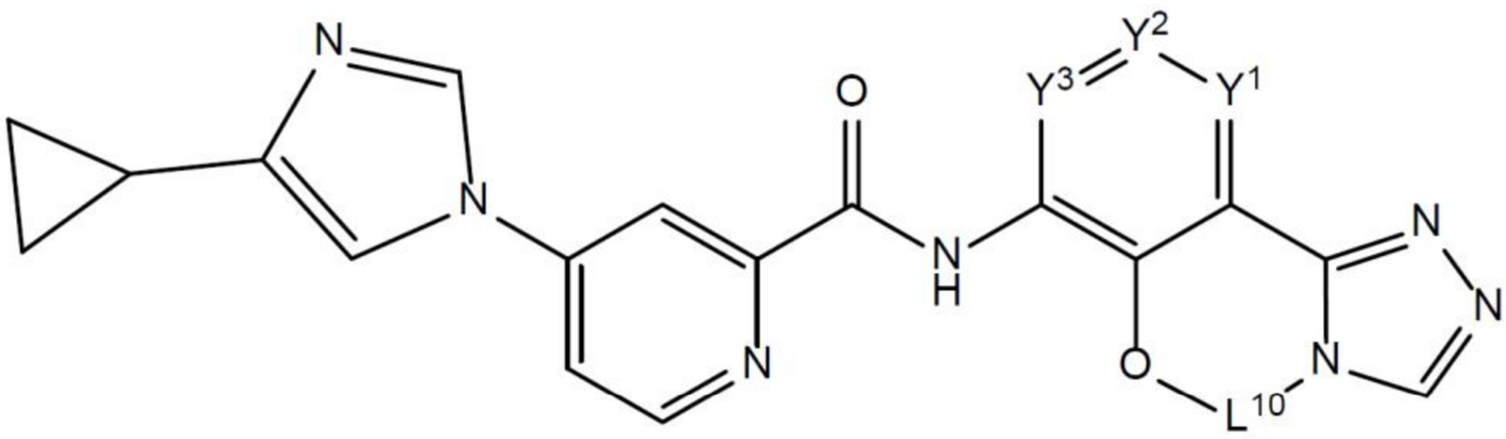
【0313】 實施例8. 如實施例1之化合物，其具有式(3A)、式(3B)、式(3C)、式(3D)、式(3E)或式(3F)：



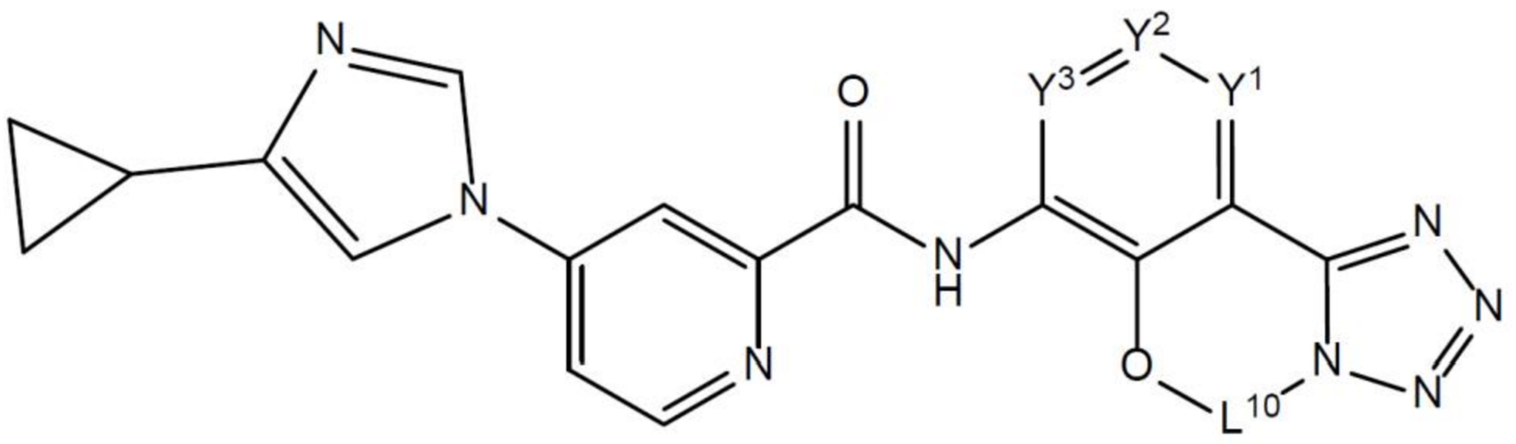
(3A)



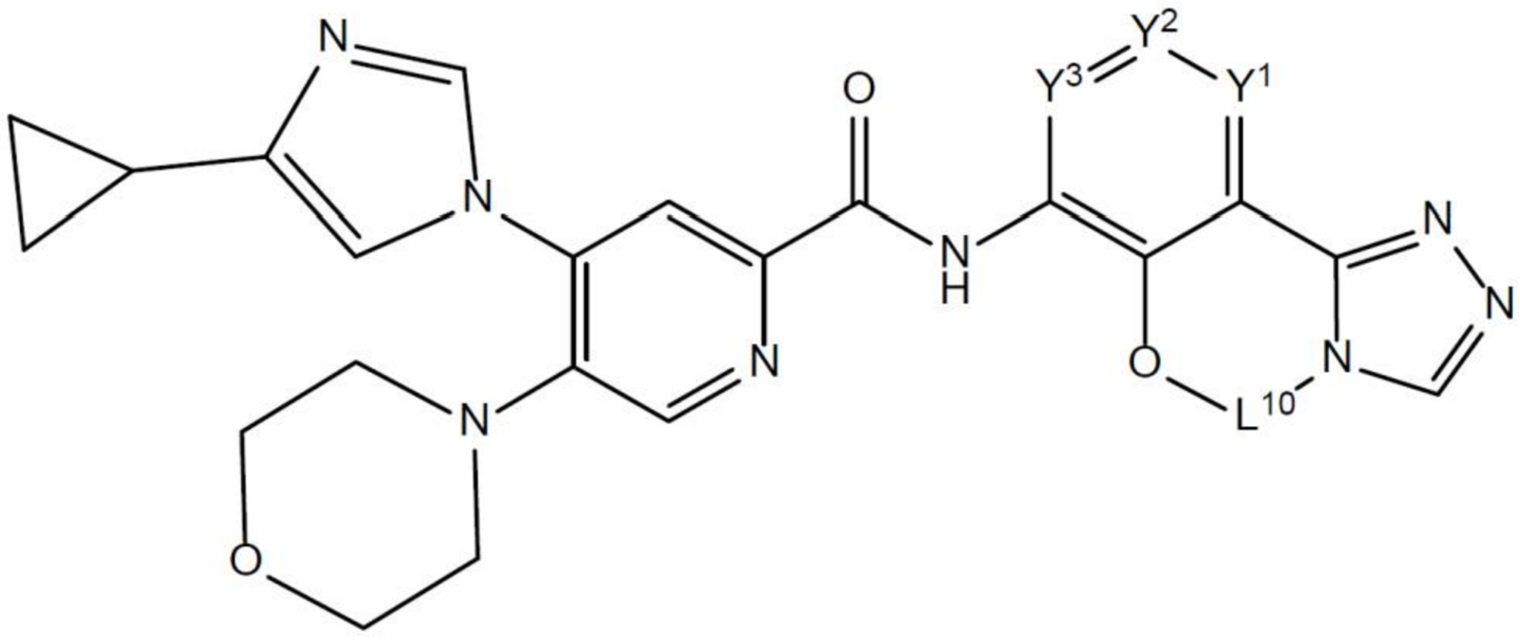
(3B)



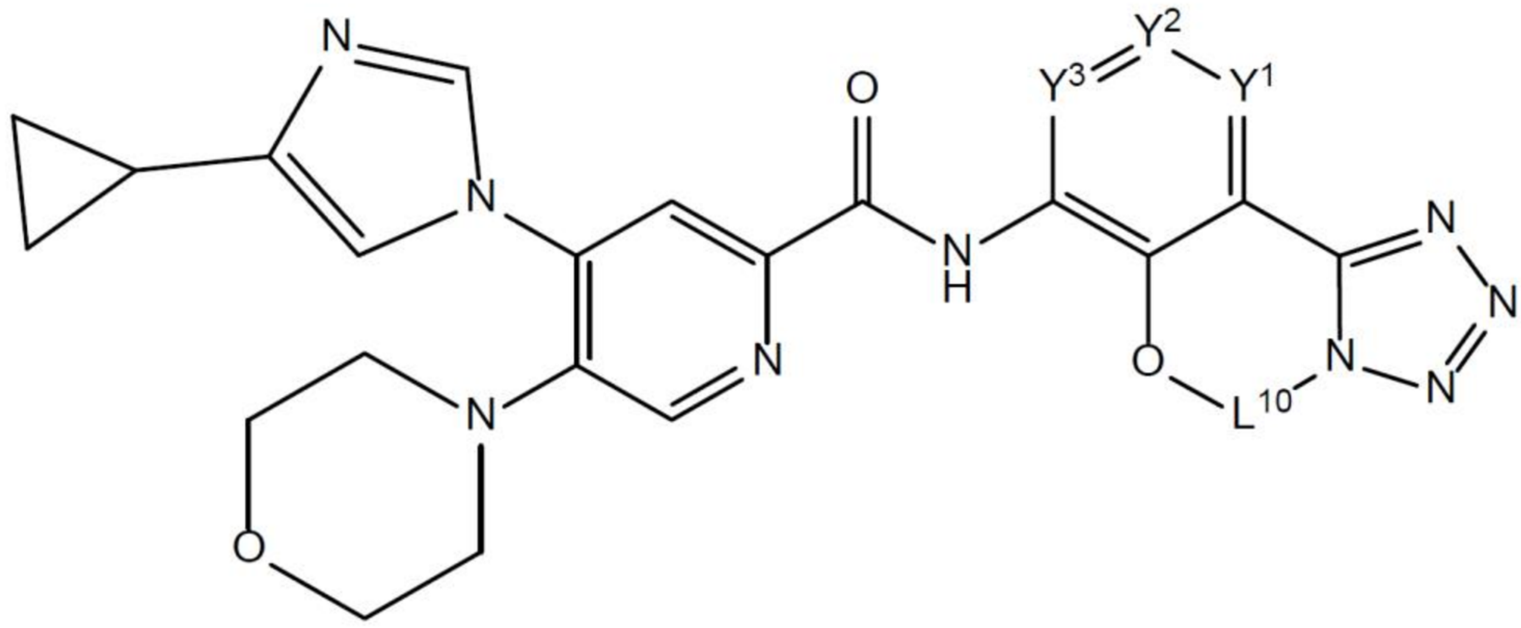
(3C)



(3D)



(3E)

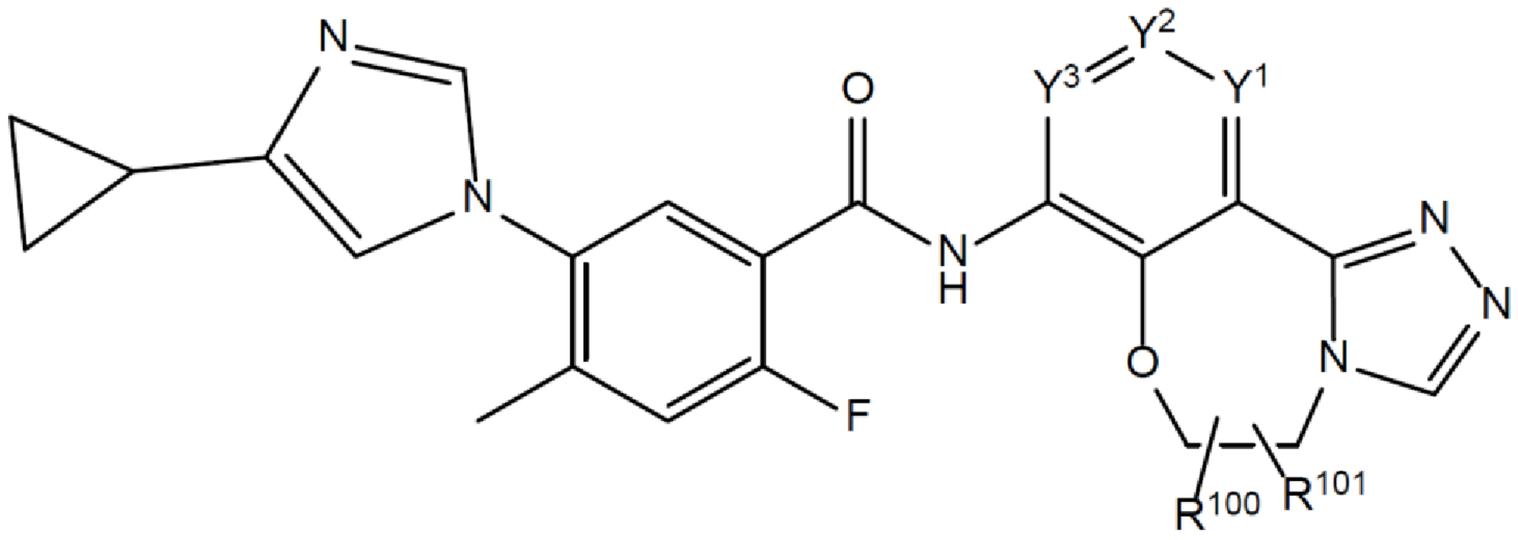


(3F)

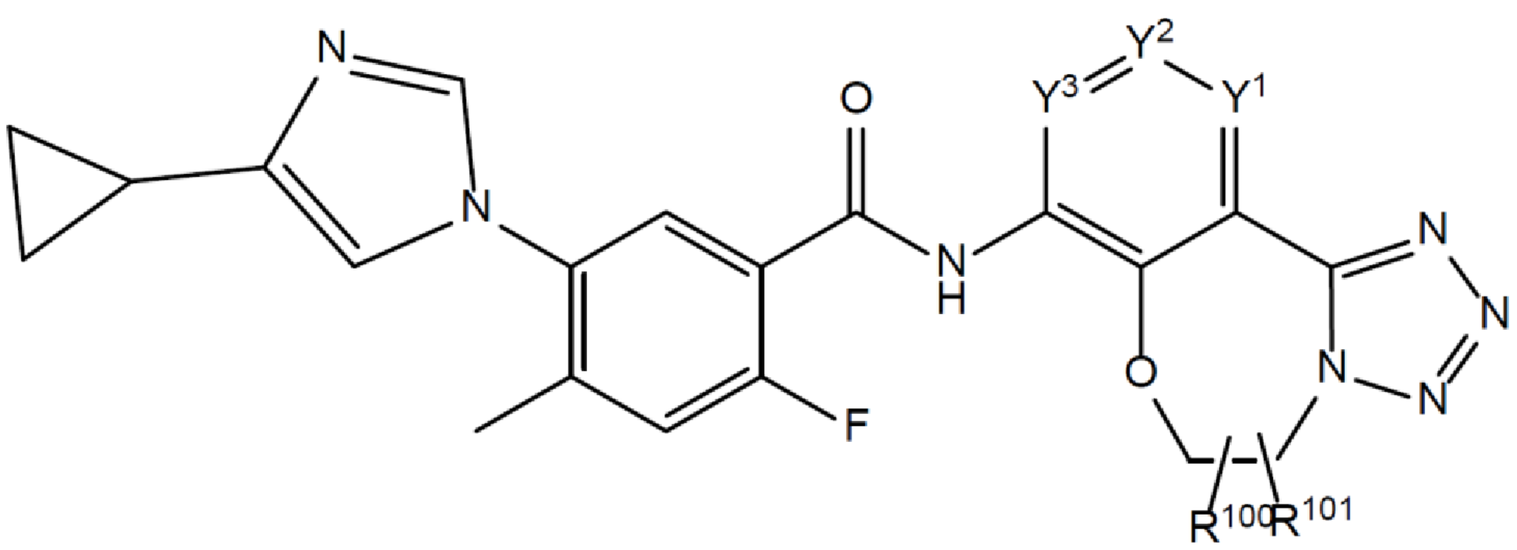
其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；

L^{10}為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基。

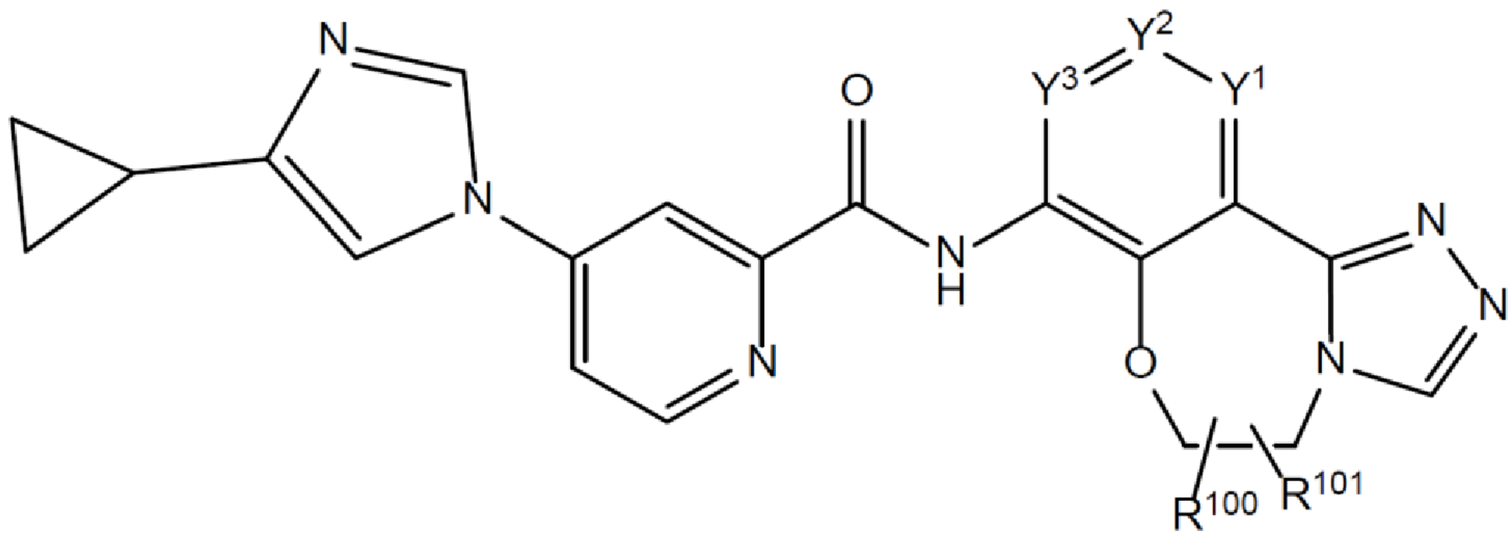
【0314】 實施例9. 如實施例1之化合物，其具有式(4A)、式(4B)、式(4C)、式(4D)、式(4E)或式(4F)：



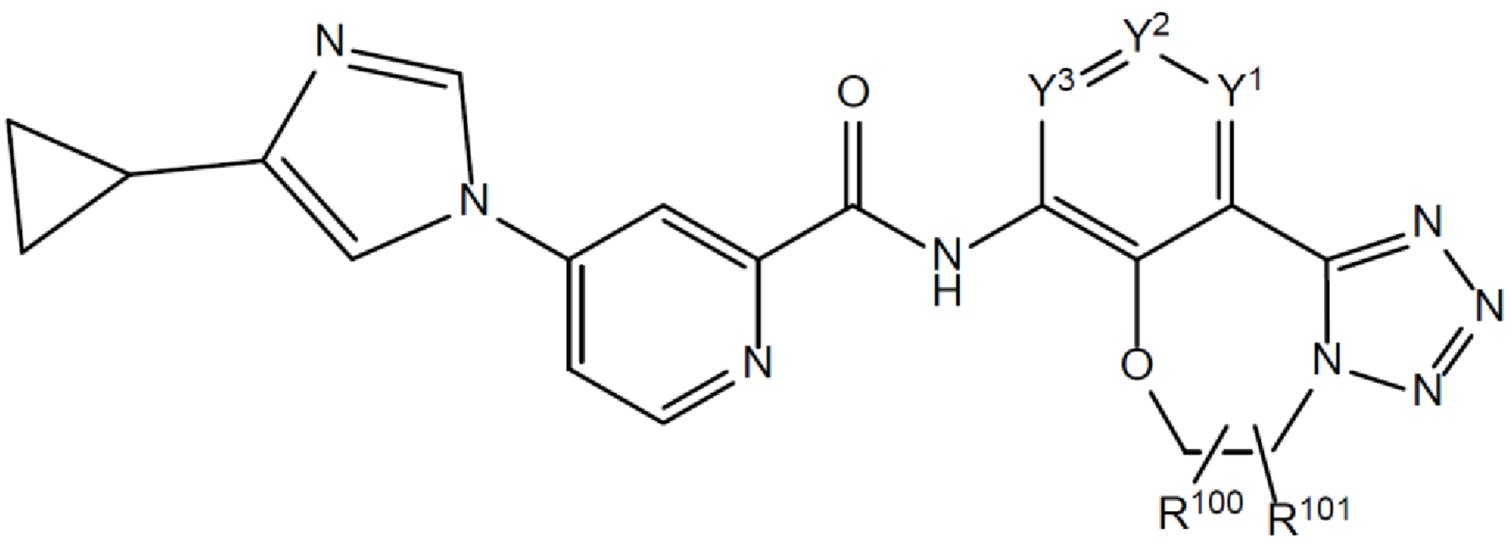
(4A)



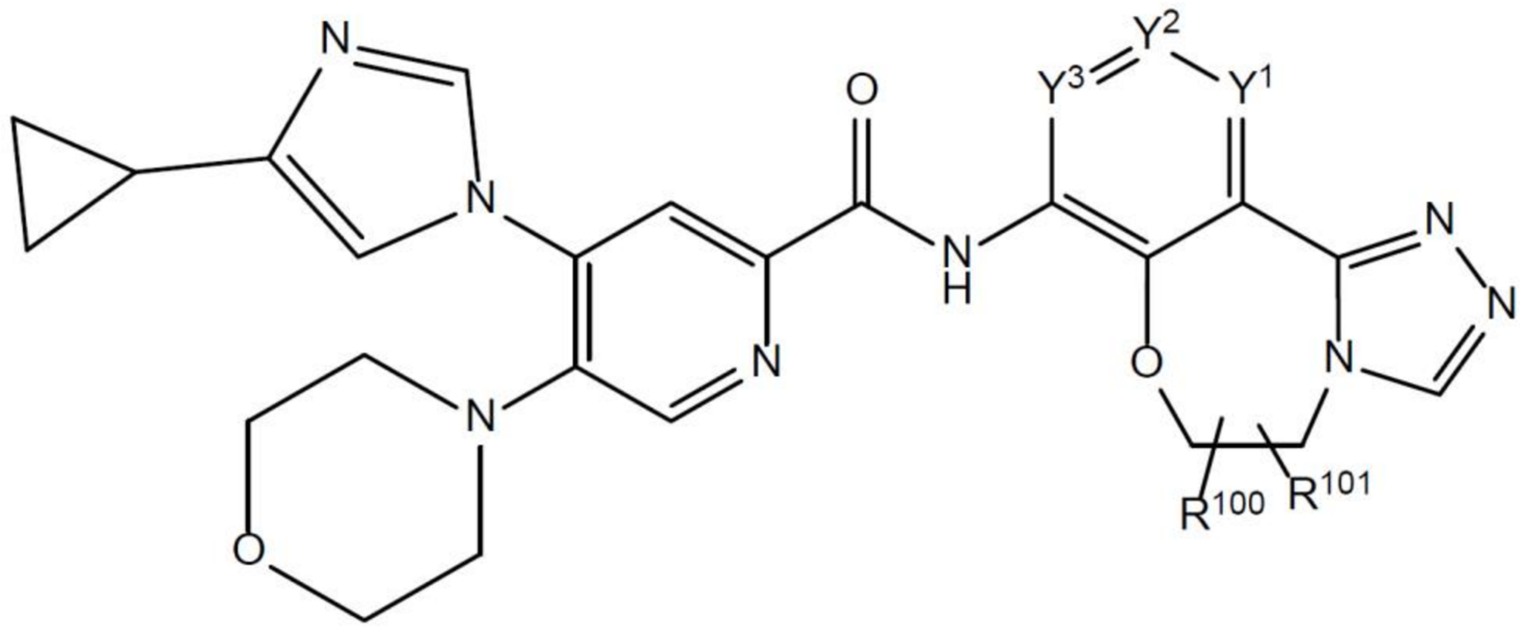
(4B)



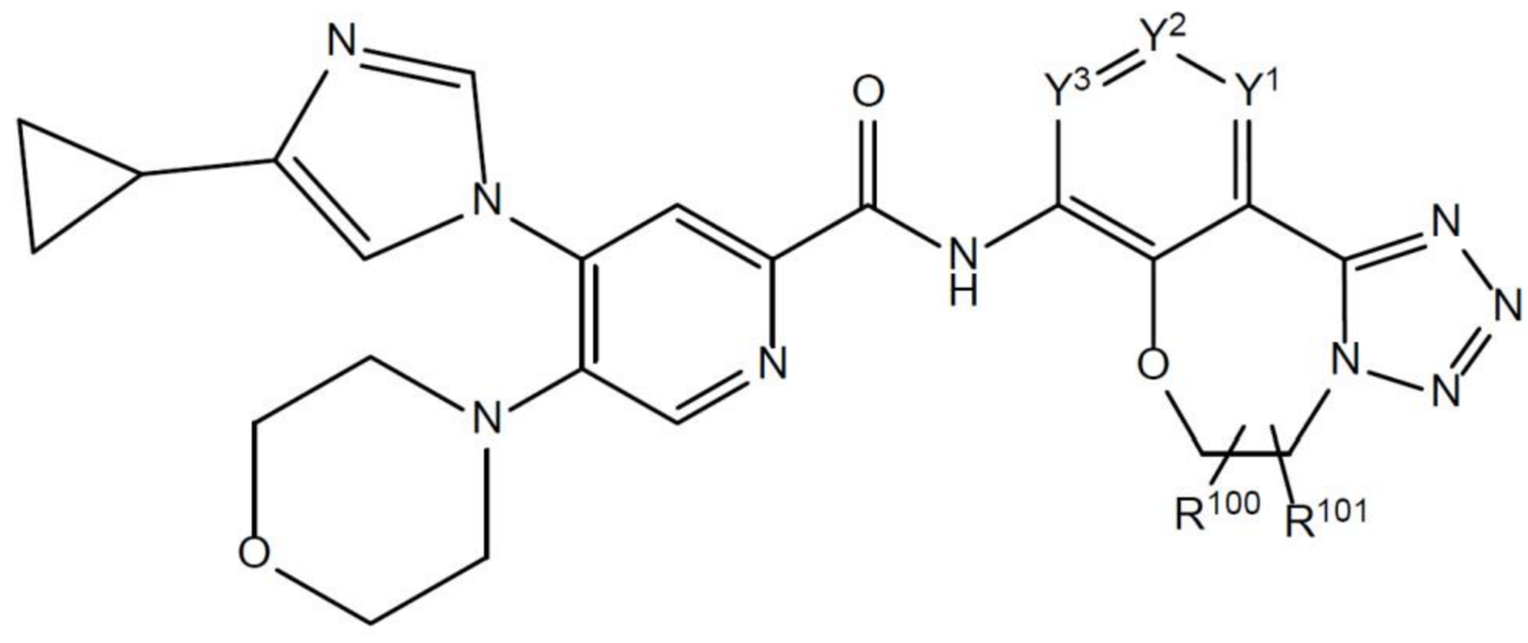
(4C)



(4D)



(4E)

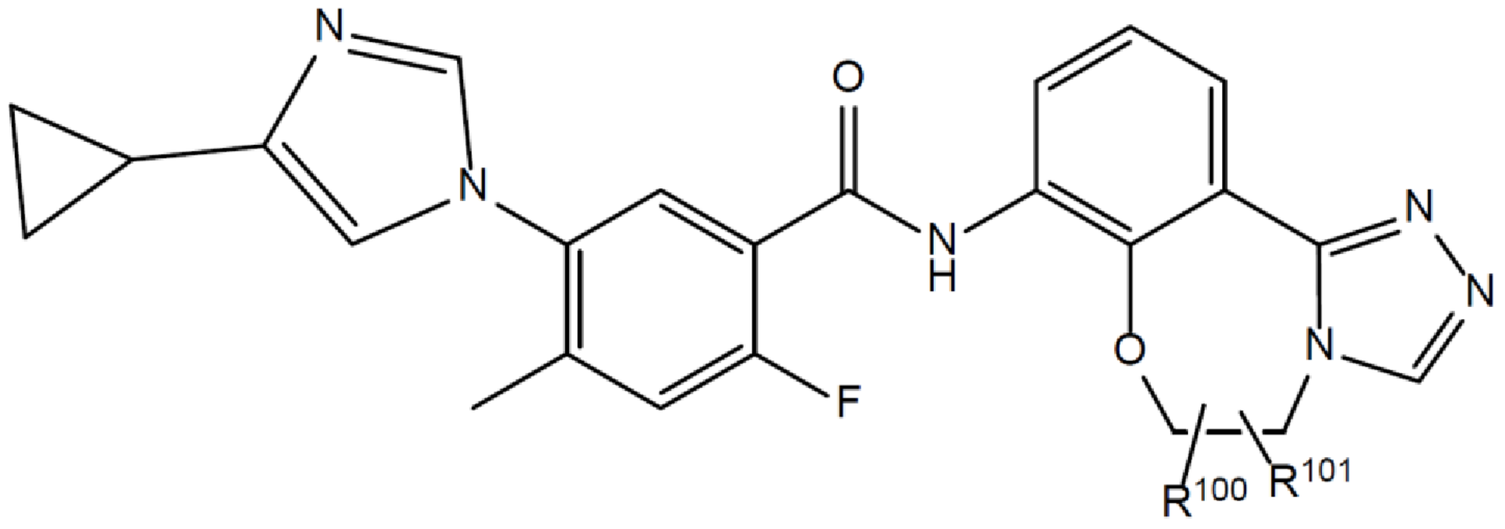


(4F)

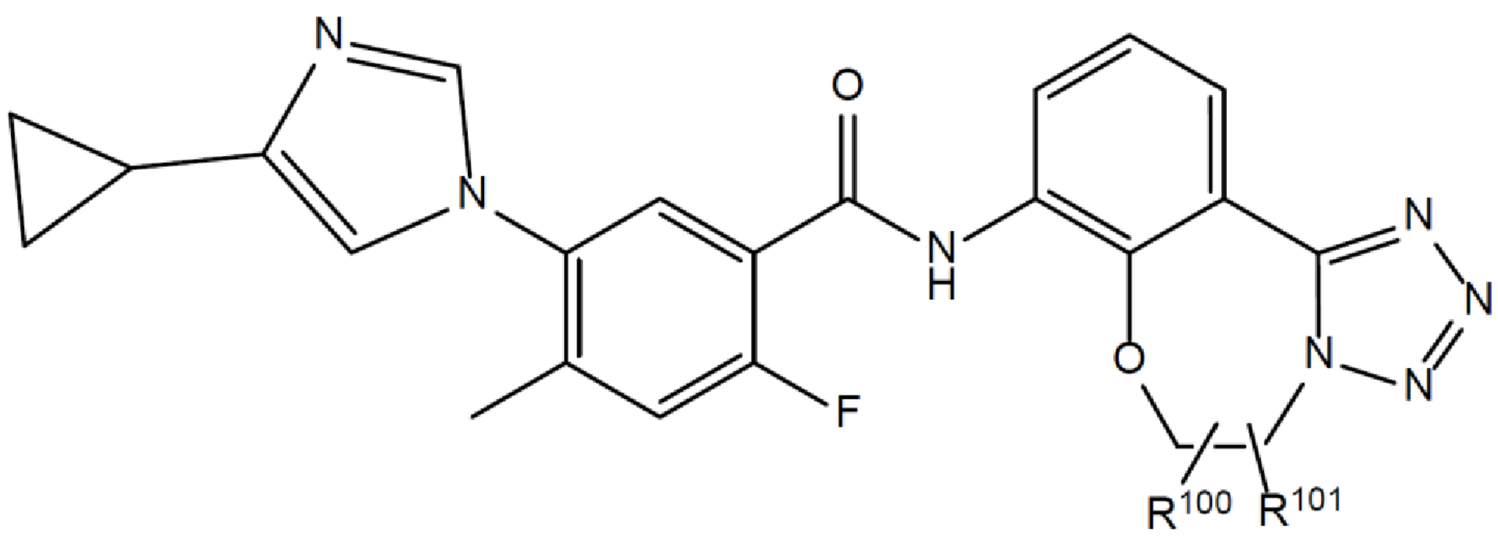
其中Y^1、Y^2及Y^3獨立地為CH或N；且

R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基及視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

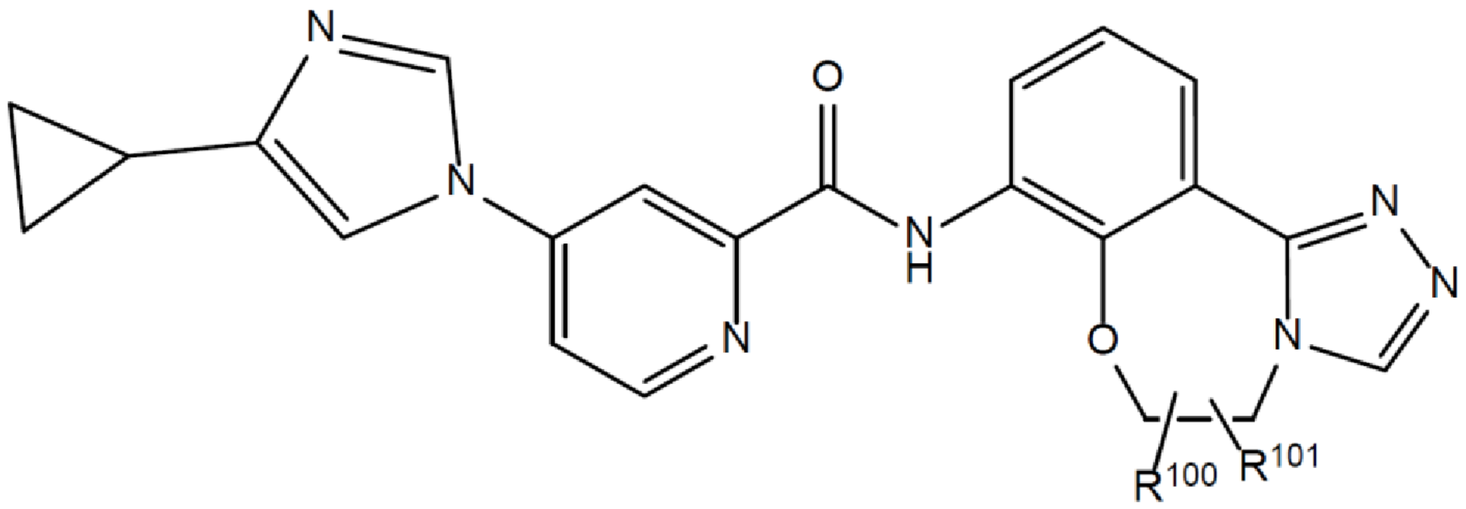
【0315】 實施例10. 如實施例1之化合物，其具有式(5A)、式(5B)、式(5C)、式(5D)、式(5E)或式(5F)：



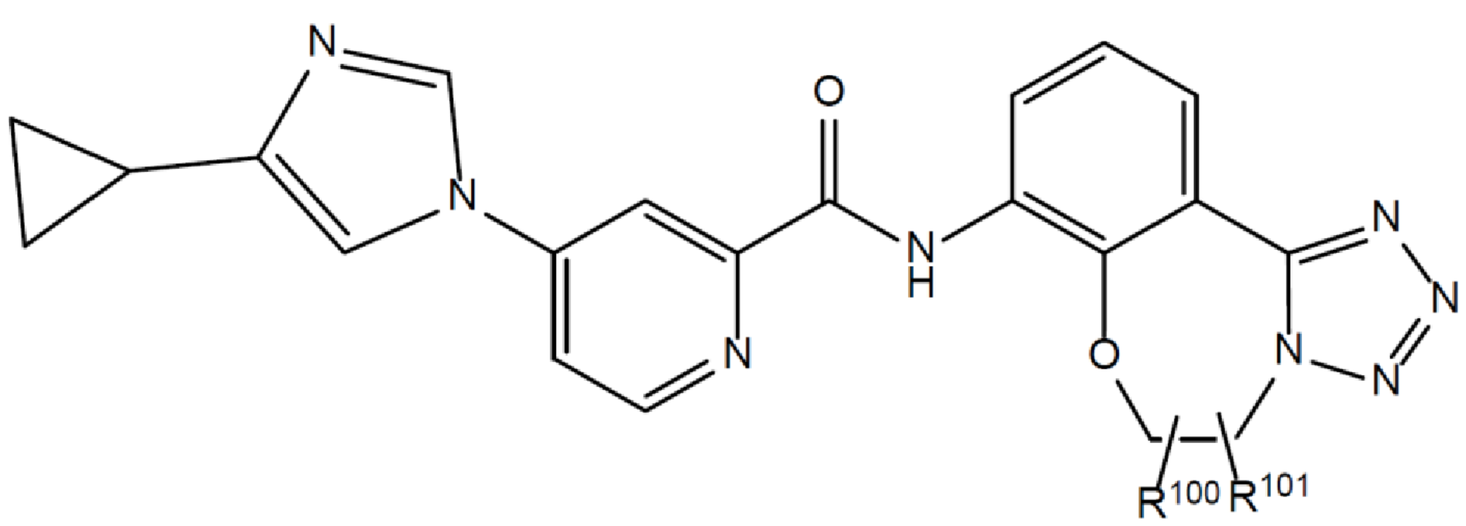
(5A)



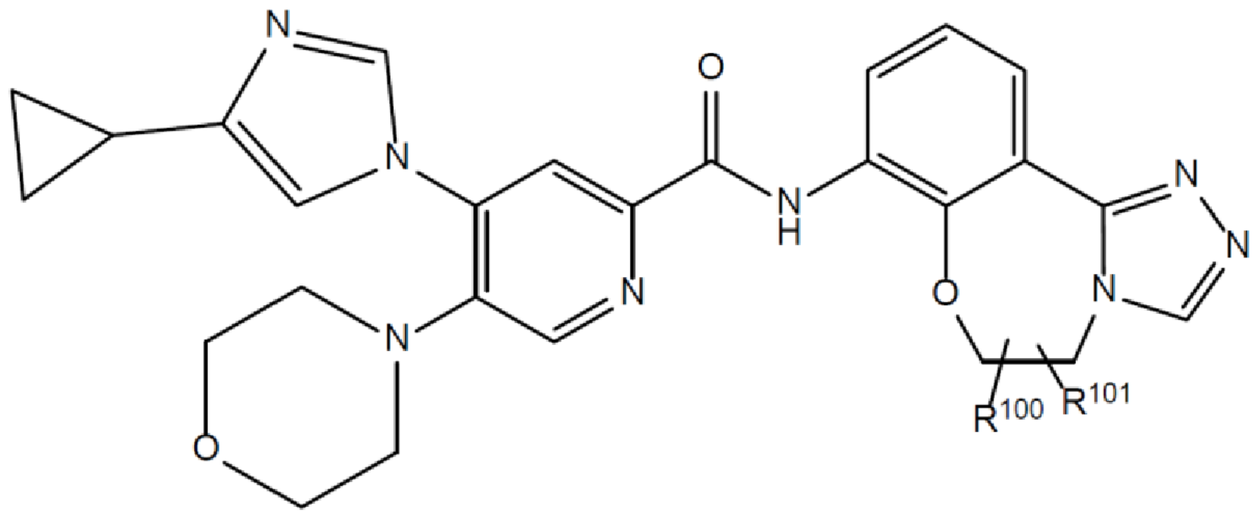
(5B)



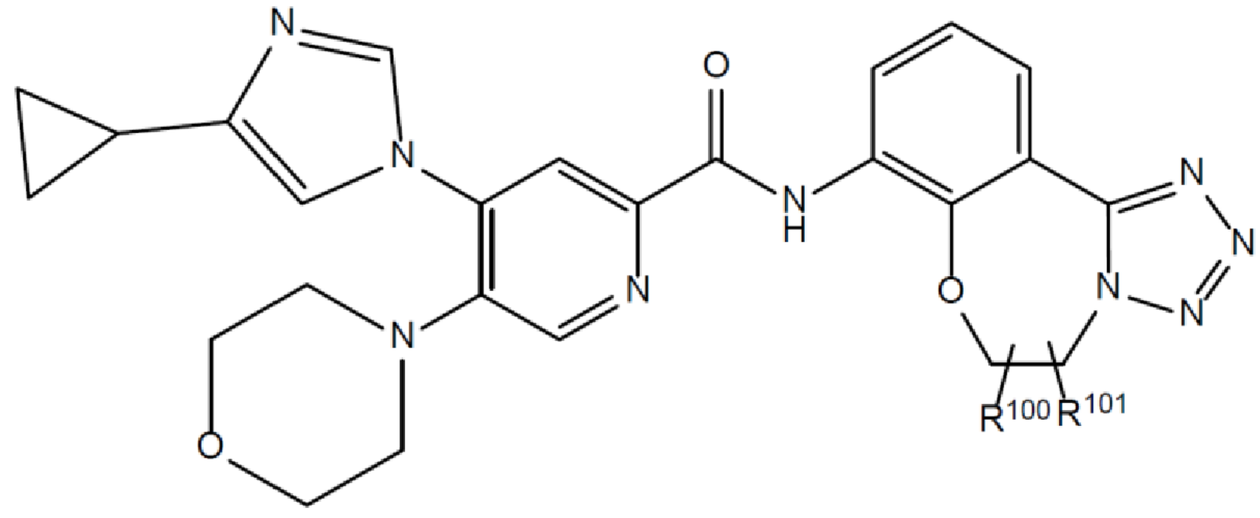
(5C)



(5D)



(5E)



(5F)

其中，R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基及視情況經取代之5員雜芳基；或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0316】 實施例11. 如實施例9或10之化合物，其中，

R^{100}為H；且R^{101}為視情況經1至3個羥基或鹵基(諸如氟)取代之C_1-C_3烷基，或為C_3-C_5環丙基；或

各R^{100}及R^{101}獨立地為C_1-C_3烷基；或

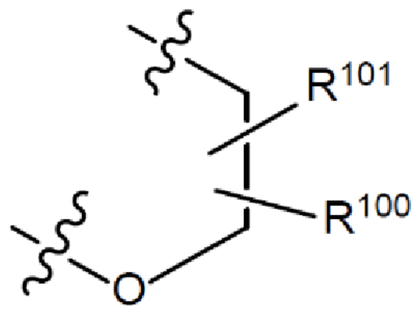
R^{100}及R^{101}與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【0317】 實施例12. 如實施例9或10之化合物，其中，R^{100}為H，且R^{101}為甲基、羥甲基、氟甲基或環丙基；或

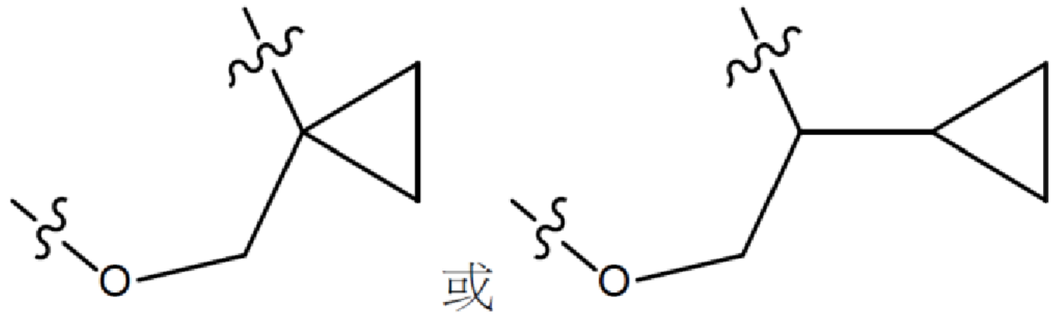
各R^{100}及R^{101}獨立地為甲基或乙基；或

R^{100}及R^{101}與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

【0318】 實施例13. 如實施例1至12中任一者之化合物，其中-L^1-、-Z^1-L^{10}-、-O-L^{10}-或



為 ：-O-CH_2-CH_2- 、-O-CH_2-CH(Me)- 、-O-CH_2-$C(Me)_2$- 、-O-CH(Me)-CH_2-、-O-CH_2-CH(CH_2OH)-、-O-CH_2-CH(CH_2F)-、



或 。

【0319】 實施例14. 一種選自表1之化合物或其互變異構體或N-氧化物，或其每一者之同位素異構體，或上述每一者之前藥，或前述之立體異構體，或前述每一者之醫藥學上可接受之鹽，或前述每一者之溶劑合物。

【0320】 實施例15. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至14中任一者之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0321】 實施例16. 一種抑制ASK1之方法，其包含使ASK1與有效量的如實施例1至14中任一者之化合物或如實施例15之組合物接觸。

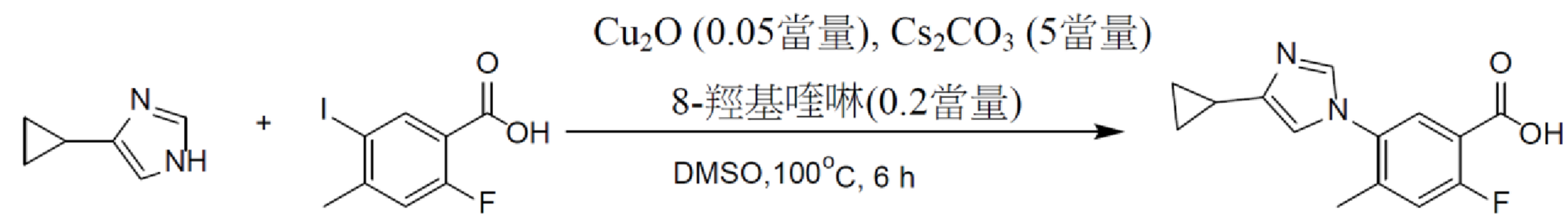
【0322】 實施例17. 一種治療由ASK1介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的如實施例1至14中任一者之化合物或如實施例15之組合物。

實例

實例S1

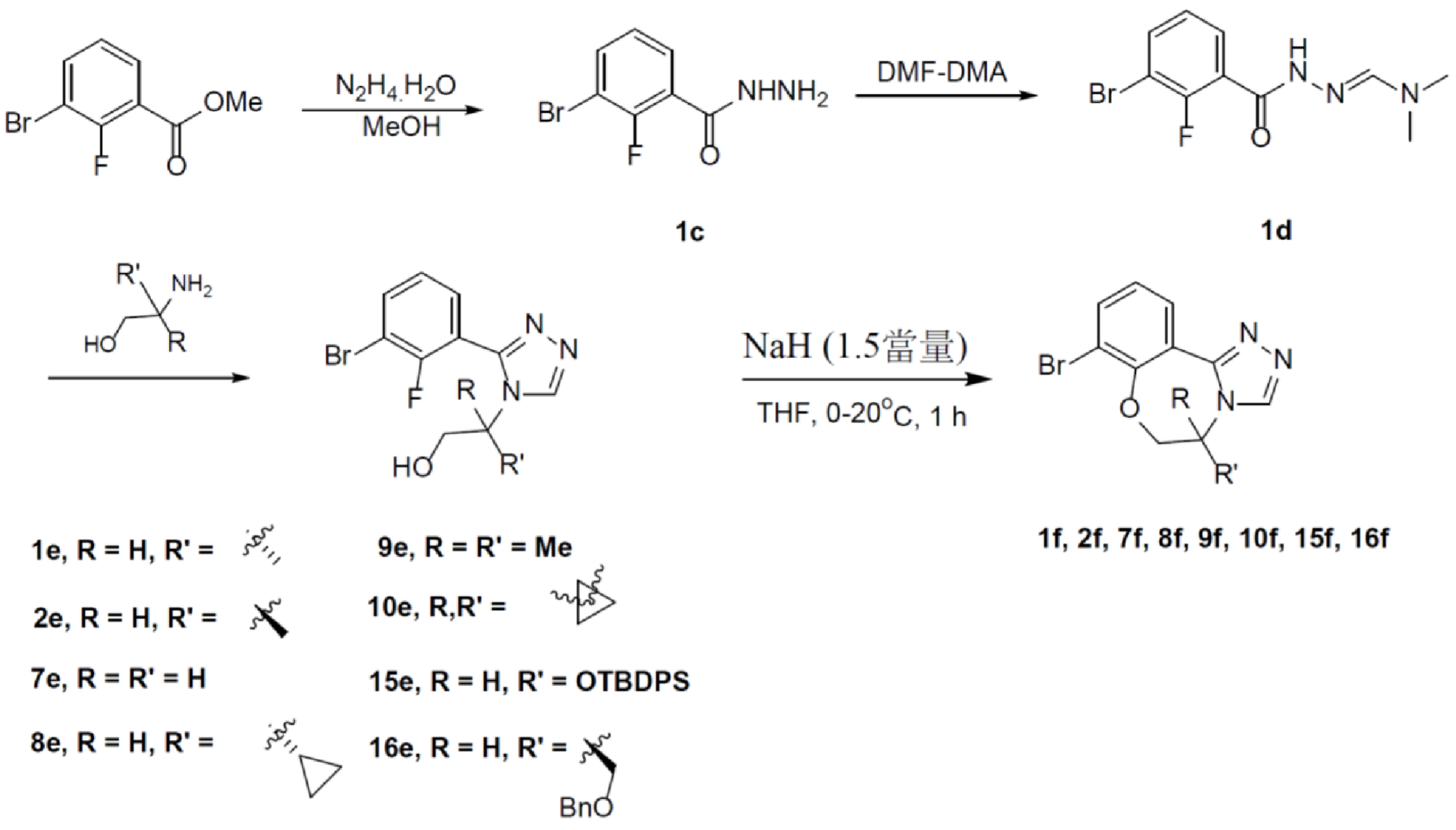
【0323】 根據下方提供之流程合成(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例1**)、(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺

(**實例2**)、5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例7**)、(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-環丙基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例8**)、5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例9**)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(**實例10**)。



1a

1b



實例1, R = H, R' =

實例2, R = H, R' =

實例7, R = R' = H

實例8, R = H, R' =

實例9, R = R' = Me

實例10, R,R' =

通用程序：

【0324】 **(1a)之合成.** 在N_2下在20℃向4-環丙基-1H-咪唑(4 g，37 mmol)及2-氟-5-碘-4-甲基-苯甲酸(1當量)於DMSO (200 mL)中之混合物中一次性添加全量的Cu_2O (0.05當量)、Cs_2CO_3 (5當量)及8-羥基喹啉(0.2當量)。在20℃攪拌混合物5 min，隨後加熱至100℃且攪拌6小時。LC-MS顯示一個具有所需MS的主峰。真空濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(SiO_2，EtOAc:MeOH:AcOH = 1:0:0至5:1:0.005)純化殘餘物，得到5-(4-環丙基咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-苯甲酸**(1a)**。$[M+1]^+$ ($C_{14}H_{13}FN_2O_2$)之MS

質量計算必須*m/z* 261.1，LCMS實驗值*m/z* 261.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (br s, 1H), 8.03 - 6.96 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.70 (br s, 2H)。

【0325】 **(1b)之合成.** 在20℃向$SOCl_2$ (2 mL)中添加5-(4-環丙基咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-苯甲酸(**1a**) (0.2 g，768.45 μmol)，且在80℃攪拌混合物1小時。TLC顯示反應完成。真空濃縮混合物，得到5-(4-環丙基咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-苯甲醯氯，且隨後將其溶解於DCM中且在N_2下冷卻至0℃。將NH_3/THF溶液(4 M)添加至上述混合物中。將混合物在0℃攪拌10 min，隨後將其升溫至20℃且再攪拌2小時。LC-MS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯:$NH_3.H_2O$ = 1:2:0至0:1:0.005)純化殘餘物，得到5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**1b**)。$[M+1]^+$ ($C_{14}H_{14}FN_3O$)之MS質量計算必須*m/z* 260.1，LCMS實驗值*m/z* 259.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.84 (br s, 1H), 0.79 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 0.69 (br s, 2H)。

【0326】 **(1c)之合成.** 在20℃向3-溴-2-氟-苯甲酸甲酯(2 g，8.6 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加$N_2H_4.H_2O$ (3當量)。隨後在40℃攪拌混合物4小時，自反應混合物中沈澱出白色固體。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1，R_f = 0.07)顯示起始物質完全耗盡，且形成一個具有更高極性的新斑點。濃縮反應混合物，得到固體。將固體用EtOH (20 mL)濕磨並過濾；濃縮濾餅，得到3-溴-2-氟苯甲醯肼(**1c**)，其直接用於下一步驟。

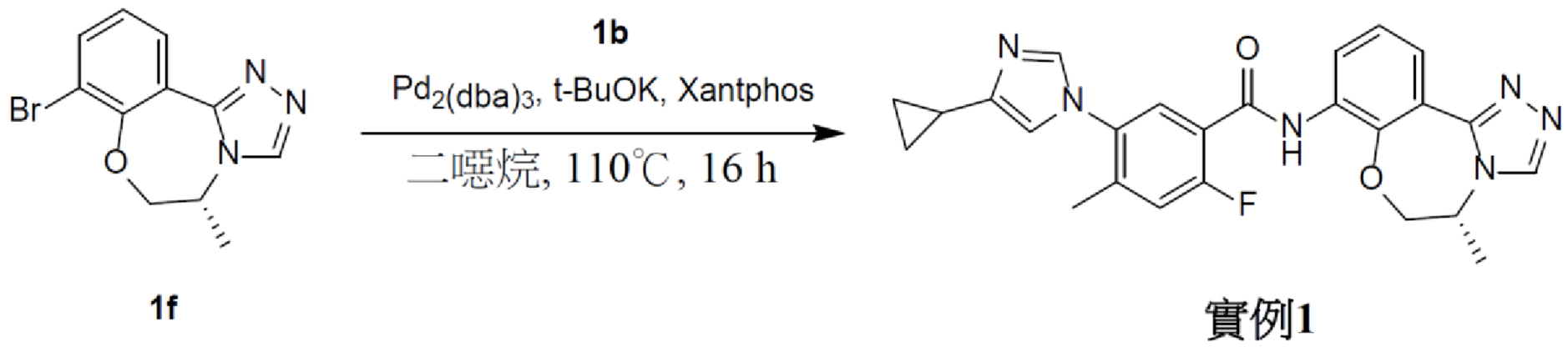
【0327】 **(1d)之合成.** 在15℃向3-溴-2-氟苯甲醯肼(**1c**) (0.5 g，2.15

mmol)於CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (4當量)。將反應混合物加熱至90℃後保持4小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。濃縮反應混合物，且將殘餘物用EtOH (20 mL)稀釋並過濾。收集濾餅，得到(E)-N'-(3-溴-2-氟苯甲醯基)-N,N-二甲基甲脒醯胺(**1d)**。

【0328】 **(e)之合成.** 在15℃向(E)-N'-(3-溴-2-氟苯甲醯基)-N,N-二甲基甲脒醯胺(**1d)** (0.2 g，0.69 mmol)及RNH_2 (5當量)於CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加AcOH (2當量)。將混合物加熱至100℃後保持3小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的峰。濃縮反應混合物。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 0.5)純化殘餘物，得到**e**。

【0329】 **(f)之合成.** 將**e** (0.28 mmol)於THF (20 mL)中之溶液冷卻至0℃，隨後在0℃向混合物中添加NaH (1.2當量)。隨後在20℃攪拌混合物1小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(5 mL)及水(20 mL)淬滅，且濃縮以移除大部分THF，隨後用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 0.5)純化殘餘物，得到**f**。

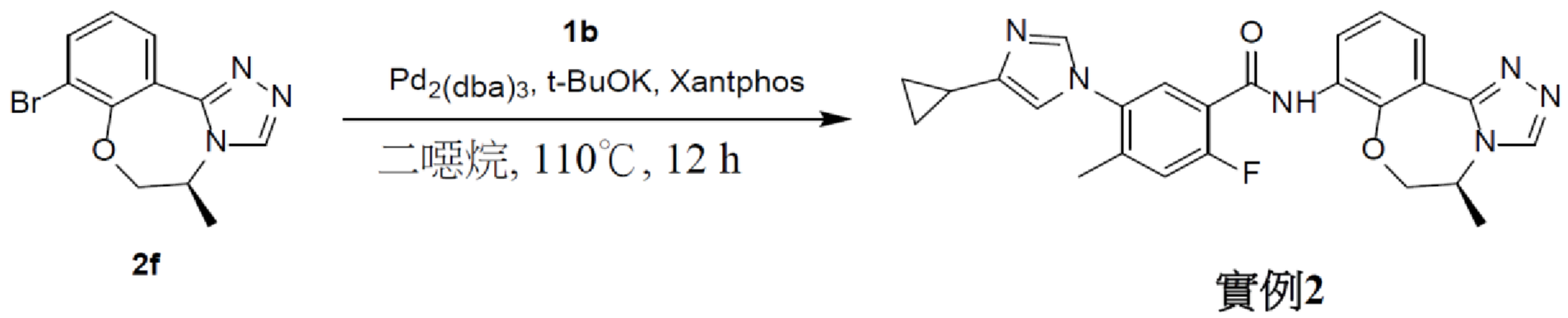
【0330】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)苯甲醯胺(實例1)之合成.



在N_2下向(R)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]

噁氮呼(**1f**) (70 mg，249.89 μmol)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**1b**) (84.23 mg，324.86 μmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (45.77 mg，49.98 μmol)、Xantphos (43.38 mg，74.97 μmol)及t-BuOK (56.08 mg，499.79 μmol)。將混合物脫氣且用N_2淨化3次，且在110℃攪拌16小時。LCMS顯示**1f**完全耗盡且偵測到所需質量。過濾混合物且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物，得到**實例1**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 459.2，LCMS實驗值m/z 459.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.40 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 8.64 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.79 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.46 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.86 (br d, *J* = 2.9 Hz, 2H)。

【0331】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例2)之合成.

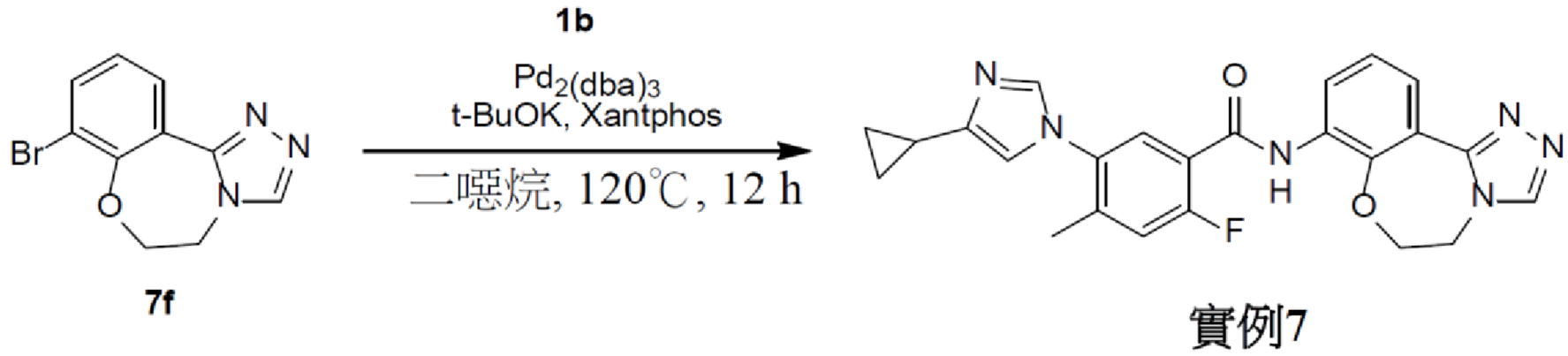


2f **實例2**

在氮氣下向(S)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(2f)** (60 mg，214.19 μmol)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**1b**) (66.64 mg，257.03 μmol，1.2當量)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (39.23 mg，42.84 μmol)、Xantphos

(37.18 mg，64.26 μmol)及t-BuOK (48.07 mg，428.39 μmol)。隨後在110℃攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的峰。將反應混合物用甲醇(30 mL)稀釋並過濾，濃縮濾液。藉由製備型HPLC(管柱：Agela Durashell C18 150×25 5 μ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，10 min)純化殘餘物，得到**實例2**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 459.2，LCMS實驗值*m/z* 459.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.39 (br d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 2H)。

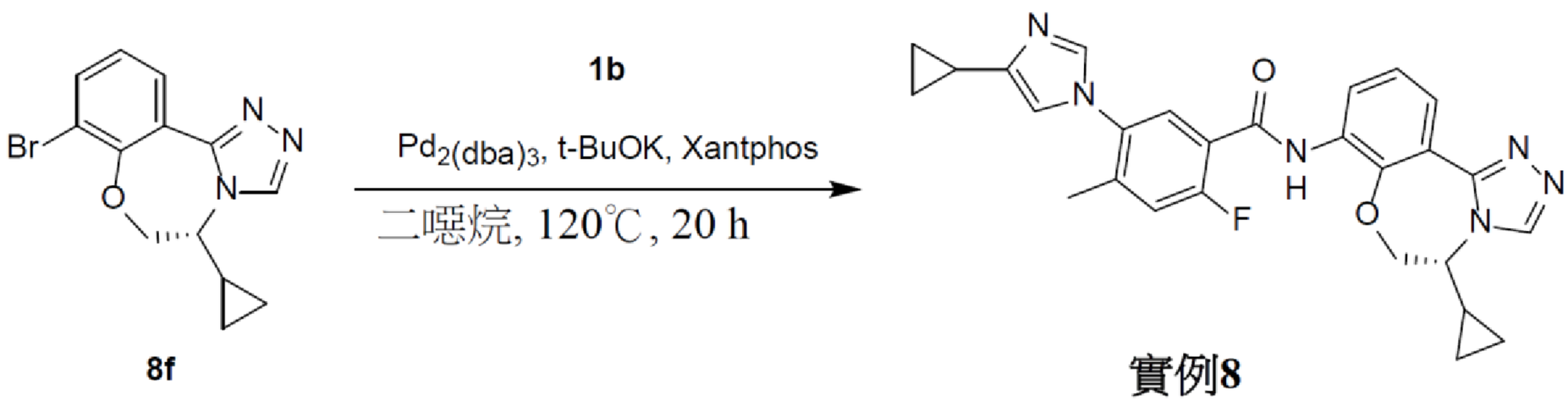
【0332】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例7)之合成.



在氮氣下向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺**(1b)** (9.74 mg，37.58 μmol)及8-溴-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(7f)** (10 mg，37.58 μmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Xantphos (4.35 mg，7.52 μmol)、t-BuOK (8.43 mg，75.16 μmol)及$Pd_2(dba)_3$ (3.44 mg，3.76 μmol)，在120℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的峰。將反應混合物用水(10 mL)淬滅且用

DCM (10 mL×3)萃取。將經合併之有機層合併且用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20%-55%，12 min)純化殘餘物，得到**實例7**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{21}FN_6O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 445.2，LCMS實驗值*m/z* 445.1；^1H NMR (氯仿-d, 400MHz): δ (ppm) 9.37 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.39-8.47 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.55 (br d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82-2.03 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 2H)。

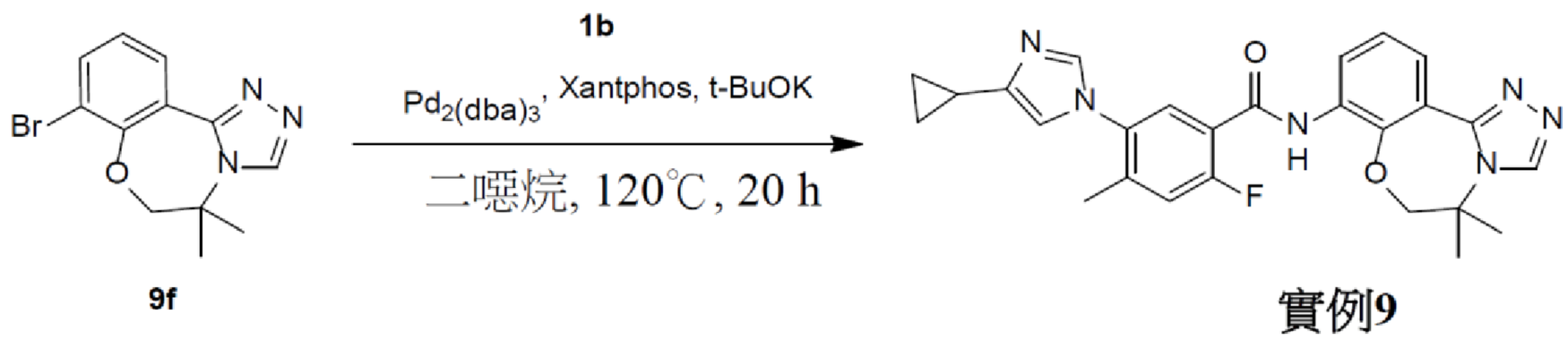
【0333】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-環丙基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例8)之合成.



將含(R)-8-溴-5-環丙基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯**(8f)** (0.015 g，48.99 μmol)、5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺**(1b)** (12.70 mg，48.99 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.49 mg，4.90 μmol)、Xantphos (4.25 mg，7.35 μmol)及t-BuOK (11.00 mg，97.99 μmol)之1,4-二噁烷(10 mL)在20℃脫氣3次，且在N_2下加熱至120℃並攪拌20小時。LCMS顯示具有所需MS之新峰。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用MeOH (20 mL)洗滌該矽藻土墊。收集濾液且濃縮，得到殘餘物，

藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100×250 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：15%-45%，11 min)對其進行純化並凍乾，得到**實例8**。$[M+H]^+$ ($C_{27}H_{25}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 485.2，LCMS實驗值m/z 485.1；^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 9.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 9.01 - 8.86 (m, 1H), 8.42 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 3H), 0.66 (br s, 1H)。

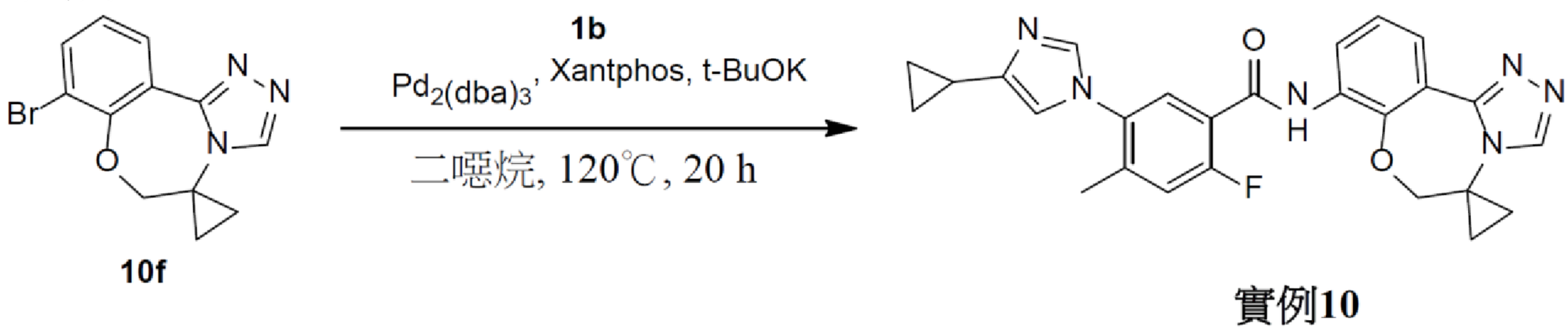
【0334】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例9)之合成.



將含8-溴-5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯(**9f**) (0.02 g，67.99 μmol)、5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**1b**) (17.63 mg，67.99 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (6.23 mg，6.80 μmol)、Xantphos (5.90 mg，10.20 μmol)及t-BuOK (15.26 mg，135.99 μmol)之1,4-二噁烷(10 mL)在20℃脫氣3次，且在N_2下加熱至120℃後保持20小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用MeOH (20 mL)洗滌該矽藻土墊，收集濾液且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18

100×30 mm×5 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-55%，12 min)純化殘餘物，得到**實例9**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 473.2，LCMS實驗值m/z 473.2；^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.91 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.73 (s, 6H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.80 - 0.71 (m, 2H)。

【0335】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(實例10)之合成.



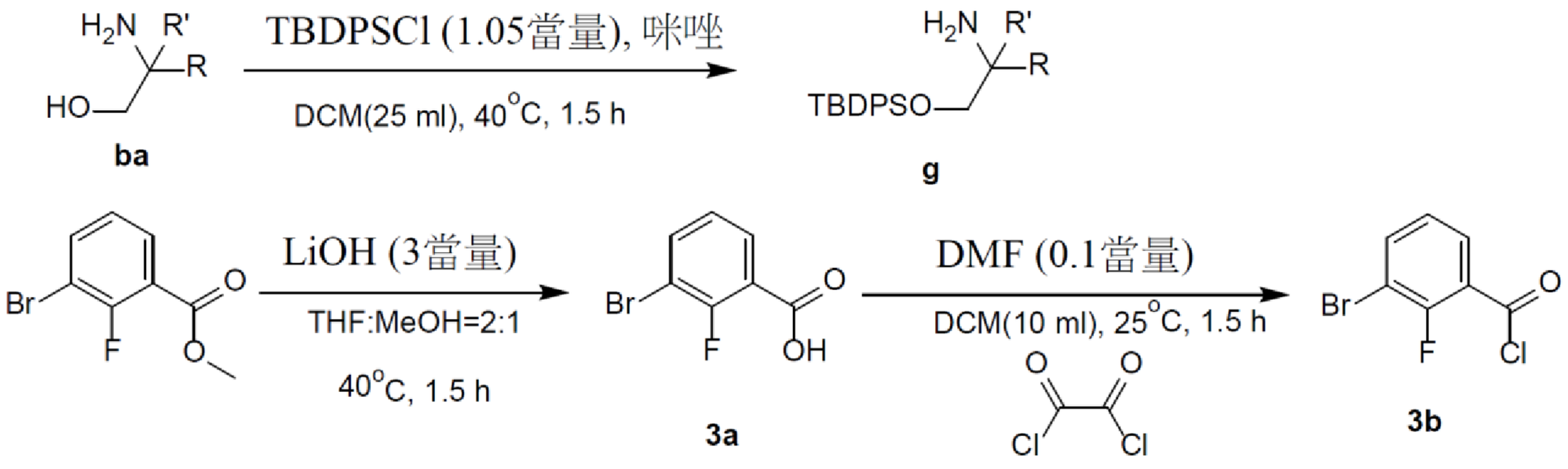
10f **實例10**

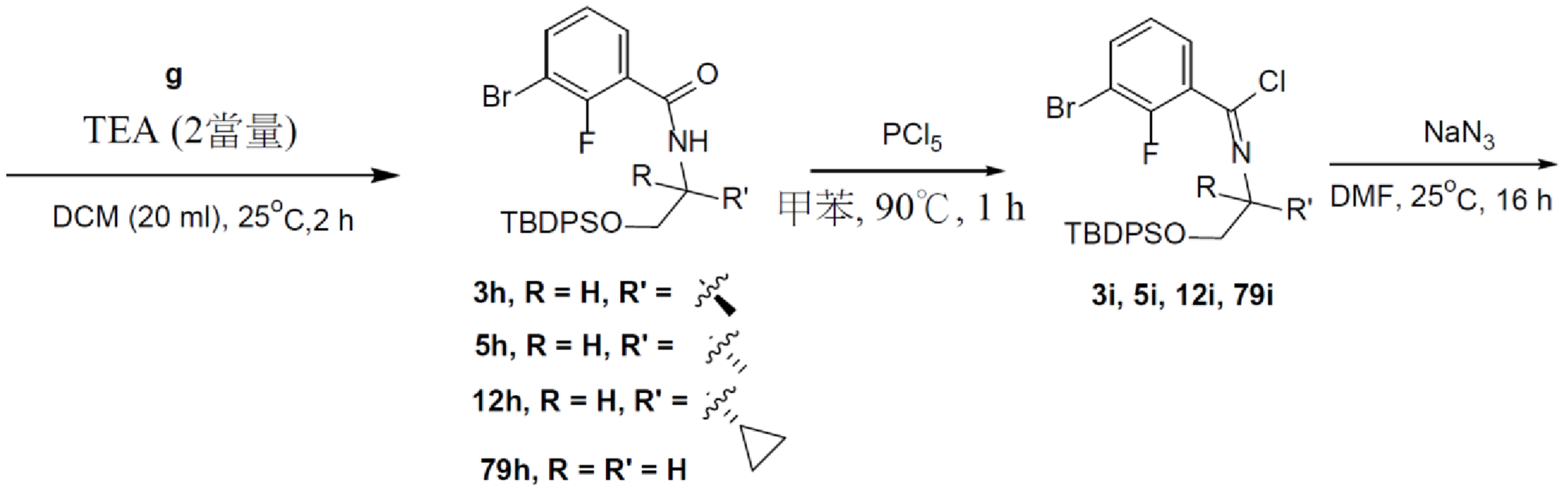
將含8-溴-6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷] **(10f)** (0.01 g，34.23 μmol)、5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺**(1b)** (8.88 mg，34.23 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (3.13 mg，3.42 μmol)、Xantphos (2.97 mg，5.13 μmol)及t-BuOK (7.68 mg，68.46 μmol)之1,4-二噁烷(5 mL)在20℃脫氣3次，且隨後在N_2下加熱至120℃並攪拌20小時。LCMS指示偵測到具有所需MS的主峰。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用MeOH (10 mL)洗滌該矽藻土墊。真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 5 μ；移動相：[水(0.04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，10 min)純化殘餘物並凍乾，得到**實例10**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z

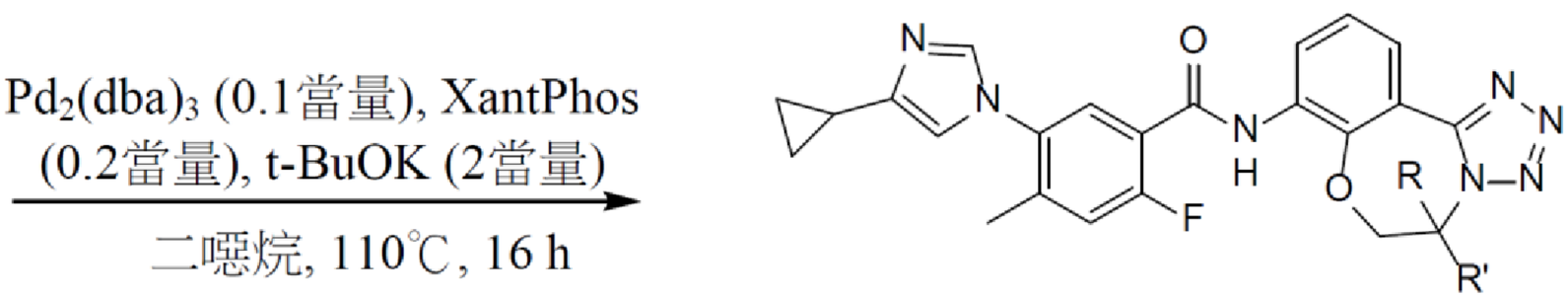
471.2，LCMS實驗值m/z 471.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9.34 (br d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。

實例S2

【0336】根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例3**)、(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例5**)及(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-環丙基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例12**)以及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例79**)。







【0337】 **(g)之合成.** 在N_2下在25℃向醇**ba** (13.3 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加咪唑(2當量)及TBDPSCl (1.05 當量)。在40℃攪拌混合物1.5 h。LC-MS顯示一個具有所需MS的主峰。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，且用H_2O (15 mL × 3)洗滌。經合併之有機層經合併且用鹽水(15 mL ×1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到**g**，其不經純

化即直接用於下一步驟。

【0338】 **(3a)之合成**. 在N_2下在25℃向3-溴-2-氟苯甲酸甲酯(4.78 g，20.51 mmol)於THF (20 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中添加LiOH (1.47 g, 61.54 mmol)。在40℃攪拌混合物1.5小時。TLC指示3-溴-2-氟苯甲酸酯完全耗盡，且形成一個新斑點。將反應物傾入水(30 mL)中，隨後用1 M HCl溶液將混合物之pH調整至5至6。隨後用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取反應混合物。經合併之有機層經合併且用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到3-溴-2-氟苯甲酸**(3a)**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (ddd, *J* = 1.7, 6.5, 7.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 1.7, 6.3, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 3.31 (td, *J* = 1.6, 3.3 Hz, 2H)。

【0339】 **(3b)之合成**. 在N_2下在0℃向3-溴-2-氟苯甲酸**(3a)** (2.5 g，11.42 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMF (83.44 mg，1.14 mmol，87.83 μL)及草醯二氯(2.90 g，22.83 mmol，2.00 mL)。添加後，在N_2下在25℃攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物，得到3-溴-2-氟苯甲醯氯**(3b)**，其直接用於下一步驟。

【0340】 **(h)之合成.** 在N_2下在25℃向**g** (10.7 mmol)及TEA (2當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加3-溴-2-氟苯甲醯氯**(3b)** (1當量)。在25℃攪拌混合物2小時。LC-MS顯示一個具有所需MS的主峰。將反應混合物用DCM (30 mL)稀釋，用H_2O (12 mL × 3)及鹽水(10 mL ×1)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，得到**h**。

【0341】 **(i)之合成.** 在N_2下在25℃向**h** (0.97 mmol)於甲苯(10 mL)

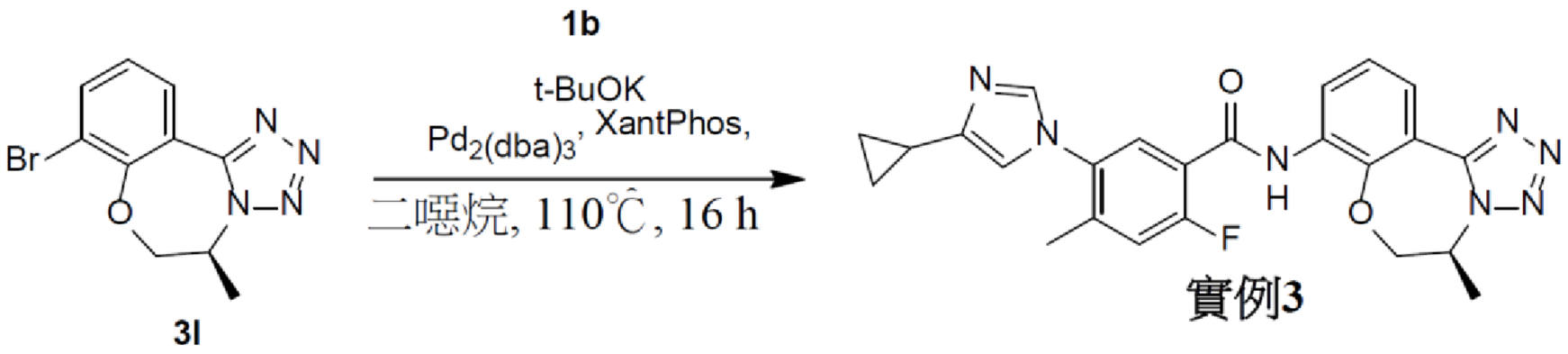
中之溶液中添加PCl_5 (1.1當量)。在90℃攪拌混合物1 h。減壓濃縮反應物，得到**i**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0342】 (j)之合成. 在N_2下在0℃向**i** (0.98 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaN_3 (2當量)。在25℃攪拌混合物16小時。LC-MS顯示一個具有所需MS的主峰。將殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用H_2O (8 mL × 3)洗滌。有機層經合併且經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，得到**j**。

【0343】 (k)之合成. 在N_2下在25℃向**j** (0.7 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，1當量)。在25℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示**j**完全耗盡且偵測到所需MS。將反應混合物添加至乙酸乙酯(30 mL)中，且隨後用H_2O (8 mL × 3)洗滌。經合併之有機層用鹽水(5 mL ×1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化殘餘物，得到**k**。

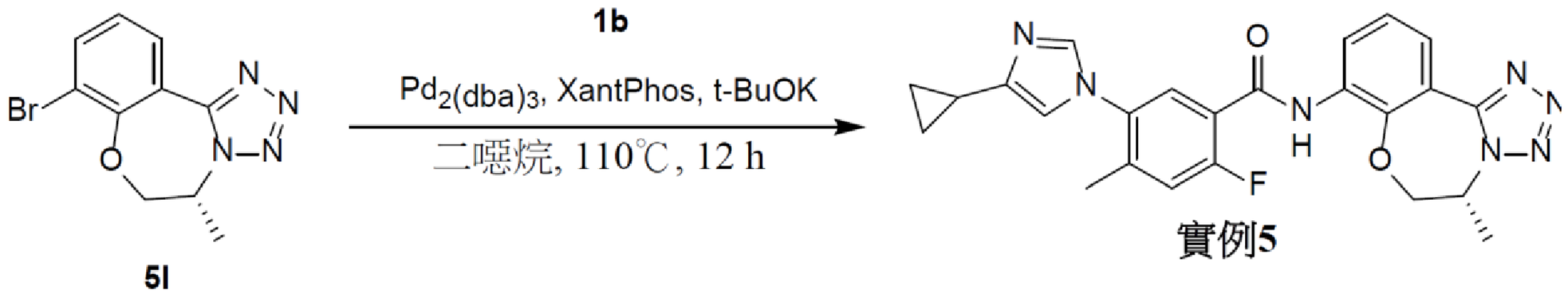
【0344】 (l)之合成. 在N_2下在0℃向**k** (0.5 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaH (60%純度，1.1當量)。在N_2下在25℃攪拌混合物12 h。LC-MS顯示起始物質完全耗盡且偵測到一個具有所需MS的新峰。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(10 mL)及水(10 mL)淬滅，隨後用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化殘餘物，得到**l**。

【0345】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例3)之合成.



在N_2下在25℃向(S)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(**3l**) (25 mg，96.42 μmol)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**1b**) (27.10 mg，96.42 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加Xantphos (11.16 mg，19.28 μmol)、t-BuOK (21.64 mg，192.84 μmol)及$Pd_2(dba)_3$ (8.83 mg，9.64 μmol)。在110℃攪拌混合物16小時。LC-MS顯示一個具有所需MS的新峰。將反應混合物用MeOH (20 ml)稀釋且過濾所得混合物，減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到**實例3**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 460.2，LCMS實驗值*m/z* 460.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (br d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.24 (ddd, *J* = 1.8, 4.7, 6.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 1.8, 13.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。

【0346】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例5)之合成.

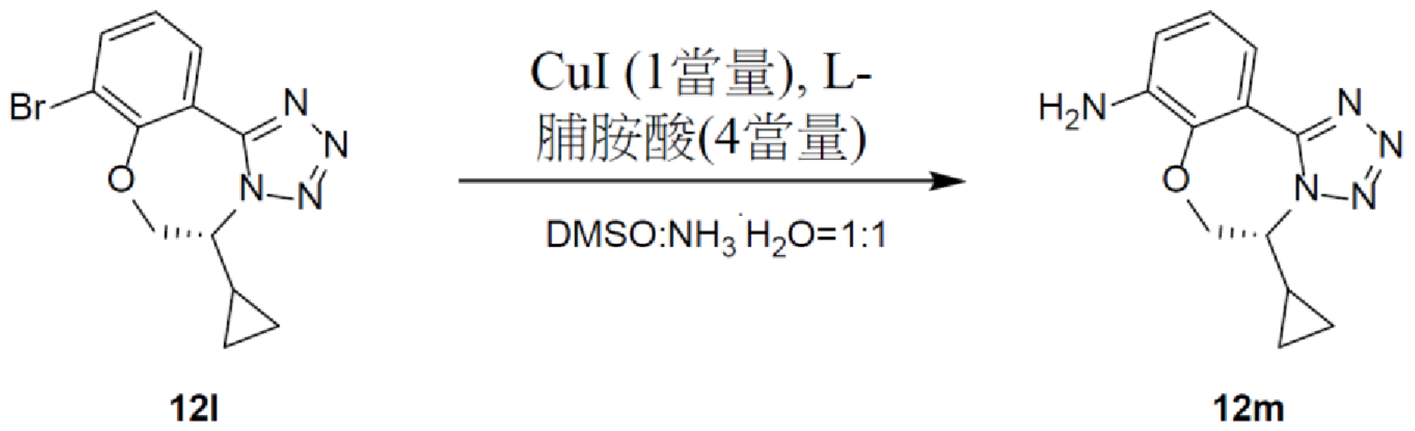


在氮氣下向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺**(1b)**

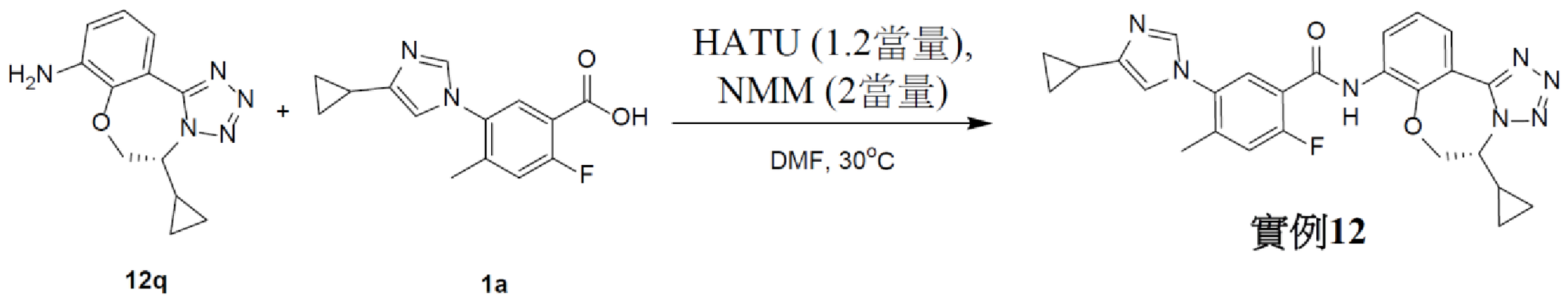
(10.15 mg，39.13 μmol)及(R)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(**5I**) (10 mg，35.57 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加t-BuOK (7.98 mg，71.15 μmol)、Xantphos (4.12 mg，7.11 μmol)及$Pd_2(dba)_3$ (3.26 mg，3.56 μmol)。在110℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示一個具有所需MS的峰。將反應混合物用MeOH (5 mL)稀釋並過濾，濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 100×21.2 mm×4 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：15%-40%，10 min)純化殘餘物，得到**實例5**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 460.2，LCMS實驗值*m/z* 460.1；^1H NMR (氯仿-d, 400MHz): δ (ppm) 9.31 (br d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 6.8, 4.8, 1.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 13.1, 1.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80-0.88 (m, 2H), 0.72-0.79 (m, 2H)。

【0347】 **實例79之合成**. 以與**實例3**及**實例5**類似之方式製備**實例79**。$[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 446.2，LCMS實驗值*m/z* 446.1；^1H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.47 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)。

【0348】 根據下方概述之流程及程序合成**實例12**。



【0349】 **(12q)之合成.** 將(R)-8-溴-5-環丙基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(12l)** (0.03 g，97.67 μmol)、CuI (18.60 mg，97.67 μmol)及L-脯胺酸(44.98 mg，390.69 μmol)於DMSO (3 mL)及$NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL)中之溶液在30 mL密封試管中在100℃攪拌18小時。濃縮反應混合物以移除$NH_3 \cdot H_2O$，隨後用DCM (5 mL)萃取該反應混合物，將有機相用鹽水(3 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到(R)-5-環丙基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(12q)**。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ = 7.75 (dd, *J* = 2.0, 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.91 - 0.64 (m, 3H)。

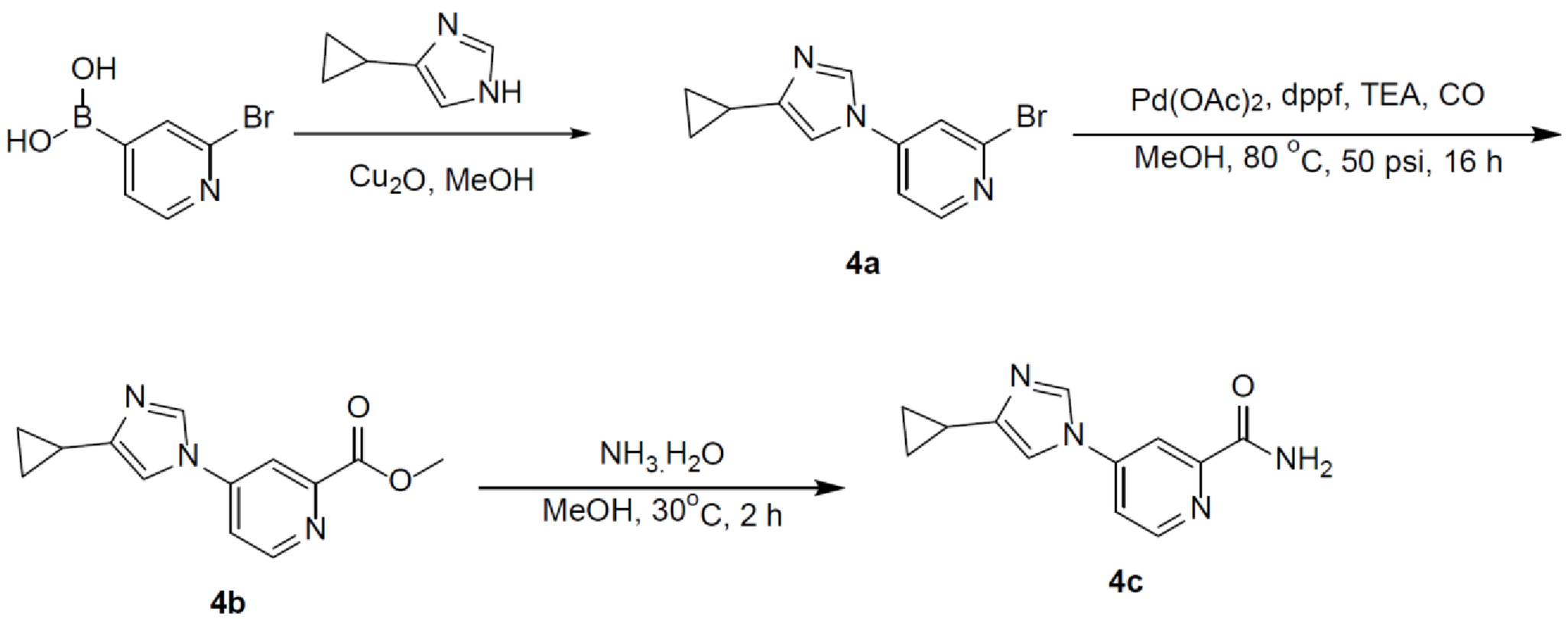


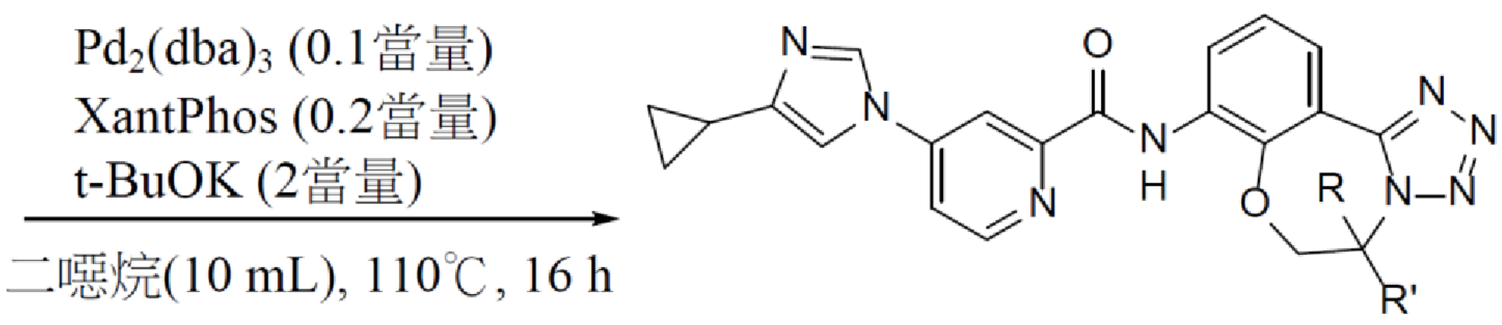
【0350】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-環丙基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例12)之合成. 在15℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(6 mg，18.44 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (10.52 mg，27.66 μmol)及NMM (3.73 mg，36.88 μmol，4.06 μL)並攪拌10 min，隨後添加溶解於DMF (1 mL)中之(R)-5-環丙基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-

8-胺(**12q**) (4.49 mg，18.44 μmol)，且在30℃再攪拌混合物2小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL)萃取。有機相用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (TFA條件，管柱：Luna C18 100×30 5 μ；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%： 15%-45% ，10 min)純化殘餘物，得到**實例12**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 486.2，LCMS實驗值*m/z* 486.2；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ = 9.05 (s, 1H), 8.48 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H),4.89(m, 1H) 4.48 - 4.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 3H), 0.81 - 0.69 (m, 3H)

實例S3

【0351】根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例4**)及(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例6**)。





實例4, R = H, R' =

實例6, R = H, R' =

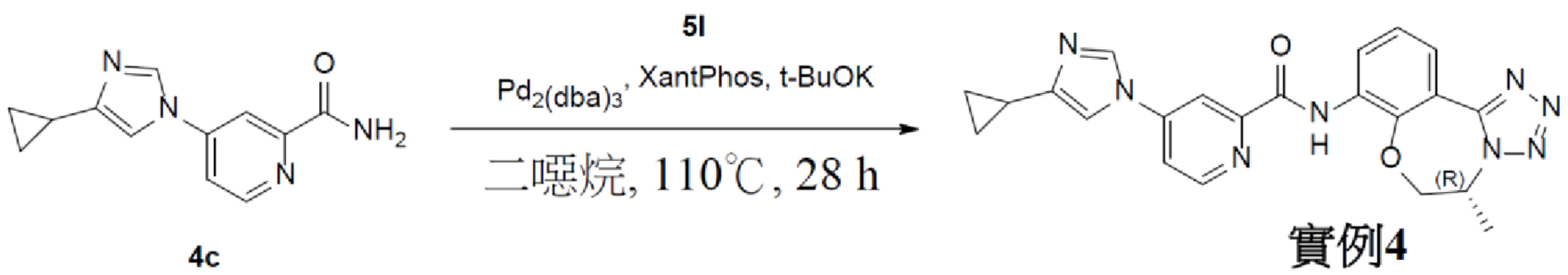
【0352】 **2-溴-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶(4a).** 在O_2下在20℃向4-環丙基-1H-咪唑(3.5 g，32.37 mmol)及(2-溴吡啶-4-基)酮酸(7.18 g，35.60 mmol)於MeOH (50 mL)中之混合物中一次性添加全量的Cu_2O (463.12 mg，3.24 mmol)。將混合物在20℃攪拌10 min，隨後加熱至50℃且攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的新峰。過濾混合物且真空濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；10 g SepaFlash®矽石急驟管柱，100%乙酸乙酯溶離劑梯度，200 mL/min)純化殘餘物，得到2-溴-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶**(4a)**。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{10}BrN_3$)之MS質量計算必須*m/z* 264.0，LCMS實驗值*m/z* 264.0；^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 2H)。

【0353】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(4b).** 在N_2下向2-溴-4-(4-環丙基咪唑-1-基)吡啶**(4a)** (0.6 g，2.27 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加TEA (1.15 g，11.36 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (204.00 mg，908.68 μmol)及DPPF (251.88 mg，454.34 μmol)。將溶液真空脫氣且用CO淨化若干次。在CO (50 psi)下在80℃攪拌混合物16小時。LC-MS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。真空濃縮混合物。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯**(4b)**。$[M+1]^+$ ($C_{13}H_{13}N_3O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 244.1，LCMS實驗值*m/z* 244.2；^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)。

【0354】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(4c).** 在20℃向4-(4-環丙基咪唑-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯**(4b)** (474 mg，1.95 mmol)於MeOH (4 mL)中之混合物中一次性添加全量的$NH_3.H_2O$ (4 mL)。將混合物在20℃攪拌5 min，隨後加熱至30℃且攪拌2小時。LC-MS顯示一個具有所需MS的主峰。真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯:甲醇= 50:1至1:1)純化殘餘物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺**(4c)**。$[M+1]^+$ ($C_{12}H_{12}N_4O$)之MS質量計算必須*m/z* 229.1，LCMS實驗值*m/z* 229.1；^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H)。

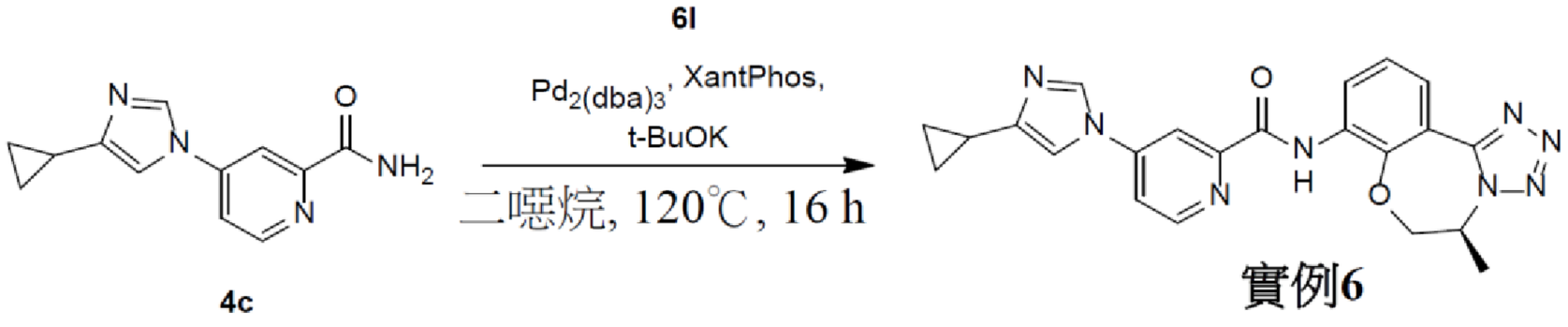
【0355】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并

[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例4)之合成.



在氮氣下向(R)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(5I)** (20 mg，71.15 μmol)及4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺**(4c)** (17.86 mg，78.26 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加Xantphos (8.23 mg，14.23 μmol)、t-BuOK (15.97 mg，142.29 μmol)及$Pd_2(dba)_3$ (6.52 mg，7.11 μmol)。在110℃攪拌混合物16小時。藉由LCMS偵測剩餘的起始物質及所需MS。再攪拌反應混合物12小時。將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋並過濾，且濃縮濾液，得到殘餘物。用MeOH (0.5 mL)稀釋殘餘物，沈澱出固體。過濾混合物。收集濾餅且藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1，R_f = 0.49)純化，得到**實例4**。$[M+1]^+$ ($C_{22}H_{20}N_8O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 429.2，LCMS實驗值*m/z* 429.1；^{1}H NMR (甲醇-d4, 400MHz)：δ (ppm) 9.03 (s, 1H), 8.49 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.21 (m, 2H), 0.84-0.96 (m, 2H)。

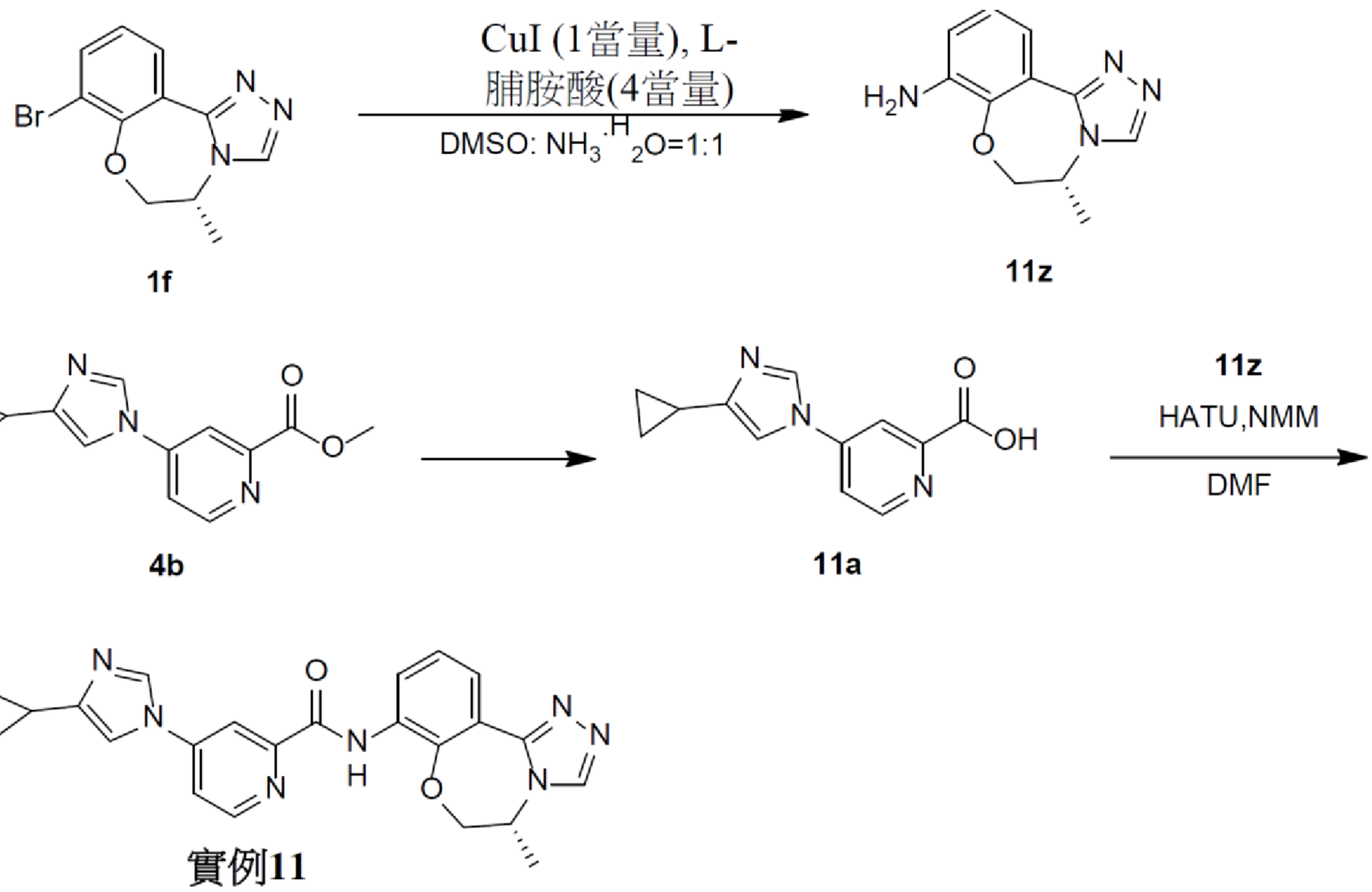
【0356】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例6)之合成.



在N_2下在25℃向(S)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(6l)** (10 mg，35.57 μmol，1當量)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺**(4c)** (8.12 mg，35.57 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加Xantphos (4.12 mg，7.11 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (3.26 mg，3.56 μmol)及t-BuOK (7.98 mg，71.15 μmol)。在120℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的新峰。將反應混合物用MeOH (20 ml)稀釋，過濾，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例6**。$[M+1]^+$ ($C_{22}H_20N_8O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 429.2，LCMS實驗值*m/z* 429.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 1.8, 13.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (td, *J* = 2.9, 8.3 Hz, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 3H)。

實例S4

【0357】根據下文提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例11**)。



【0358】 (R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(11z). 在25℃向(R)-8-溴-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(1f)** (15 mg，53.55 μmol)於DMSO (1 mL)及$NH_3.H_2O$ (1 mL)中之溶液中添加L-脯胺酸(24.66 mg，214.19 μmol)及CuI (10.20 mg，53.55 μmol)。在100℃攪拌混合物36 h。LCMS顯示**1f**完全耗盡。將反應混合物減壓濃縮，並且用H_2O (8 mL)稀釋且用(DCM:異丙醇= 9:1) (10 mL × 10)萃取。經合併之有機層用鹽水(8 mL × 1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到(R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(11z)**。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{12}N_4O$)之MS質量計算必須m/z 217.1，LCMS實驗值m/z 217.1；^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 1.5, 12.9 Hz, 1H), 3.98 (br s, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz,

3H)。

【0359】 (4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(11a). 在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯**(4b)** (500 mg，2.06 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)以及H_2O (0.4 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (86.52 mg)，且攪拌混合物2小時。用0.5 M HCl溶液將混合物之pH調整至5。減壓濃縮混合物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸**(11a)**，其不經進一步純化即直接使用。

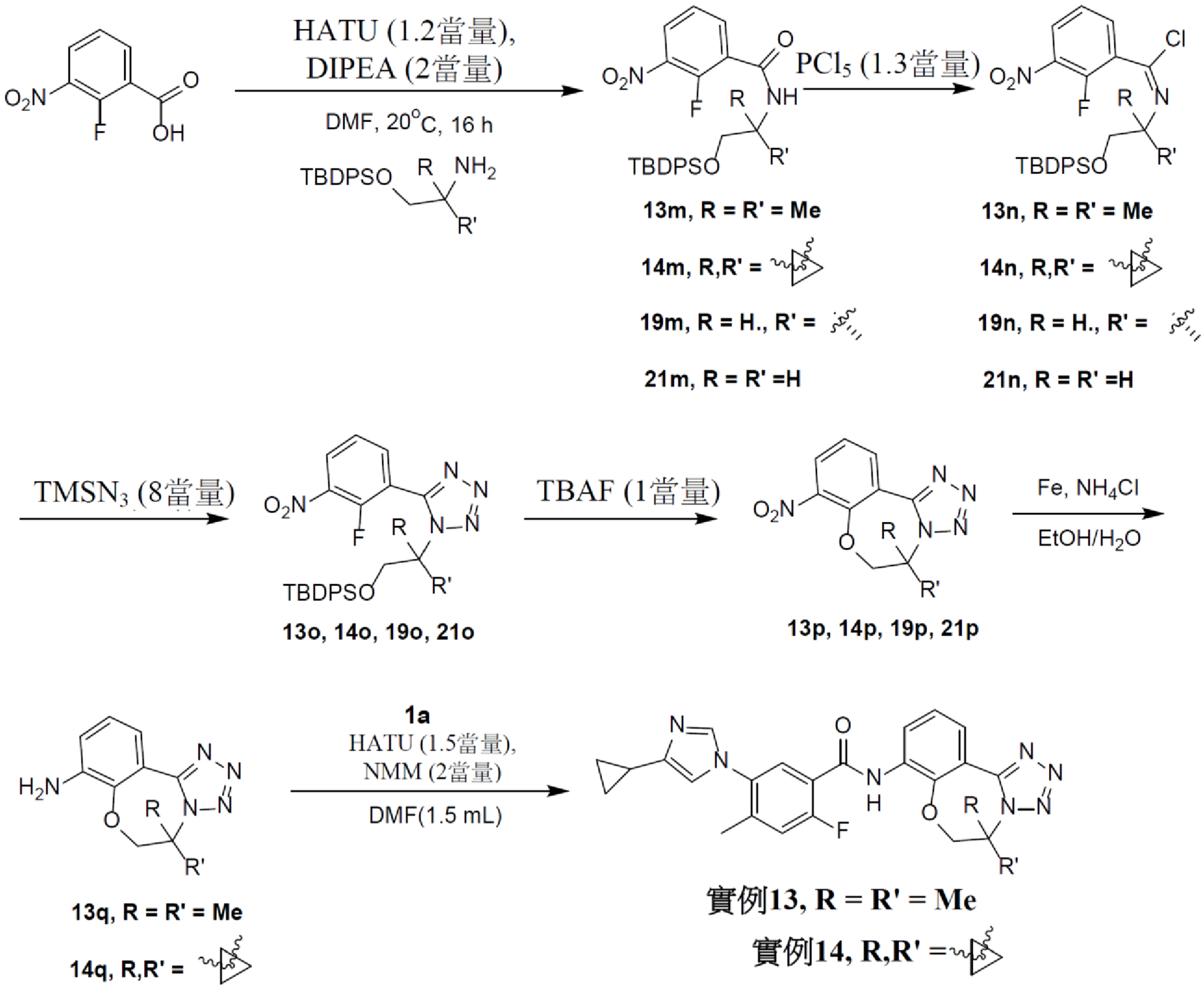
【0360】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例11)之合成. 在N_2下在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11a**) (21.20 mg，92.49 μmol)之溶液中添加含HATU (26.38 mg，69.37 μmol)及NMM (9.36 mg，92.49 μmol，10.17 μL)之DMF (1 mL)。攪拌混合物10 min，且隨後在N_2下在25℃添加**11z** (10 mg，46.25 μmol)。在25℃攪拌混合物1 h。LCMS顯示偵測到所需MS。在25℃將反應混合物傾入H_2O (10 mL)中，過濾混合物。用MeOH (0.5 mL × 2)洗滌濾餅，收集濾餅，得到**實例11**。$[M+1]^+$ ($C_{23}H_{21}N_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 428.2，LCMS實驗值m/z 428.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.27 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.3, 5.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H)。

實例S5

【0361】 藉由使用**2f**，以與**實例11**類似之方式製備(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)吡啶甲醯胺(**實例80**)。$[M+1]^+$ ($C_{23}H_{21}N_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 428.2，LCMS實驗值m/z 428.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =10.68 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 4.5, 13.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)。

實例S6

【0362】 根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例13**)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(**實例14**)。



【0363】 **(m)之合成.** 將2-氟-3-硝基苯甲酸(3.3 mmol)、HATU (1.2當量)及DIPEA (2當量)於25℃之DMF (5 mL)中之溶液在N_2下在25℃攪拌10 min，隨後在N_2下在25℃向混合物中添加RNH_2 (1當量)。在25℃攪拌混合物16 h。LCMS顯示偵測到所需MS。將反應混合物添加至乙酸乙酯(80 mL)中，且用H_2O (20 mL × 3)洗滌。經合併之有機層用飽和NH_4Cl (5 ml×3)及NaCl (5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 7:1至2:1)純化殘餘物，得到**(m)**。

【0364】 **(n)之合成.** 在N_2下在25℃向**(m)** (0.81 mmol)於DCM (5

mL)中之溶液中添加PCl_5 (1.5當量)。在N_2下在25℃攪拌混合物2 h。將含**(n)**之DCM直接用於下一步驟。

【0365】 (o)之合成. 在N_2下在25℃向**(n)** (0.81 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加$TMSN_3$ (8當量)。在N_2下在25℃攪拌混合物16 h。TLC指示反應完成。藉由在25℃添加飽和$NaHCO_3$ (2 mL)而淬滅反應混合物，將混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用75 mL乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(8 mL × 1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化殘餘物，得到**(o)**。

【0366】 (p)之合成. 在N_2下在25℃向**(o)** (0.68 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (1當量)。在25℃攪拌混合物16 h。LCMS顯示偵測到所需MS。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用H_2O (5 mL × 3)洗滌。經合併之有機層用鹽水(8 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到固體。用DCM (0.5 mL × 3)洗滌固體並收集，得到**(p)**。

【0367】 (q)之合成. 在N_2下在25℃向**(p)** (0.19 mmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)。在70℃攪拌混合物2 h。TLC指示反應完成。將反應混合物過濾且減壓濃縮，得到殘餘物，並且隨後用H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(8 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液，得到**(q)**。

【0368】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例13)之合成. 在15℃向**1a** (40 mg，153.69 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU

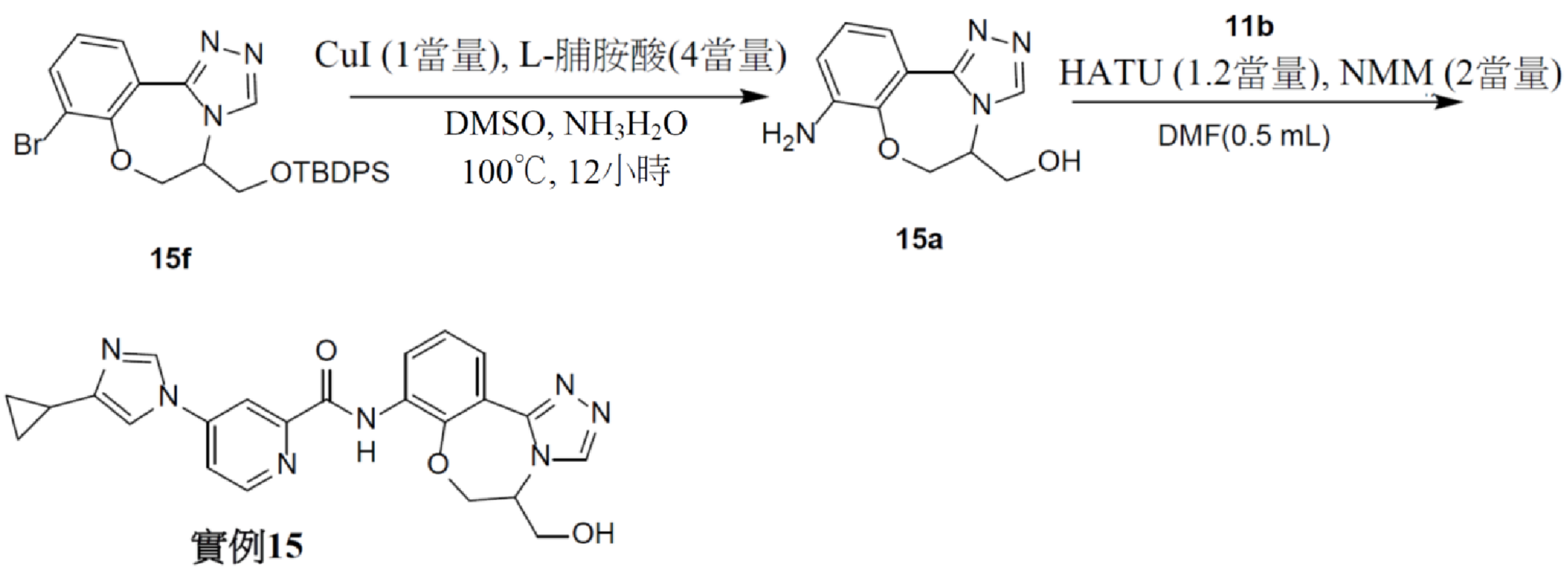
(70.13 mg，184.43 μmol)及NMM (31.09 mg，307.38 μmol，33.79 μL)並攪拌10 min，隨後添加含5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-胺(**13q**) (42.65 mg，184.43 μmol)之DMF (1 mL)，且在40℃再攪拌18小時。將反應溶液用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用$NaHCO_3$ (5 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物用DCM (3 mL)溶解，隨後添加MTBE (10 mL)，沈澱出固體且過濾混合物，將濾餅用MBTE (5 mL)、水(5 mL)洗滌且收集，並且真空乾燥，得到**實例13**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{24}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 474.2，LCMS實驗值*m/z* 474.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.37 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.85 (s, 6H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.84 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H)。

【0369】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(實例14)之合成. 在N_2下在25℃向(**1a**) (22.71 mg，87.25 μmol)、HATU (49.76 mg，130.87 μmol)及NMM (17.65 mg，174.49 μmol，19.18 μL)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷]-8-胺(20 mg，87.25 μmol)，在25℃攪拌混合物16 h。LCMS顯示偵測到所需MS。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且隨後用H_2O (8 mL × 3)及鹽水(5 mL ×1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例**

14。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 472.2，LCMS實驗值m/z 472.2；^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.47 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.31 (td, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 23H), 2.27 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H)。

實例S7

【0370】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例15**)。



【0371】 (8-胺基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-5-基)甲醇(15a). 在20℃向8-溴-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(15f)** (100 mg，187.08 μmol)於DMSO (2 mL)及$NH_3.H_2O$ (4 mL)中之混合物中一次性添加全量的L-脯胺酸(86.16 mg，748.34 μmol)及CuI (35.63 mg，187.08 μmol)。將混合物在20℃攪拌5 min，隨後加熱至100℃且攪拌16小時。TLC指示

反應完成。將混合物冷卻至20℃且在80℃減壓濃縮以移除大部分DMSO。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中並添加水(3 mL)，攪拌混合物5 min且分離各相。用DCM (10 mL×10)萃取水相。經合併之有機層用鹽水(3 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 5:1)純化殘餘物，得到(8-胺基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-5-基)甲醇**(15a)**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.72 (dd, *J* = 3.7, 13.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 1.7, 13.0 Hz, 1H), 3.81 (td, *J* = 5.6, 10.7 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 5.7, 7.3, 11.0 Hz, 1H)。

【0372】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)吡啶甲醯胺(實例15)之合成.** 在N_2下在20℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11b**) (10 mg，43.62 μmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物中一次性添加全量的HATU (11.61 mg，30.54 μmol)及DIEA (5.64 mg，43.62 μmol，7.60 μL)。在20℃攪拌混合物10 min，隨後添加(8-胺基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-5-基)甲醇(**15a**) (5.07 mg，21.81 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)，並且將混合物攪拌5 min且用飽和$NaHCO_3$ (3 mL×3)洗滌。有機相用鹽水(3 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物，得到**實例15**。$[M+H]^+$ ($C_{23}H_{21}N_7O_3$)之MS質量計算必須m/z 444.2，LCMS實驗值

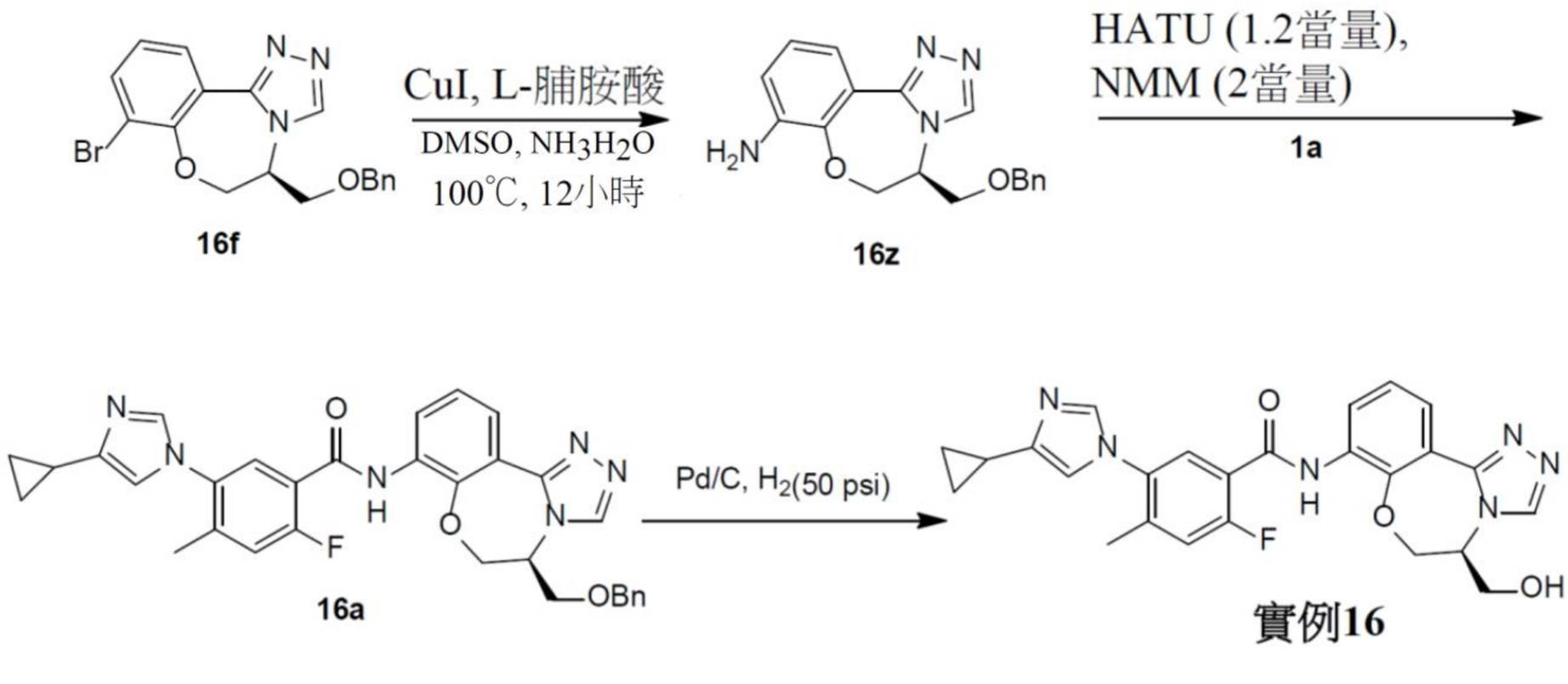
m/z 444.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.3, 5.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 3.5, 13.2 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 5.5, 10.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 2H)。

實例S8

【0373】 藉由將**1a**用於醯胺偶合反應，以與**實例15**類似之方式製備5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例81**)：$[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_3$)之MS質量計算必須m/z 475.2，LCMS實驗值m/z 475.1；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ = 8.66 (s, 1H), 8.37 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.97 (dd, *J* = 3.4, 13.3 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 7.9, 11.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H)。

實例S9

【0374】 根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例16**)。



【0375】 ((S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(16z). 在20℃向(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-8-溴-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(16f)** (100 mg，258.91 μmol)於DMSO (2 mL)及$NH_3.H_2O$ (4 mL)中之溶液中添加L-脯胺酸(119.23 mg，1.04 mmol)及CuI (49.31 mg，258.91 μmol)，將混合物在密封試管中加熱至100℃後保持16小時。TLC指示反應完成。濃縮反應混合物以移除大部分氫氧化銨，並且將其傾入水(10 mL)中且用DCM:i-PrOH (9:1)溶液(20 mL×4)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾，濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到((S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺**16z**。^{1}H NMR (氯仿-d, 400MHz)：δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 13.0, 1.2 Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 3H), 3.72 (dd, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H)。

【0376】 (S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯

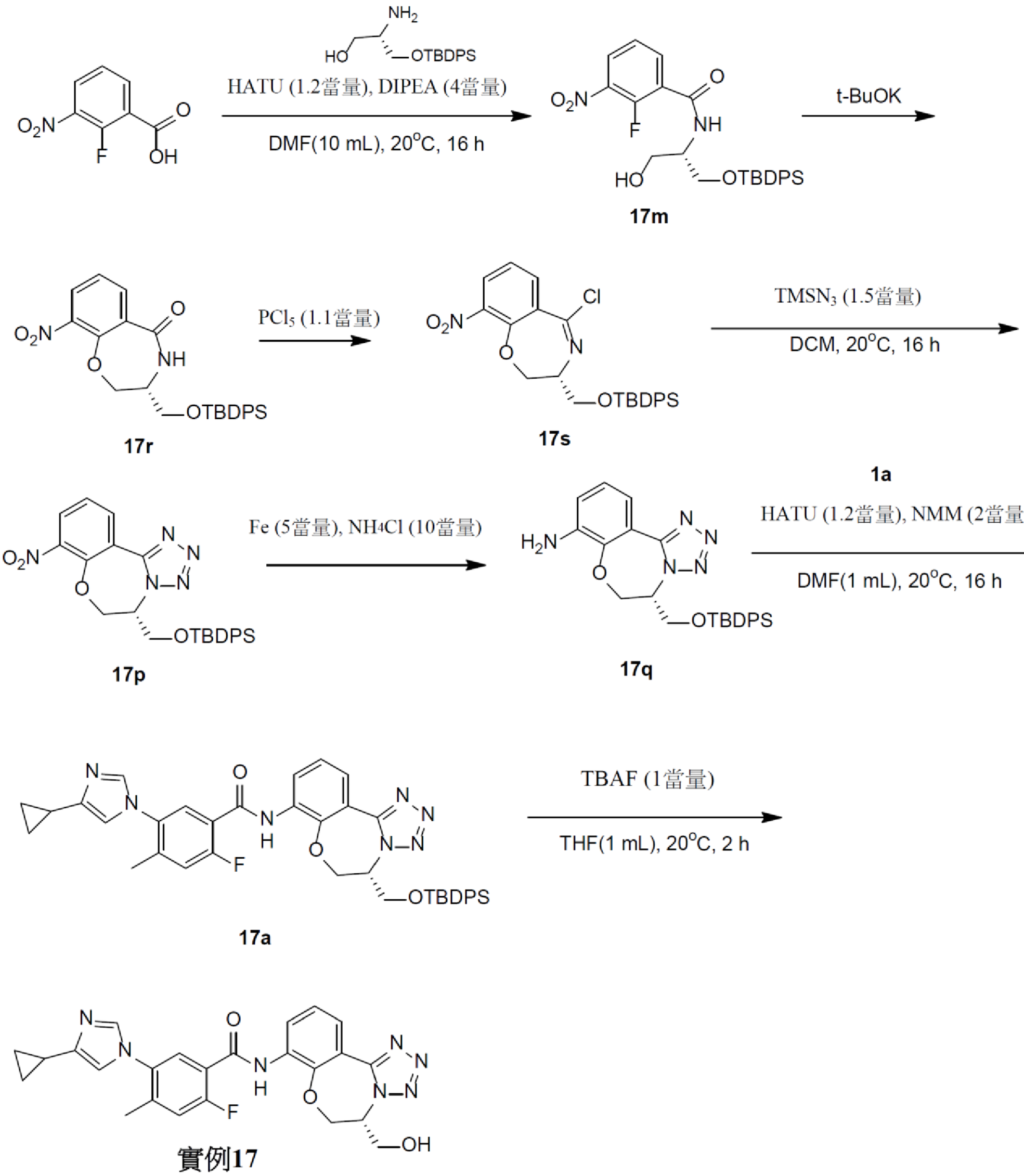
胺(16a). 在20℃向1a (24.22 mg，93.06 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (35.39 mg，93.06 μmol)及NMM (9.41 mg，93.06 μmol，10.23 μL)。攪拌10 min後，向混合物中添加((S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**16z**) (15 mg，46.53 μmol)。在20℃攪拌反應混合物2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾，並且濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**16a**。$[M+1]^+$ ($C_{32}H_{29}FN_6O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 565.2，LCMS實驗值*m/z* 565.0。

【0377】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)5,6二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例16)之合成. 在氬氣下向化合物(S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**16a**) (15 mg，26.57 μmol)於MeOH (10 mL)及HCl (0.1 mL)中之溶液中添加Pd/C (10 mg，26.57 μmol，10%純度)。隨後在50 psi之氫氣氛圍下，在25℃攪拌混合物3小時。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物，濃縮濾液，得到固體。將固體用乙酸乙酯(1 mL)濕磨且過濾；將濾餅用乙酸乙酯(0.5 mL)洗滌且真空乾燥，得到**實例16**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 475.2，LCMS實驗值*m/z* 475.2；^{1}H NMR (甲醇-d4, 400MHz)：δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.42 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.64-4.77 (m, 1H), 4.44 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H),

4.06 (br dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 2H), 0.83-0.98 (m, 2H)。

實例S10

【0378】 根據下方提供之流程合成(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例17**)。



【0379】 (S)-N-(1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-羥基丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯甲醯胺(17m). 在N_2下在20℃向2-氟-3-硝基苯甲酸(617.95 mg，3.34 mmol)及(S)-2-胺基-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-1-醇(1.1 g，3.34 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加HATU (1.52 g，4.01 mmol)及DIEA (1.73 g，13.35 mmol，2.33 mL)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)，且攪拌混合物5 min。藉由H_2O (10 mL×5)洗滌混合物。有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 10:1至2:1)純化殘餘物，得到(S)-N-(1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-羥基丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯甲醯胺**(17m)**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{29}FN_2O_5Si$)之MS質量計算必須m/z 496.1，LCMS實驗值m/z 496.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.5, 6.2 Hz, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 7H), 4.27 (br s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)。

【0380】 (S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呯-5(2H)-酮(17r). 在45℃向(S)-N-(1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-羥基丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯甲醯胺**(17m)** (617.95 mg，3.34 mmol)於DCM (300 mL)中之混合物中一次性添加全量的t-BuOK (1 M於THF中，664.52 μL)，且攪拌16小時。TLC指示反應完成。真空濃縮混合物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化殘餘物，得到(S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呯-5(2H)-酮**(17r)**。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.12

(dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 4H), 7.47 - 7.36 (m, 6H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.4, 11.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 2.9, 11.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。

【0381】 **(S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-氯-9-硝基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼(17s).** 在N_2下在20℃向(S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-酮**(17r)** (55 mg，115.40 μmol)於DCM (1 mL)中之混合物中一次性添加全量的PCl_5 (26.43 mg，126.94 μmol)。在20℃攪拌混合物3小時，得到含(S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-氯-9-硝基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼**(17s)**之DCM溶液，其直接用於下一步驟。

【0382】 **(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(17p).** 在N_2下在20℃向(S)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-氯-9-硝基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼**(17s)** (57 mg，115.14 μmol)於DCM (1 mL)中之混合物中一次性添加全量的$TMSN_3$ (26.53 mg，230.28 μmol，30.29 μL)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS指示反應混合物為H_2O (5 mL)，且向混合物中添加DCM (10 mL)並分離各相。用DCM (10 mL×3)萃取水相。經合併之有機層用鹽水(3 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化殘餘物，得到(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(17p)**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{27}N_5O_4Si$)之MS質量計算必須m/z 501.1，LCMS實驗值m/z 501.1；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),

8.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.17 - 6.03 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 1.70 (dd, *J* = 1.4, 6.9 Hz, 3H)。

【0383】 (S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(17q). 在N_2下在20℃向(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(17p)** (19 mg，37.88 μmol)於EtOH (4 mL)及H_2O (0.8 mL)中之混合物中一次性添加全量的Fe (10.58 mg，189.39 μmol)及NH_4Cl (20.26 mg，378.78 μmol，13.24 μL)。將混合物加熱至70℃後保持16小時。LCMS指示反應完成。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相用鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化殘餘物，得到(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(17q)**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{29}N_5O_2Si$)之MS質量計算必須m/z 471.2，LCMS實驗值m/z 471.2；1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.5, 7.9, 9.3 Hz, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 4.0, 13.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 1.6, 13.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.07 (s, 9H)。

【0384】 (S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(17a). 在N_2下在20℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1a**) (15 mg，57.63 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中一次

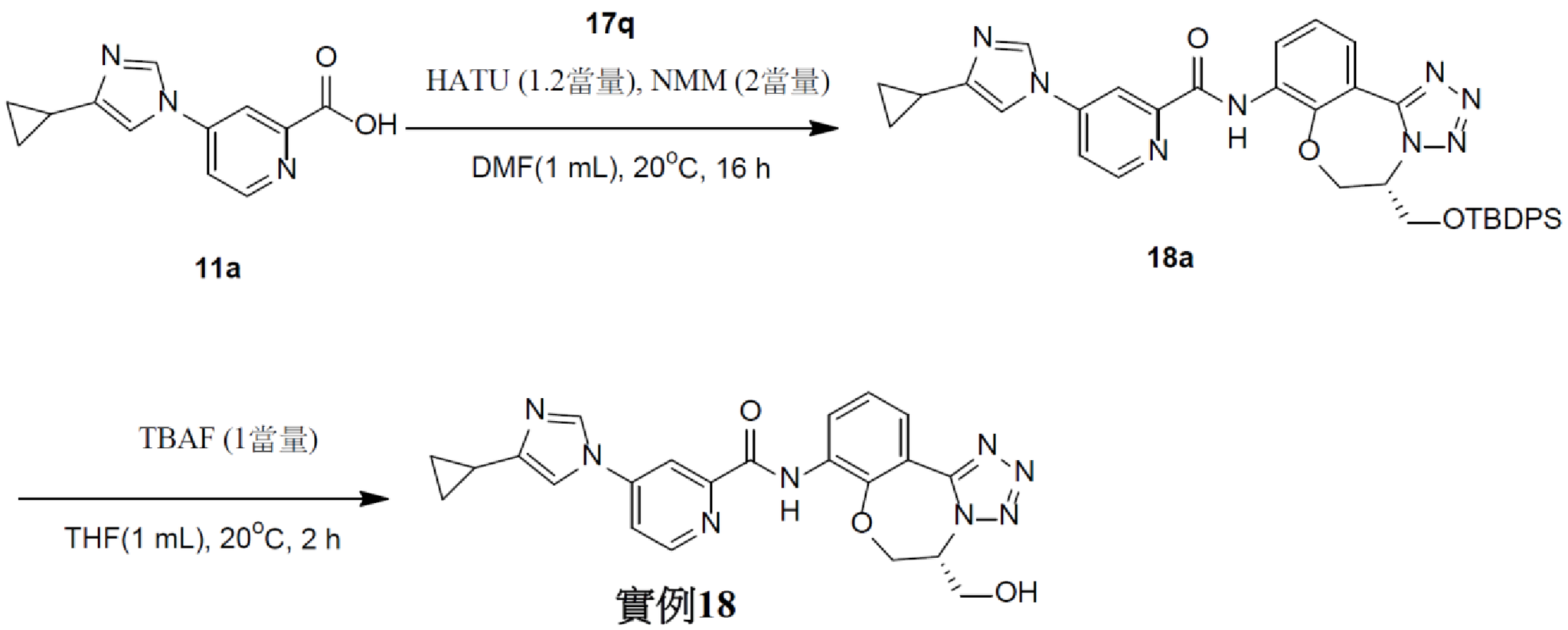
性添加全量的HATU (24.11 mg，63.40 μmol)及NMM (11.66 mg，115.27 μmol，12.67 μL)。在20℃攪拌混合物30 min，隨後向混合物中添加(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**17q**) (13.59 mg，28.82 μmol)。一旦LCMS指示反應完成，即向混合物中添加乙酸乙酯(30 mL)及飽和$NaHCO_3$ (3 mL)，攪拌混合物5 min且用飽和$NaHCO_3$溶液(3 mL×3)洗滌。有機相用鹽水(3 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到(S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**17a**)。$[M+H]^+$ ($C_{40}H_{40}FN_7O_3Si$)之MS質量計算必須m/z 714.2，LCMS實驗值m/z 714.2。

【0385】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例17)之合成. 在N_2下在20℃向(S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**17a**) (42 mg，58.83 μmol)於THF (2 mL)中之混合物中一次性添加全量的TBAF (1 M於THF中，58.83 μL)。在20℃攪拌混合物2小時。LCMS指示反應完成。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)及H_2O (5 mL)，在20℃攪拌混合物5 min且分離各相。有機相用H_2O (5 mL×5)及鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例17**。$[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_3$)之MS質量計算必須m/z 476.1，LCMS實驗值m/z 476.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.92 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H),

8.29 - 8.17 (m, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (br d, *J* =4.4 Hz, 1H), 4.83 (br dd, *J* = 4.3, 13.4 Hz, 1H), 4.50 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (br s, 1H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.74 - 0.68 (m, 2H)。

實例S11

【0386】根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例18**)。



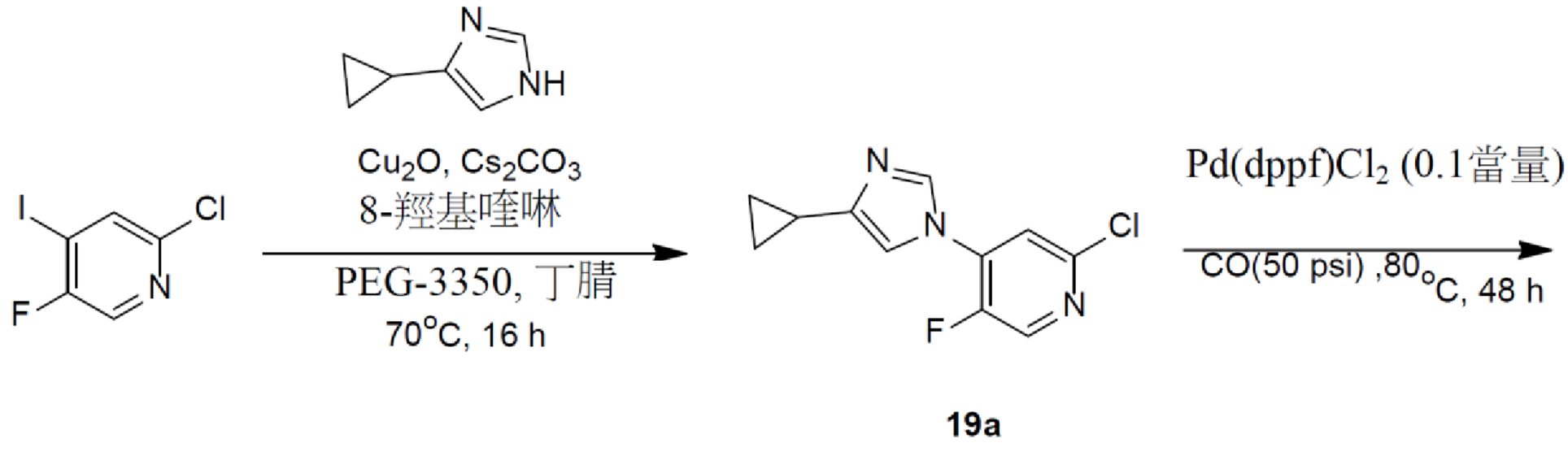
【0387】**(S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(18a).** 在N_2下在20℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11a**) (12 mg，52.35 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (21.89 mg，57.58 μmol)及NMM (5.29 mg，52.35 μmol，5.76 μL)。在20℃攪拌混合物30 min，隨後向混合物中添加(S)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**17q**) (12.34 mg，26.17 μmol)。在20℃攪拌混合物3小時。LCMS顯示一個具有所需

MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)且攪拌5分鐘。將混合物用飽和$NaHCO_3$溶液(3 mL×3)、鹽水(3 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到(S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(**18a**)，且其直接使用。$[M+H]^+$ ($C_{38}H_{38}N_8O_3Si$)之MS質量計算必須m/z 683.3，LCMS實驗值m/z 683.2。

【0388】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例18)之合成. 在N_2下在20℃向(S)-N-(5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(**18a**) (61 mg，89.33 μmol)於THF (1 mL)中之混合物中添加TBAF (1 M於THF中，89.33 μL)。在20℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)及H_2O (5 mL)，在20℃攪拌混合物5 min且分離各相。有機相用H_2O (5 mL×5)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例18**。$[M+H]^+$ ($C_{22}H_{20}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 445.1，LCMS實驗值m/z 445.1；^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.70 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.62 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 4.61 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H)。

實例S12

【0389】 根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例19**)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)-N-(6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-基)吡啶甲醯胺(**實例20**)及4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例21**)。



【0390】 **2-氯-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶(19a).** 在N_2下在20℃向4-環丙基-1H-咪唑(1.4 g，12.95 mmol)及2-氯-5-氟-4-碘吡啶(3.50 g，13.59 mmol)於丁腈(210 mL)中之混合物中添加Cu_2O (185.25

mg，1.29 mmol)、8-羥基喹啉(281.88 mg，1.94 mmol)、Cs_2CO_3 (8.44 g，25.89 mmol)及PEG-3350 (1.09 g，12.95 mmol)。將混合物在20℃攪拌10 min，隨後加熱至70℃且攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的新峰。將混合物冷卻至25℃且過濾，並且真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中並添加H_2O (40 mL)，用DCM (30 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 100:1至30:1)純化殘餘物，得到2-氯-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶**(19a)**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H)。

【0391】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯(19b).** 在N_2下向2-氯-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶**(19a)** (1 g，4.21 mmol)於n-BuOH (50 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (615.76 mg，841.54 μmol)及TEA (2.13 g，21.04 mmol，2.93 mL)。將懸浮液真空脫氣且用CO淨化若干次。在一氧化碳氣囊下在80℃攪拌混合物3小時。TLC指示反應完成。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 50:1至4:1)純化殘餘物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.83 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 2H)。

【0392】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸丁酯

(19c). 將4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)** (0.65 g，2.14 mmol)於無水嗎啉(30 mL)中之溶液加熱至80℃後保持8小時。TLC指示反應完成。真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 5:1至1:1)純化殘餘物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸丁酯**(19c)**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.47 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.47 (qd, *J* = 7.5, 15.0 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (td, *J* = 2.9, 8.3 Hz, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H)。

【0393】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(19d). 在N_2下在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸丁酯**(19c)** (0.776 g，2.09 mmol)於MeOH (5 mL)、THF (5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中添加$LiOH.H_2O$ (87.90 mg，2.09 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。LCMS指示反應完成。用1 M HCl溶液將混合物之pH調整至5。真空濃縮混合物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸**(19d)**。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)。

【0394】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例19)之合成. 在N_2下在20℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸**(19d)** (10 mg，31.81 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中一次性添加全量

的HATU (24.19 mg，63.63 μmol)及NMM (12.87 mg，127.25 μmol，13.99 μL)。在20℃攪拌混合物30 min，隨後向混合物中添加**19q** (6.91 mg，31.81 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)，並且將混合物攪拌5 min且用飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL×3)洗滌。有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例19**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.2，LCMS實驗值m/z 514.2；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.17 - 7.96 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 4.3, 13.1 Hz, 1H), 4.51 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 2.94 (br s, 4H), 1.95 (br s, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (br s, 2H), 0.84 (br s, 2H)。

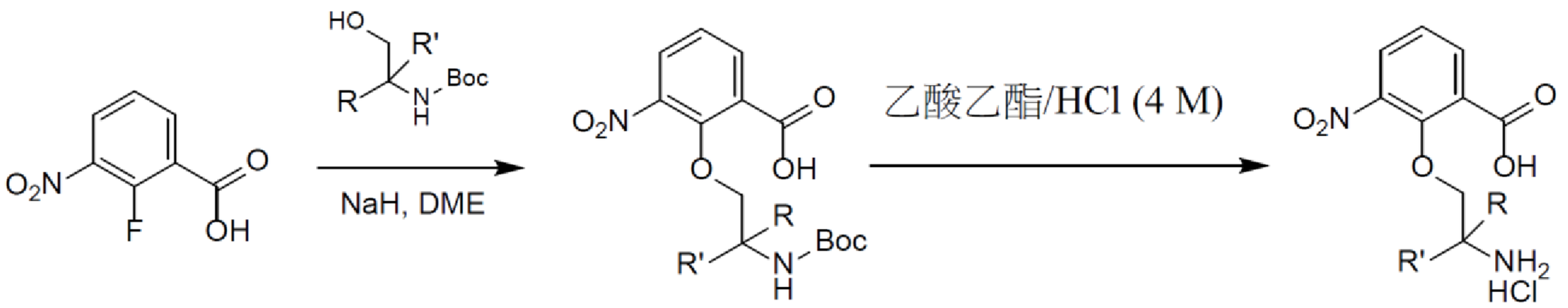
【0395】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)-N-(6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-基)吡啶甲醯胺(實例20)之合成. 在N_2下在20℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**20d**) (10 mg，31.81 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (24.19 mg，63.63 μmol)及NMM (12.87 mg，127.25 μmol，13.99 μL)。在20℃攪拌混合物30 min，隨後添加6H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-胺(**14q**) (7.29 mg，31.81 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。向混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)，並且攪拌混合物5 min，將混合物用飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL×3)洗滌。有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，

且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例20**。$[M+H]^+$ ($C_{27}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 526.2，LCMS實驗值m/z 526.3；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.47 - 8.32 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 (br s, 4H), 2.92 (br s, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.94 (br s, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 0.94 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.84 (br s, 2H)。

【0396】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例21)之合成. 在30℃向**19d** (10 mg，31.81 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (24.19 mg，63.63 μmol)及NMM (12.87 mg，127.25 μmol，13.99 μL)，10 min後，向混合物中添加**21q** (7.11 mg，34.99 μmol，1.1當量)。隨後在30℃攪拌混合物12小時。TLC指示反應完成。將反應混合物用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，並且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例21**。$[M+H]^+$ ($C_{25}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 500.2，LCMS實驗值m/z 500.3；^{1}H NMR (氯仿-d, 400MHz)：δ (ppm) 10.53 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.98 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.63-4.79 (m, 2H), 3.79 (br d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.92 (br s, 4H), 1.85-2.01 (m, 1H), 0.93 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.83 (br s, 2H)。

實例S13

【0397】 根據下方提供之流程合成(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例22**)、(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例26**)及4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例37**)。



22t, R = H, R' =

25t, R,R' =

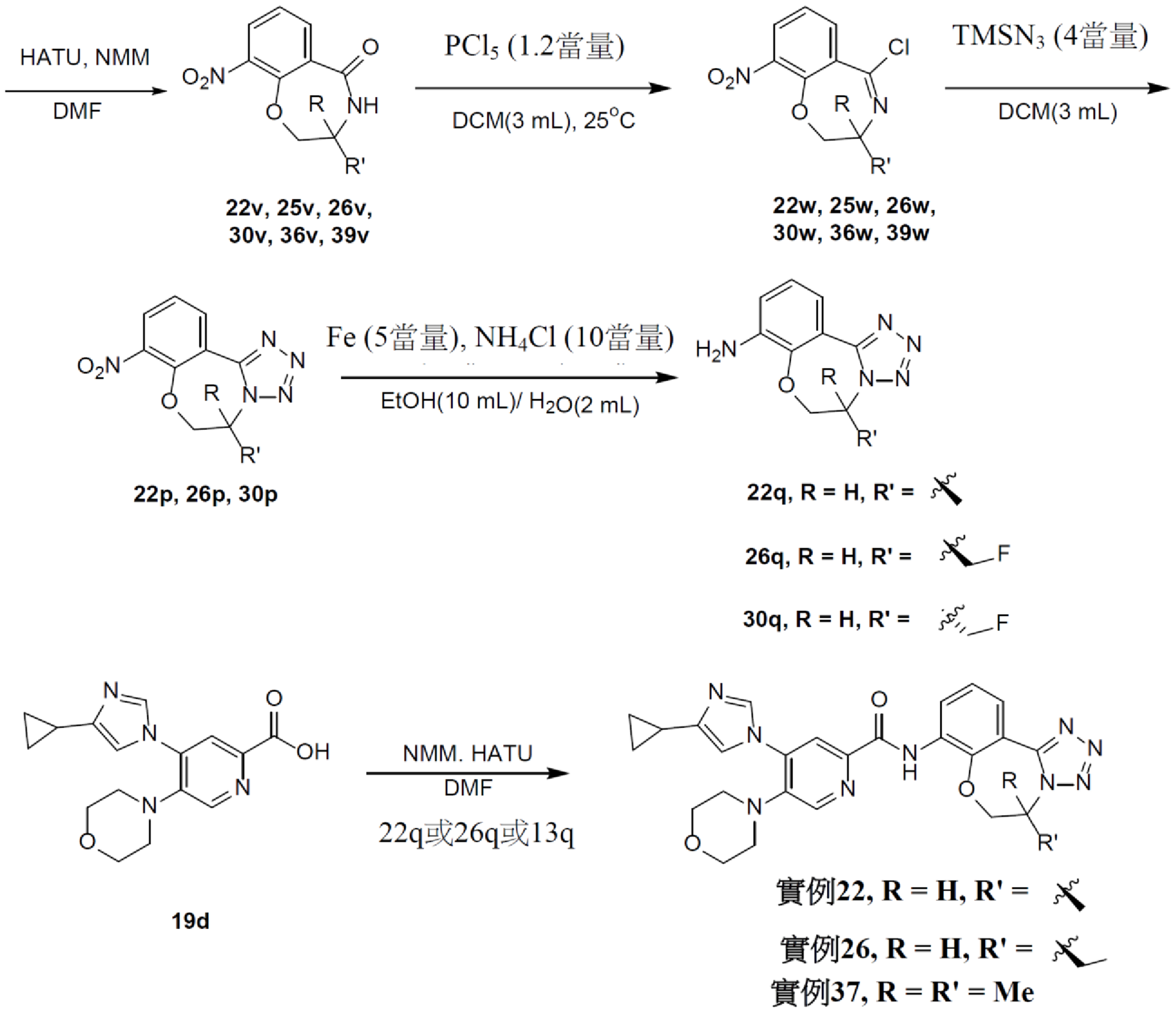
26t, R = H, R' = F

30t, R = H, R' = F

36t, R = R' = Me

39t, R = H, R' =

22u, 25u, 26u, 30u, 36u,39u



【0398】 **(t)之合成.** 在0℃向2-氟-3-硝基苯甲酸(28 mmol)於DME (90 mL)中之溶液中添加NaH (2.5當量)且攪拌10 min，隨後在此溫度下添加溶解於DME (10 mL)中之醇(1當量)且攪拌2小時。將反應混合物冷卻至0℃，且用0.5 M HCl溶液酸化至pH 5。將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取，合併有機相層且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物**t**，其直接用於下一步驟。

【0399】 **(u)之合成.** 將**t** (3.3 mmol)於HCl/EtOAc (20 mL，4 M)中之溶液在10℃攪拌2小時，同時沈澱出固體。過濾反應混合物；將濾餅用EtOAc (10 mL)沖洗且真空乾燥，得到**u**。

【0400】 **(v)之合成.** 在25℃向**u** (6.7 mmol，HCl鹽)於DMF (120

mL)中之溶液中添加HATU (1.5當量)及NMM (4當量)且攪拌18小時。將反應混合物真空濃縮，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (15 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯= 10/1至1:1)純化殘餘物，得到**v**。

【0401】 **(w)之合成.** 在25℃向**v** (0.33 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加PCl_5 (1.2當量)且攪拌4小時。TLC指示反應完成。含**w**之DCM直接用於下一步驟。

【0402】 **(p)之合成.** 在25℃向**w** (0.33 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加$TMSN_3$ (3當量)且攪拌20小時。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**p**。

【0403】 **(q)之合成.** 在25℃向**p** (0.16 mmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)，隨後將其加熱至70℃且攪拌2小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOH (10 mL)及EtOAc (10 mL)沖洗該矽藻土墊，且濃縮濾液。將殘餘物用水(8 mL)稀釋且用DCM (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，並且真空濃縮，得到**q**。

【0404】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例22)之合成. 在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**19d**) (7.96 mg，25.32 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NMM (9.31 mg，92.07 μmol，10.12 μL)及HATU (17.50 mg，46.03 μmol)，攪拌10 min後，在25℃向混合物中添加(S)-5-甲基-5,6 二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]

噁氮呼-8-胺(**22q**) (5 mg，23.02 μmol)且再攪拌2小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。將反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例22**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 514.2，LCMS實驗值*m/z* 514.3；^{1}H NMR (氯仿-d, 400MHz)：δ (ppm) 10.47 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.07-5.22 (m, 1H), 4.63 (dd, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 13.1, 1.7 Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 4H), 2.73-2.93 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82-0.93 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 2H)。

【0405】 **(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例26)之合成.** 在N_2下在20℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**19d**) (4.65 mg，17.86 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (8.73 mg，22.96 μmol)及NMM (3.87 mg，38.26 μmol，4.21 μL)。在20℃攪拌混合物10 min，隨後向混合物中添加(R)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**26q**) (3 mg，12.75 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。真空濃縮混合物。將殘餘物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液(5 mL×5)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物，得到產物，其藉由在25℃自MTBE (1 mL)再結晶而再純化，得到**實例26**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$)之

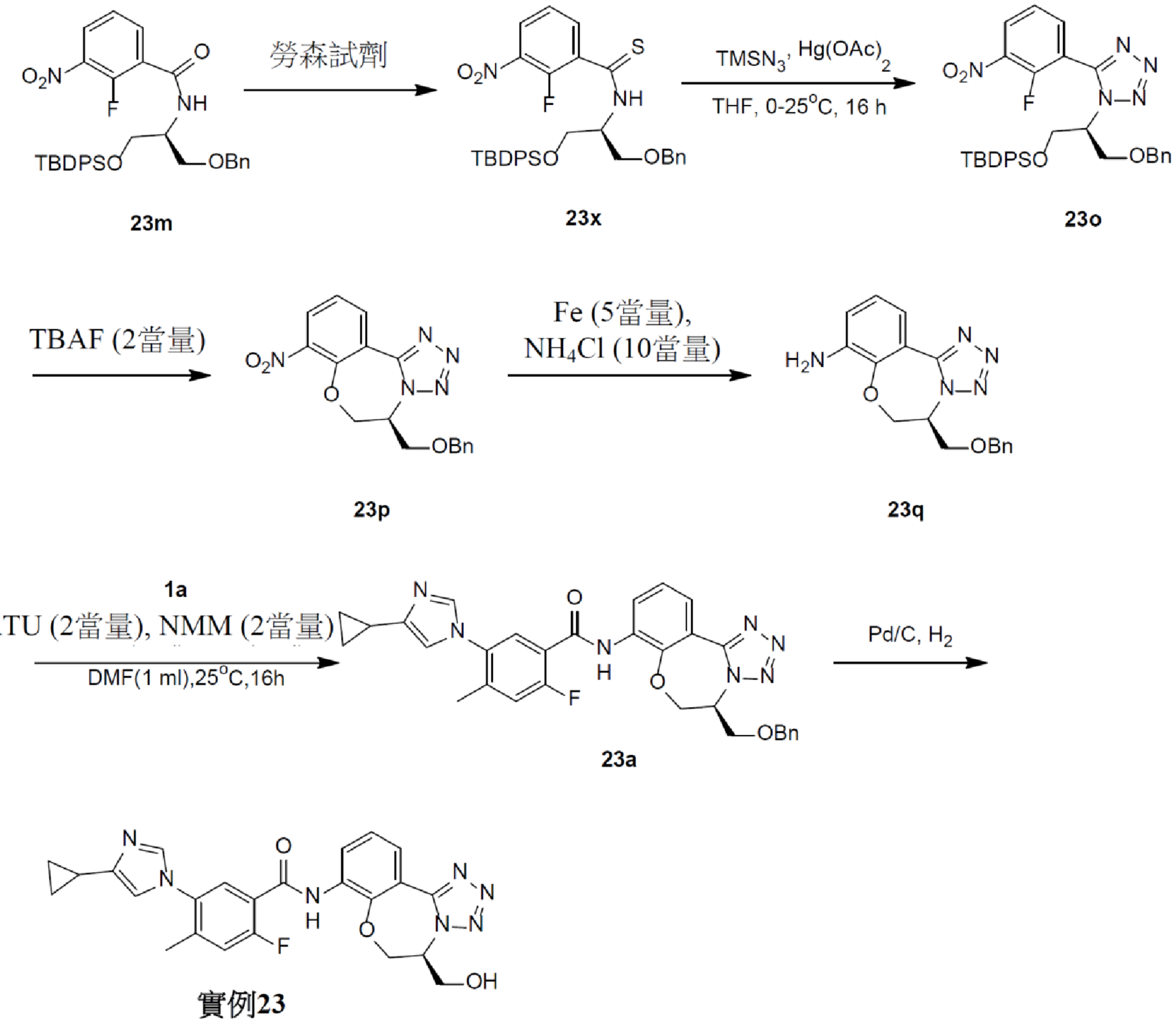
MS質量計算必須m/z 477.2，LCMS實驗值m/z 478.2；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.45 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.47 (br dd, *J* = 4.7, 11.6 Hz, 1H), 5.17 (br dd, *J* = 5.6, 9.8 Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 4.91 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.61 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)。

【0406】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例37)之合成.** 在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**19d**) (30 mg，95.44 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (72.58 mg，190.88 μmol)及NMM (38.61 mg，381.75 μmol，41.97 μL)，隨後添加5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**13q**) (22.07 mg，95.44 μmol)且在40℃攪拌4小時，同時沈澱出固體。過濾反應混合物。將濾餅用MTBE (10 mL)、H_2O (10 mL)洗滌，隨後真空乾燥，得到**實例37**。$[M+1]^+$ ($C_{27}H_{29}N_9O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 528.2，LCMS實驗值*m/z* 528.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 10.52 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H)。

實例S14

【0407】 根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲

基苯甲醯胺(**實例23**)。



【0408】 (S)-N-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯并硫醯胺(23x). 在N_2下向(S)-N-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯甲醯胺**(23m)** (320 mg，545.40 μmol)於甲苯(10 mL)中之混合物中添加2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫酮基-1,3,2,4二硫雜二磷雜環丁烷(154.42 mg，381.78 μmol)。在110℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示偵測到所需MS。將混合物傾入水(5 mL)中且分離各相。將水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 10:1)純化殘餘物，得

到(S)-N-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯并硫醯胺**23x**。$[M+1]^+$ ($C_{33}H_{35}FN_2O_4SSi$)之MS質量計算必須m/z 603.2，LCMS實驗值m/z 603.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.66 (br t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 7.42 - 7.30 (m, 11H), 5.02 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 3.9, 10.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H)。

【0409】 (S)-1-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-5-(2-氟-3-硝基苯基)-1H-四唑(23o). 在0℃向(S)-N-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-2-氟-3-硝基苯并硫醯胺**(23x)** (250 mg，414.74 μmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加$Hg(OAc)_2$ (264.34 mg，829.48 μmol)及$TMSN_3$ (334.47 mg，2.90 mmol，381.82 μL)。在0℃攪拌混合物30 min，隨後將其加熱至30℃且攪拌16小時。LCMS顯示偵測到所需MS。將殘餘物傾入冰水(5 mL)中且分離各相。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取水相。經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物，得到(S)-1-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-5-(2-氟-3-硝基苯基)-1H-四唑**(23o)**。$[M+1]^+$ ($C_{33}H_{34}FN_5O_4Si$)之MS質量計算必須m/z 612.2，LCMS實驗值m/z 612.1；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.71 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 6H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

【0410】 (S)-5-((苯甲氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并

[1,5-d][1,4]噁氮呼(23p). 在N_2下在40℃向(S)-1-(1-(苯甲氧基)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丙-2-基)-5-(2-氟-3-硝基苯基)-1H-四唑**(23o)** (145 mg，237.03 μmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加TBAF (1 M於THF中，237.03 μL)。在40℃攪拌混合物16 h。LCMS顯示偵測到所需MS。將混合物傾入水(10 mL)中且攪拌10 min，並且分離各相。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取水相。經合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物，得到(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(23p)**。[M+1]+ ($C_{17}H_{15}N_5O_4$)之MS質量計算必須m/z 354.1，LCMS實驗值m/z 354.1；1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.82 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 5.22 (dtd, *J* = 2.1, 4.9, 7.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (dd, *J* = 2.0, 13.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H)。

【0411】 (S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(23q). 在N_2下在25℃向(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(23p)** (45 mg，127.36 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中一次性添加全量的Fe (35.56 mg，636.80 μmol)及NH_4Cl (68.13 mg，1.27 mmol)。在70℃攪拌混合物3小時。LCMS指示反應完成。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液以移除大部分EtOH及H_2O。將殘餘物傾入冰水(5 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(23q)**。[M+1]+ ($C_{17}H_{17}N_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 324.1，LCMS實

驗值m/z 324.1；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.04 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.94 (dd, *J* = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 1.6, 13.1 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 2H)。

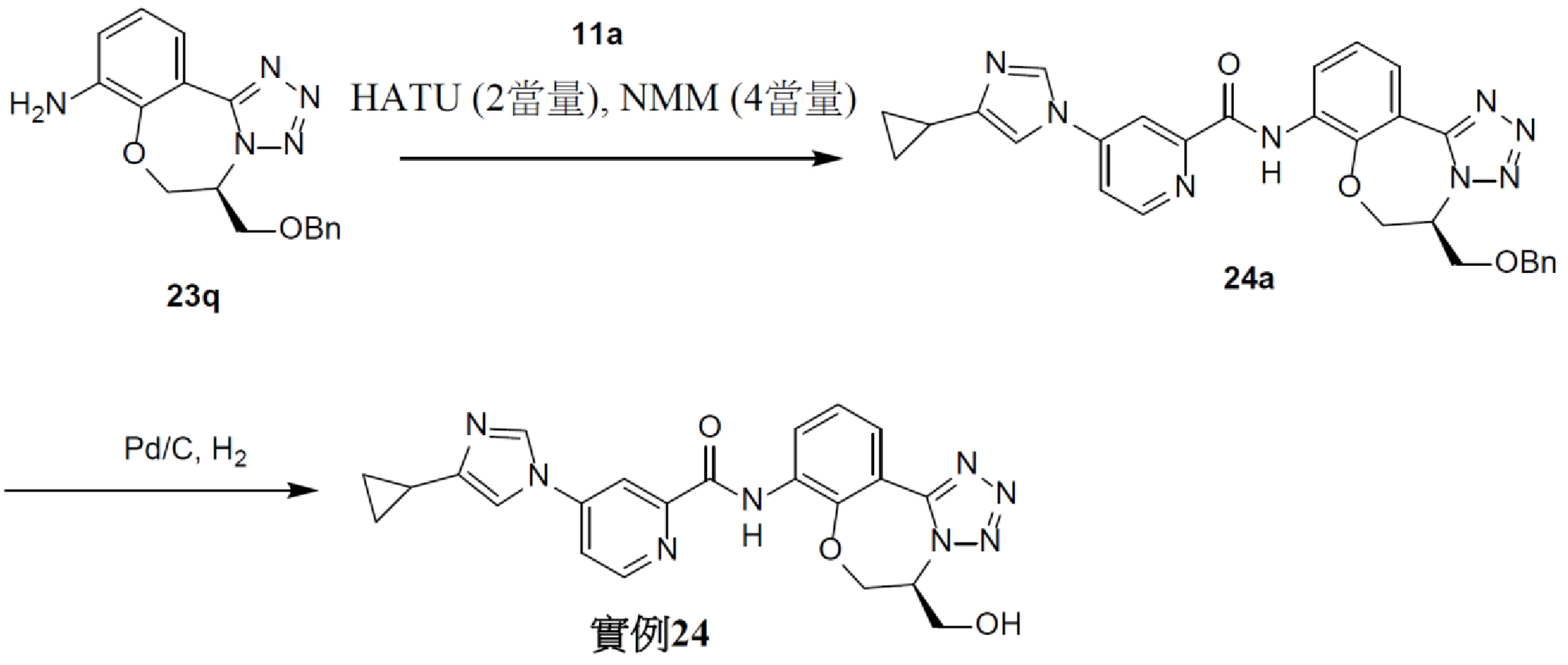
【0412】 (S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(23a). 在N_2下向1a (12.07 mg，46.39 μmol)及HATU (23.52 mg，61.85 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加NMM (6.26 mg，61.85 μmol，6.80 μL)及(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**23q**) (10 mg，30.93 μmol)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示偵測到所需質量。減壓濃縮反應混合物。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到(S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**23a**)。[M+1]+ ($C_{31}H_{28}FN_7O_3$)之MS質量計算必須m/z 566.2，LCMS實驗值m/z 566.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 9.41 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 4.48 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 0.93 (td, *J* = 2.8, 8.3 Hz, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H)。

【0413】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(羥甲基)-5,6二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例23)之合

成. 在N_2下向(S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**23a**) (10 mg，17.68 μmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (6 mg，17.68 μmol，10%純度)及HCl (0.05 mL)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在氫氣氣囊下在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示偵測到所需MS。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例23**。$[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_3$)之MS質量計算必須m/z 476.2，LCMS實驗值m/z 476.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.94 (br s, 1H), 8.24 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.83 (br dd, *J* = 4.4, 13.5 Hz, 1H), 4.49 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H)。

實例S15

【0414】 根據下方提供之流程合成(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例24**)。



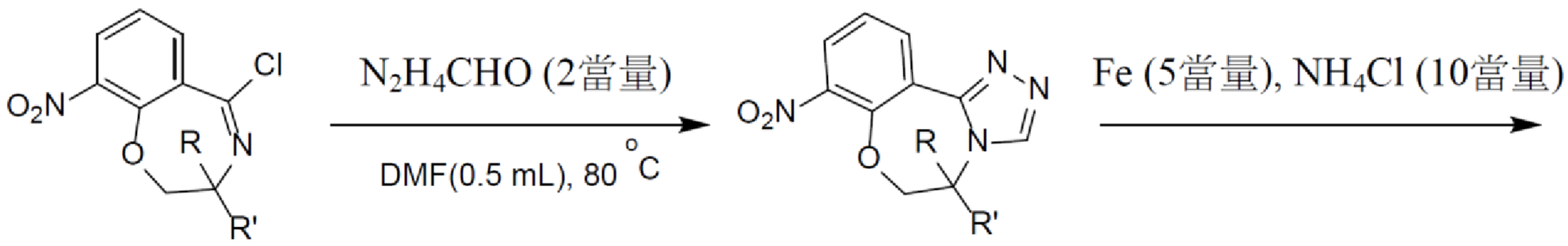
【0415】 (S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(24a). 在N_2下向(S)-5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**23q**) (10 mg，30.93 μmol)及NMM (6.26 mg，61.85 μmol，6.80 μL)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加HATU (29.40 mg，77.32 μmol)及**11a** (14.18 mg，61.85 μmol)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。將殘餘物傾入水(5 mL)中且分離各相，將水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物不經進一步純化即直接用於下一步驟。(S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(**24a**)。$[M+H]^+$ ($C_{29}H_{26}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 535.2，LCMS實驗值m/z 535.2；^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 4.6, 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.53 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 2H)。

【0416】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(羥甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例24)之合成. 向(S)-N-(5-((苯甲氧基)甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺(**24a**) (10 mg，18.71 μmol)於

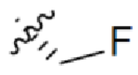
MeOH (1 mL)中之混合物中添加Pd/C (10 mg，18.71 μmol，10%純度)及HCl (0.05 mL)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化若干次。在氫氣氣囊下在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示偵測到所需質量。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物，得到**實例24**。$[M+H]^+$ ($C_{22}H_{20}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 445.2，LCMS實驗值m/z 445.2；^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.22 (br s, 1H), 8.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.2, 5.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 4.2, 13.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H)。

實例S16

【0417】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)-N-(6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-5,1'-環丙烷]-8-基)吡啶甲醯胺(**實例25**)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例36**)、(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例38**)及(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例39**)。



25w, R,R' = 

30w, R = H, R' = 

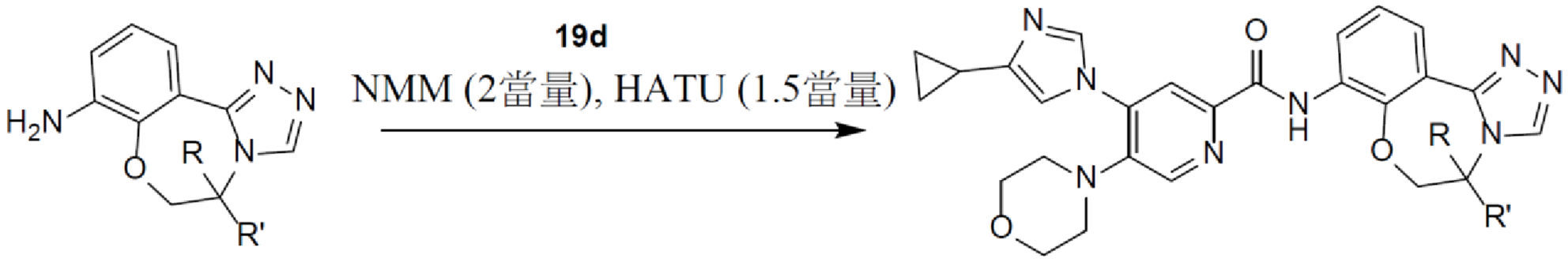
26w, R = H, R' = 

36w, R = R' = Me

22w, R = H, R' = 

39w, R = H, R' = 

25y,30y, 26y, 36y, 22y, 39y



25z, R,R' = 

29z, R = H, R' = 

33z, R = H, R' = 

36z, R = R' = Me

38z, R = H, R' = 

39z, R = H, R' = 

實例25, R,R' = 

實例36, R = R' = Me

實例38, R = H, R' = 

實例39, R = H, R' = 

【0418】 **(y).** 將**w** (0.2 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物真空濃縮，且隨後在25℃添加含甲醯肼(3當量)之DMF (3 mL)。隨後將混合物加熱至70℃，且在N_2下攪拌20小時。將反應混合物真空濃縮以移除DMF，隨後用水(8 mL)稀釋且用DCM (10 mL×2)萃取，合併有機層且用鹽水(10 mL)洗滌並且經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**y**。

【0419】 **(z).** 在25℃向**y** (0.24 mmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)，隨後將其加熱至70℃且攪拌2小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOH (10 mL)及EtOAc (10

mL)沖洗該矽藻土墊，且濃縮濾液。將殘餘物用水(8 mL)稀釋且用DCM (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌且真空乾燥，得到粗產物**z**。

【0420】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)-N-(6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-基)吡啶甲醯胺(實例25)之合成. 將(**19d**) (0.03 mmol)、HATU (1.5當量)及NMM (2當量)於DMF (2 mL)中之溶液在25℃攪拌10 min，隨後添加6H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-5,1'-環丙烷]-8-胺(**25z**) (1當量)，並且在25℃攪拌混合物1 h。LCMS指示反應完成。向反應混合物中添加乙酸乙酯(50 mL)，且將混合物用H_2O (8 mL × 3)、$NaHCO_3$ (8 ml× 3)及鹽水(5 mL ×1)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到**實例25**。$[M+H]^+$ ($C_{28}H_{28}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 525.2，LCMS實驗值m/z 525.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.87 - 2.81 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)。

【0421】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例36)之合成. 在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**19d**) (36.56 mg，104.23 μmol，HCl)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (49.54 mg，130.28 μmol)及NMM (35.14 mg，347.43 μmol，

38.20 μL)，隨後在此溫度下添加溶解於DMF (1 mL)中之5,5-二甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**36z**) (0.02 g，86.86 μmol)且攪拌18小時。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化混合物，得到**實例36**。$[M+1]^+$ ($C_{28}H_{30}N_8O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 527.2，LCMS實驗值*m/z* 527.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 10.49 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.42 - 8.41 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 2.95 - 2.89 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.73 (s, 6H), 0.94 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 2H), 0.83 (dd, *J* = 2.0, 5.0 Hz, 2H)。

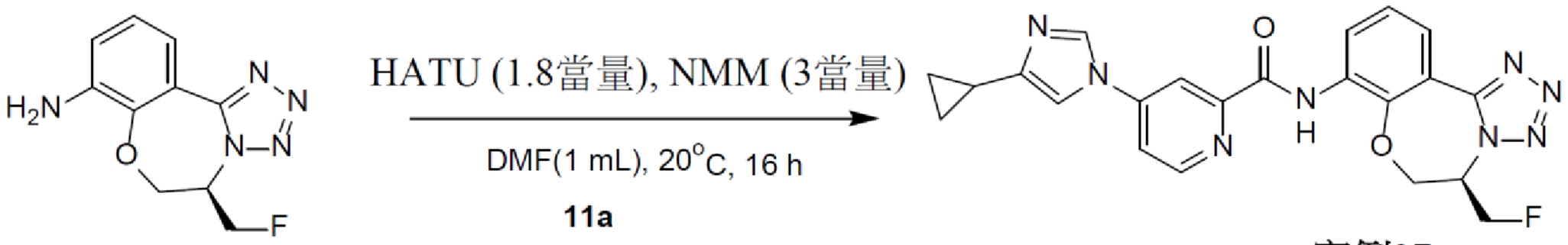
【0422】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例38)之合成. 在20℃向(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**38z**) (10 mg，40.61 μmol)及4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**19d**) (12.77 mg，40.61 μmol，1當量)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加HATU (30.89 mg，81.23 μmol)及NMM (16.43 mg，162.46 μmol)。隨後在20℃攪拌混合物2 h。LCMS顯示反應完成。濃縮反應混合物，藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 100×30 mm×4 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：10%-35%，12 min)純化殘餘物，得到**實例38**。$[M+1]^+$ ($C_{27}H_{28}N_8O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 512.2，LCMS實驗值*m/z* 513.2；^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz)：δ (ppm) 10.53 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 13.1,

4.3 Hz, 1H), 4.49 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.61-3.74 (m, 4H), 2.91 (br d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.92-2.06 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92-1.02 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 2H)。

【0423】 **(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例39)之合成.** 在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲酸(**19d**) (24.33 mg，69.37 μmol，HCl)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (39.56 mg，104.05 μmol)及NMM (21.05 mg，208.10 μmol，22.88 μL)，隨後添加(R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**39z**) (0.015 g，69.37 μmol)且在40℃攪拌4小時。將反應混合物傾入水(2 mL)中且過濾。將濾餅用水(5 mL)洗滌，真空乾燥，得到**實例39**。$[M+1]^+$ ($C_{27}H_{28}N_8O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 513.2，LCMS實驗值*m/z* 513.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 10.51 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H)。

實例S17

【0424】 根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例27**)。

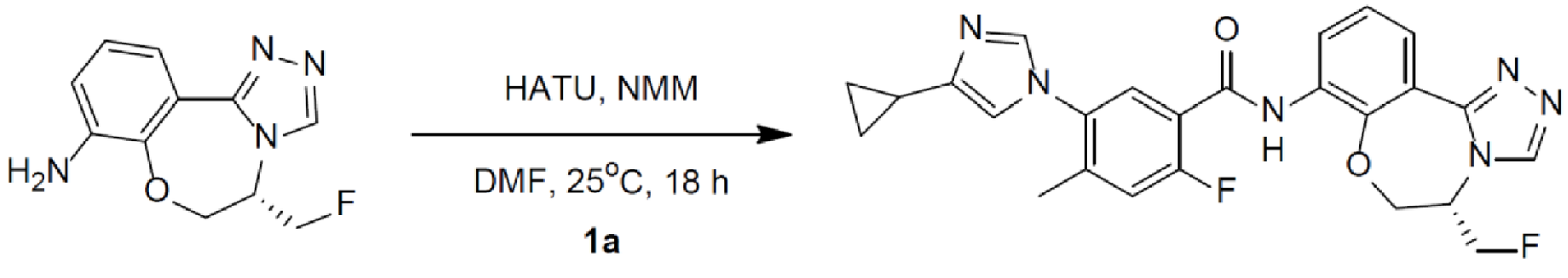


【0425】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例27)之合成. 在N_2下在20℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11a**) (4.09 mg，17.86 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (8.73 mg，22.96 μmol)及NMM (3.87 mg，38.26 μmol，4.21 μL)。在20℃攪拌混合物10 min，隨後向混合物中添加(R)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**26q**) (3 mg，12.75 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。真空濃縮混合物。將殘餘物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液(5 mL×5)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。向殘餘物中添加MeOH (1 mL)，且攪拌混合物10 min。藉由過濾收集固體，得到**實例27**。$[M+1]^+$ ($C_{22}H_{19}FN_8O_2$)之MS質量計算必須m/z 447.2，LCMS實驗值m/z 447.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.68 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.67 - 8.54 (m, 2H), 8.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.3, 5.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.58 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 4.5, 10.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.93 (dd, *J* = 5.3, 10.1 Hz, 1H), 4.73 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H)。

實例S18

【0426】 根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-

2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例28**)。

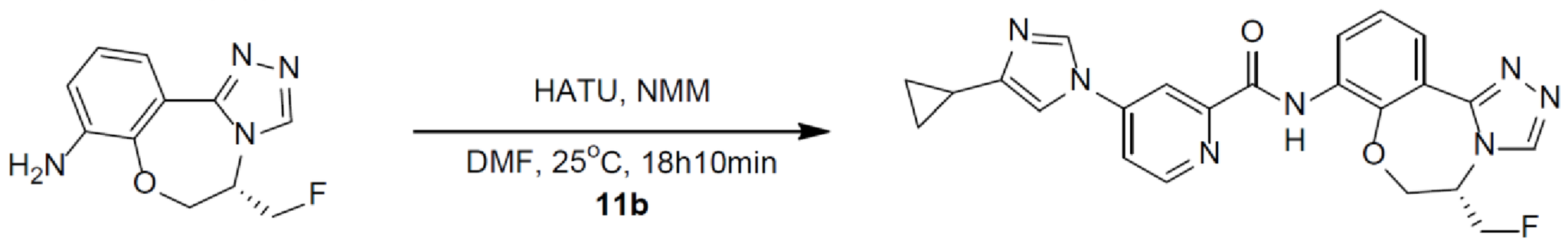


【0427】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例28)之合成. 向**1a** (10.00 mg，38.42 μmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加HATU (21.91 mg，57.64 μmol)及NMM (15.55 mg，153.70 μmol，16.90 μL)且攪拌5 min。隨後在25℃添加(S)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**29z**) (0.009 g，38.42 μmol)，且攪拌混合物18小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例28**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 477.2，LCMS實驗值*m/z* 477.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 9.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.17 - 4.80 (m, 3H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.38 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H)。

實例S19

【0428】 根據下方提供之流程合成(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡

啶甲醯胺(**實例29**)。



29z

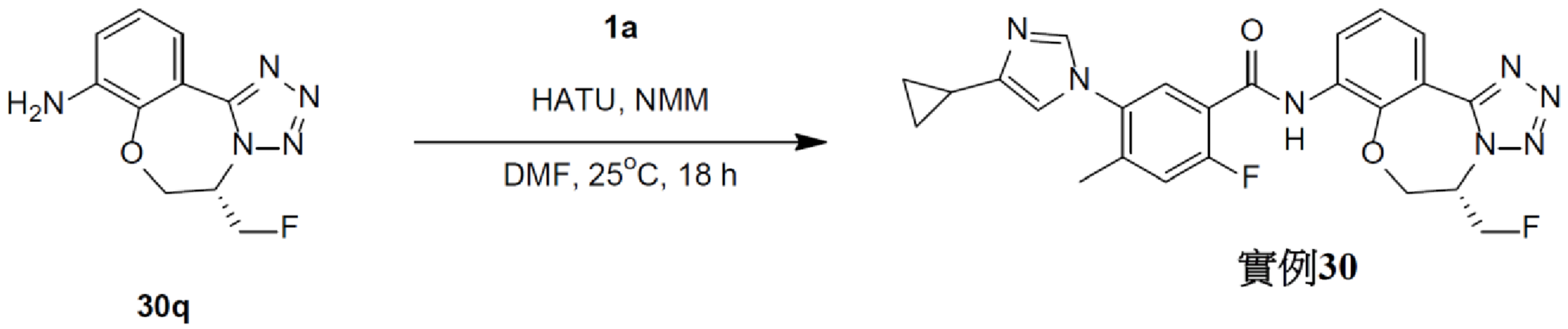
實例29

【0429】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例29)之合成. 向**11b** (13.70 mg，59.77 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (25.97 mg，68.31 μmol)及NMM (12.95 mg，128.08 μmol，14.08 μL)且攪拌混合物5 min，隨後在25℃添加(S)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**29z**) (10 mg，42.69 μmol)且攪拌18小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例29**。$[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 446.1，LCMS實驗值*m/z* 446.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 10.65 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 2H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 4.52 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 0.88 - 0.82 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H)。

實例S20

【0430】 根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲

基苯甲醯胺(**實例30**)。

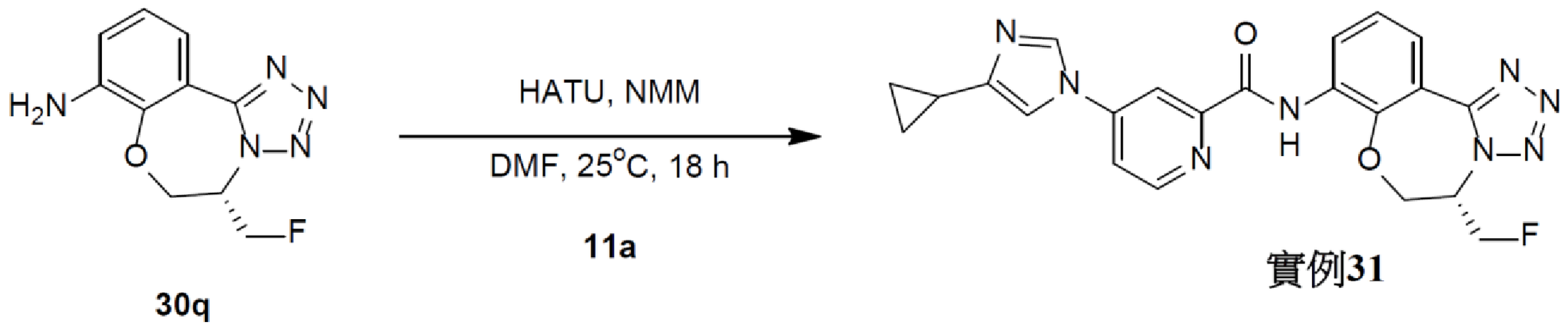


【0431】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例30)之合成. 向**1a** (15.49 mg，59.52 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (25.86 mg，68.02 μmol)及NMM (12.90 mg，127.54 μmol，14.02 μL)且攪拌混合物5 min，隨後在25℃添加(S)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**30q**) (10 mg，42.51 μmol)且攪拌混合物18小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，隨後將所得產物用水(3 mL)稀釋且攪拌10 min並且過濾，收集固體且真空乾燥，得到**實例30**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 478.2，LCMS實驗值*m/z* 478.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ= 9.37 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 3H), 4.54 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H)。

實例S21

【0432】 根據下方提供之流程合成(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯

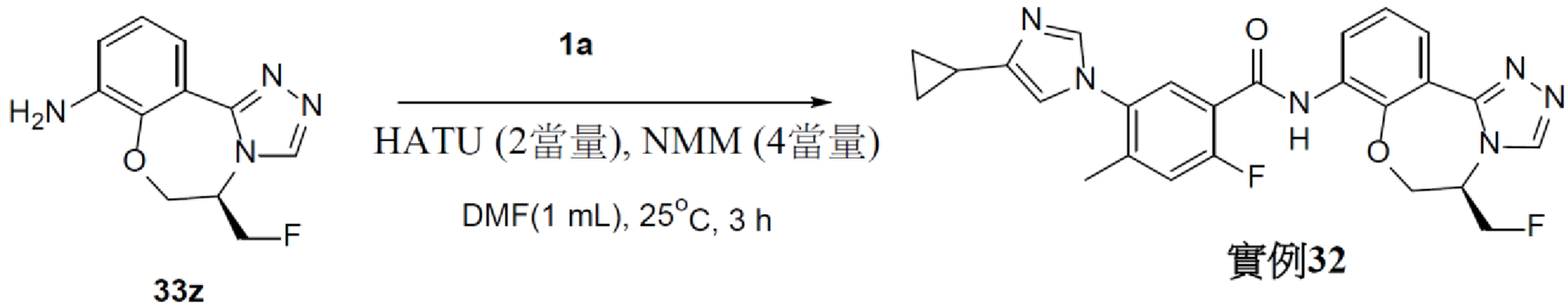
胺(**實例31**)。



【0433】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例31)之合成. 向**11a** (13.64 mg，59.52 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (25.86 mg，68.02 μmol)及NMM (12.90 mg，127.54 μmol，14.02 μL)且攪拌混合物5 min，隨後在25℃添加(S)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**30 q**) (10 mg，42.51 μmol)且攪拌混合物18小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例31**。$[M+1]^+$ ($C_{22}H_{19}FN_8O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 447.1，LCMS實驗值*m/z* 447.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 10.69 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 5.26 - 4.87 (m, 3H), 4.72 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.86 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.74 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

實例S22

【0434】 根據下方提供之流程合成(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例32**)。

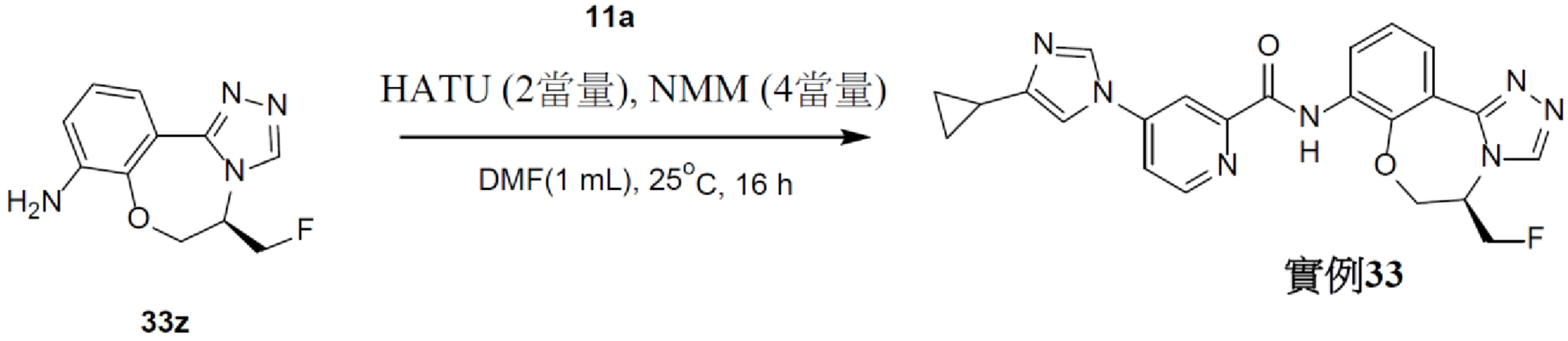


【0435】 **(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例32)之合成.** 在N_2下在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1a**) (14.00 mg，53.79 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (29.22 mg，76.85 μmol)及NMM (15.55 mg，153.70 μmol，16.90 μL)。在25℃攪拌混合物10 min，隨後向混合物中添加(R)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**33z**) (9 mg，38.42 μmol)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。添加乙酸乙酯(40 mL)，且將混合物用飽和$NaHCO_3$溶液(5 mL×3)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例32**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 447.2，LCMS實驗值m/z 447.1；^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 3.2, 12.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 0.89 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 2H)。

實例S23

【0436】 根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-

N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例33**)。

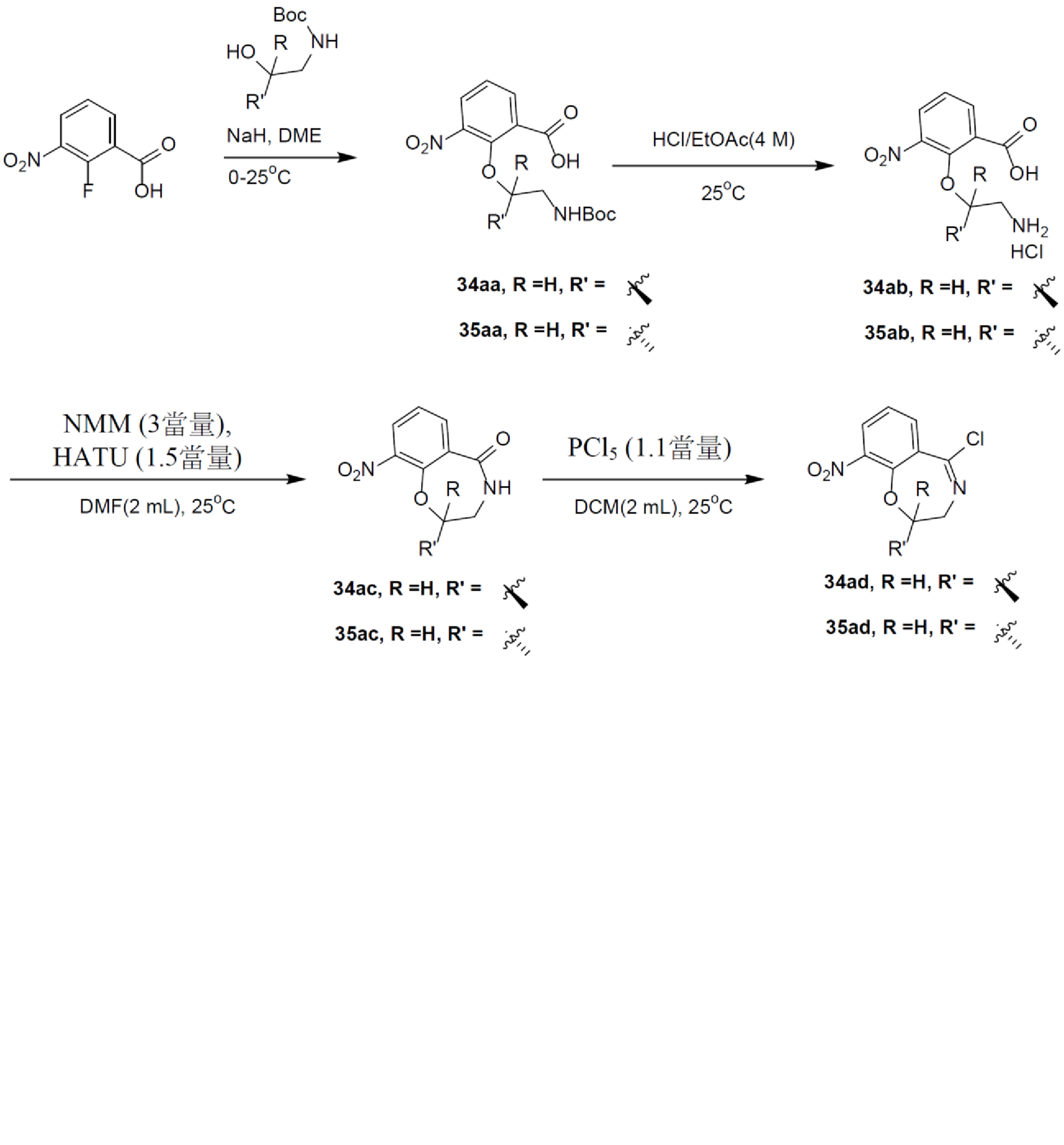


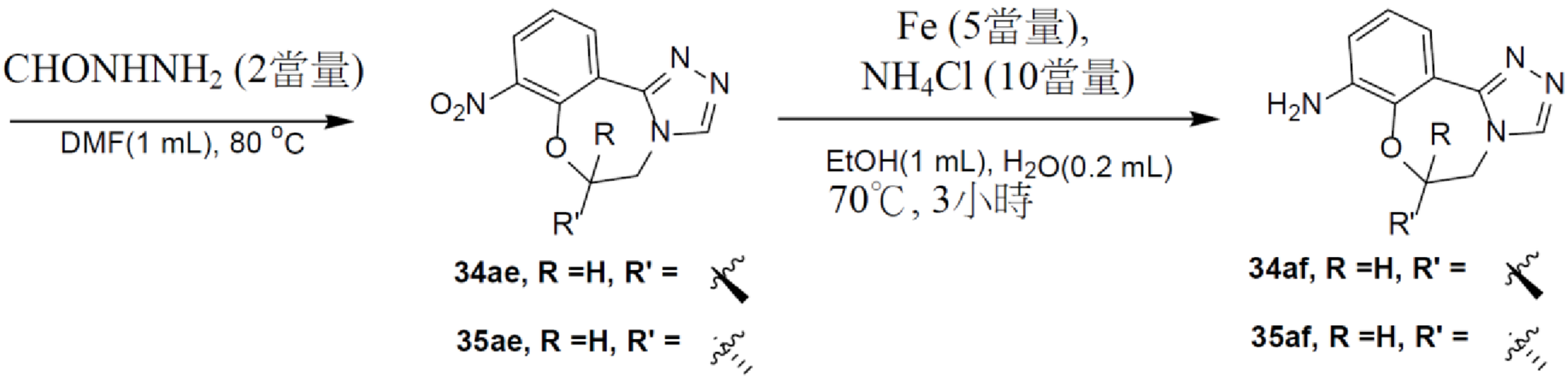
33z　　實例33

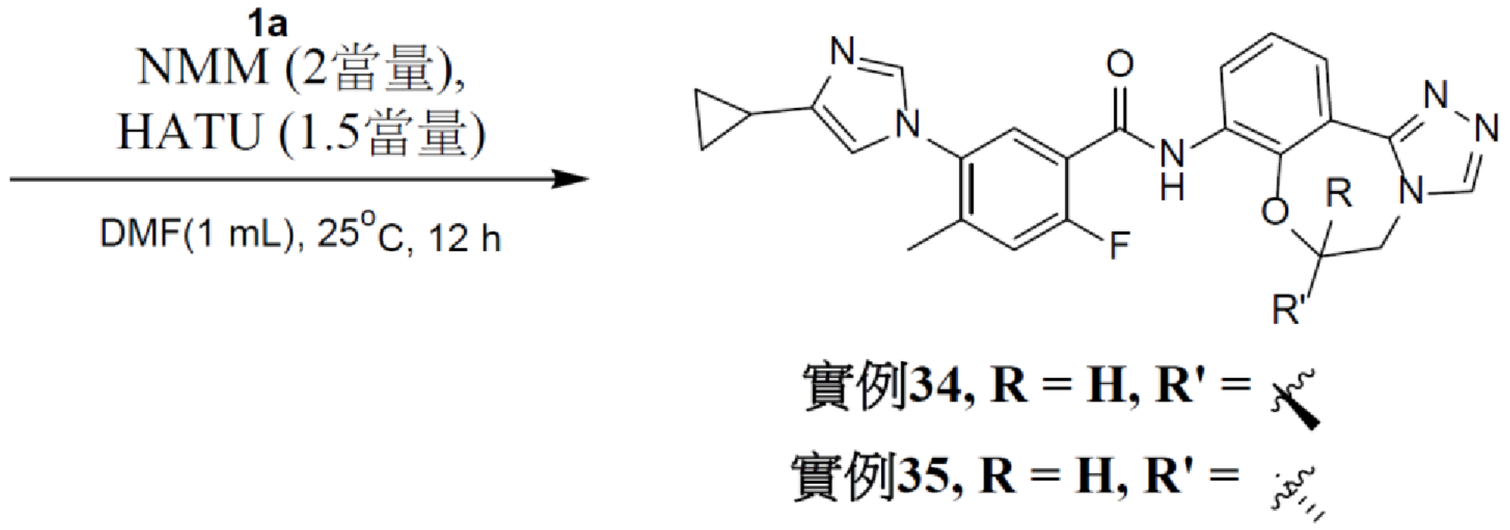
【0437】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例33)之合成. 在N_2下在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**1b**) (12.33 mg，53.79 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (29.22 mg，76.85 μmol)及NMM (15.55 mg，153.70 μmol，16.90 μL)。在25℃攪拌10 min之後，隨後向混合物中添加(R)-5-(氟甲基)-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**33z**) (9 mg，38.42 μmol)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。將混合物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液(5 mL×3)、NH_4Cl (5 mL×3)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例33**。$[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}FN_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 446.2，LCMS實驗值m/z 446.1；^1H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 10.68 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.90 (dd, *J* = 4.6, 9.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)。

實例S24

【0438】 根據下方提供之流程合成(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)苯甲醯胺(**實例34**)及(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)苯甲醯胺(**實例35**)。







通用程序：

【0439】 **(aa)之合成.** 在N_2下在0℃向醇(1 mmol)於DME (5 mL)中之溶液中添加NaH (2.5當量)，在0℃攪拌混合物10 min，隨後在N_2下在0℃逐滴添加溶解於DME (2 mL)中之2-氟-3-硝基苯甲酸(1當量)，在25℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至0℃且用水(10 mL)淬滅，用EtOAc (20 mL)洗滌，將水相用0.5 N HCl酸化至pH=5，隨後用EtOAc (10 mL×3)萃取，經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**aa**。

【0440】 **(ab)之合成.** 將**aa** (1.2 mmol)於HCl/EtOAc (10 mL，4 M)中之溶液在25℃攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物，將濾餅用EtOAc (5 mL)洗滌，且隨後真空乾燥，得到**ab**。

【0441】 **(ac)之合成.** 向**ab** (HCl鹽，0.36 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加NMM (3當量)及HATU (1.2當量)。在25℃攪拌混合物2 h。LCMS顯示反應完成。將混合物傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(10

mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物，得到**ac**。

【0442】 **(ad)之合成.** 向**ac** (0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加PCl_5 (1.1當量)。在25℃攪拌混合物2 h。TLC顯示反應完成。濃縮混合物，得到**ad**。

【0443】 **(ae)之合成.** 向**ad** (0.17 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加甲醯肼(2當量)。在70℃攪拌混合物12 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(5 mL)中且用乙酸乙酯(2 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(1 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物，得到**ae**。

【0444】 **(af)之合成** 向**ae** (0.16 mmol)於EtOH (2 mL)及H_2O (0.4 mL)中之溶液中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)。在70℃攪拌混合物3 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(2 mL)中且用乙酸乙酯(2 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(1 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到**af**。

【0445】 **(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-基)苯甲醯胺(實例34)之合成.** 向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(15 mg，69.37 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (39.56 mg，104.05 μmol)、NMM (21.05 mg，208.10 μmol)及(R)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-胺(**34af**) (19.86 mg，76.30 μmol)。在25℃攪拌混合物12 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(2 mL)中且用乙酸乙酯(2 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4

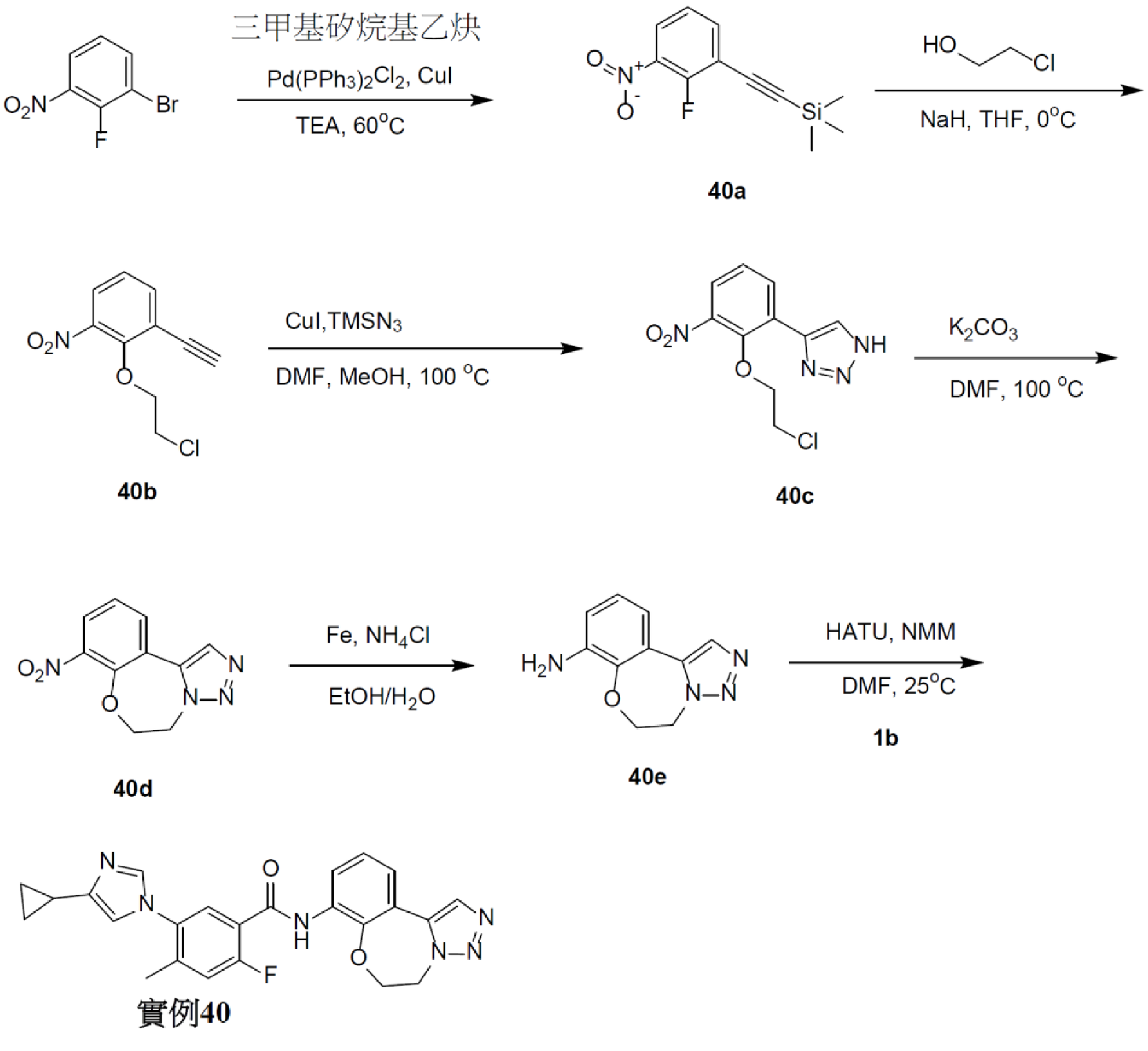
乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (DCM:甲醇=10/1，R_f =0.4)接著藉由製備型HPLC (管柱：Nano-micro Kromasil C18 100×30 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：15%-45%，10 min)純化殘餘物，得到**實例34**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 458.4，LCMS實驗值m/z 459.1；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 4.45 - 4.60 (m, 2 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.01 - 2.09 (m, 2 H) 1.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) 1.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H) 0.92 - 0.99 (m, 2 H)。

【0446】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例35)之合成. 在N_2下向(S)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**35af**) (30 mg，138.74 μmol)及(1a) (50.55 mg，194.23 μmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加HATU (105.50 mg，277.47 μmol)及NMM (28.07 mg，277.47 μmol，30.51 μL)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示偵測到所需MS。將混合物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到**實例35**。$[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須m/z 459.2，LCMS實驗值m/z 459.2；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (br

s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 4.54 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (br s, 1H), 1.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.82 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

實例S25

【0447】根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例40**)。



【0448】 **((2-氟-3-硝基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(40a).** 在N_2下在20

℃向1-溴-2-氟-3-硝基苯(200 mg，909.11 μmol)於TEA (2 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(357.16 mg，3.64 mmol，503.76 μL)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63.81 mg，90.91 μmol)及CuI (17.31 mg，90.91 μmol)，隨後將混合物脫氣且用N_2淨化三次，將所得混合物加熱至60℃且攪拌18小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1)顯示起始物質耗盡。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (20 mL)沖洗濾餅。將濾液真空濃縮，隨後用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×2)萃取，經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 10:1，產物R_f=0.47)純化殘餘物，得到**40a**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.98 (ddd, *J* = 1.8, 6.7, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 1.8, 6.0, 7.7 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 0.31 - 0.27 (m, 9H)。

【0449】 **2-(2-氯乙氧基)-1-乙炔基-3-硝基苯(40b).** 在0℃向((2-氟-3-硝基苯基)乙炔基)-三甲基矽烷**(40a)** (100.00 mg，421.40 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加NaH (33.71 mg，842.81 μmol，60%純度)，且攪拌混合物10 min。在此溫度下添加2-氯乙醇(50.89 mg，632.11 μmol，42.41 μL)，且再攪拌混合物20 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1)顯示起始物質耗盡。將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液(5 mL)淬滅，且隨後用EtOAc (10 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 10:1，產物R_f = 0.33)純化殘餘物，得到**40b**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.80 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H),

3.46 (s, 1H)。

【0450】 4-(2-(2-氯乙氧基)-3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑(40c)及8-硝基-5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(40d). 在N_2下在25℃向2-(2-氯乙氧基)-1-乙炔基-3-硝基苯(**40b**) (80 mg，354.57 μmol)及$TMSN_3$ (61.27 mg，531.85 μmol，69.95 μL)於DMF (1.8 mL)及MeOH (0.2 mL)中之溶液中添加CuI (6.75 mg，35.46 μmol)。將混合物脫氣且用N_2淨化三次，並且在100℃攪拌16小時。向上述溶液中添加K_2CO_3 (49.00 mg，354.57 μmol)且再攪拌5小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (20 mL)沖洗濾餅。真空濃縮濾液。將殘餘物用水(8 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=1:1，產物R_f=0.43)純化殘餘物，得到**40d**。$[M+1]^+$ ($C_{10}H_8N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 233.1，LCMS實驗值*m/z* 233.0；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.09 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 2H)。

【0451】 5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(40e). 在25℃向8-硝基-5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(40d)** (0.045 g，193.80 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (54.11 mg，969.01 μmol)及NH_4Cl (103.67 mg，1.94 mmol)，且在70℃攪拌混合物3小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)顯示反應完成且偵測到產物。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOH (30 mL)沖洗濾餅，且濃縮濾液。將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用DCM (15 mL×3)萃取。收集經合併之有機層且用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，

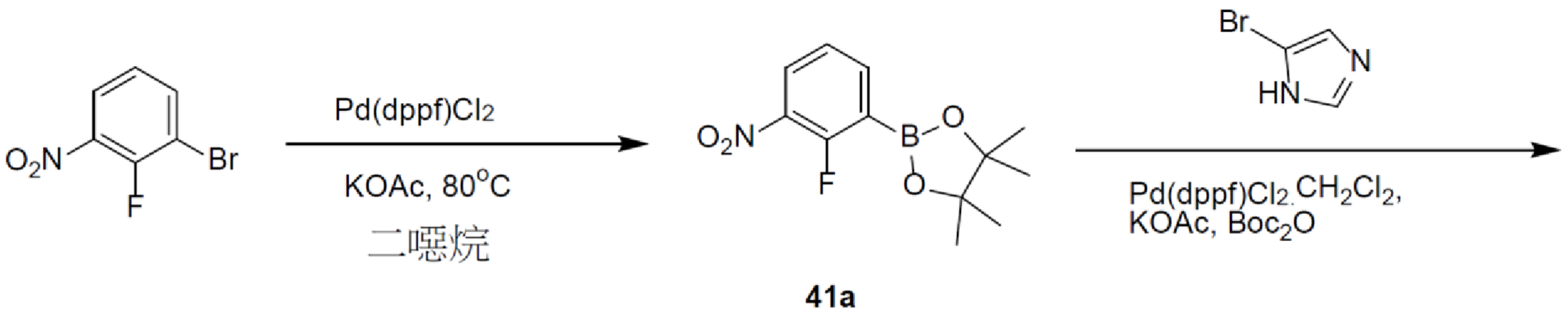
過濾且濃縮，得到40e。$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_4O$)之MS質量計算必須*m/z* 203.1，LCMS實驗值*m/z* 203.0；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ= 8.02 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.79 (m, 2H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 2H)。

【0452】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例40)之合成. 在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (58.56 mg，225.01 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (98.72 mg，259.63 μmol)及NMM (52.52 mg，519.26 μmol，57.09 μL)，隨後添加5,6-二氫苯并[f][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**40e**) (0.035 g，173.09 μmol)且攪拌混合物18小時。LCMS顯示具有所需MS的主峰。將混合物真空濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化，得到**實例40**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{21}FN_6O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 445.2 LCMS實驗值*m/z* 445.1；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.43 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 5.11 - 4.92 (m, 2H), 4.77 - 4.59 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 0.96 - 0.80 (m, 4H)。

實例S26

【0453】根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例41**)、(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例46**)及(R)-5-(4-環丙

基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例47**)。



通用程序：

【0454】 **(41a)之合成.** 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(1.4 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(1.5當量)及KOAc (2當量)以及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量)。將混合物脫氣且用N_2淨化3次。在80℃攪拌混合物16小時，且將其傾入水中並用乙酸乙酯萃取3次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=15:1至10:1)純化殘餘物，得到2-(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼喃**(41a)**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.47 (br s, 1H), 8.03 - 6.96 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.70 (br s, 2H)。

【0455】 (41b)之合成. 在N_2下在25℃向2-(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃**(41a)** (0.86 mmol)及5-溴-1H-咪唑(1.5當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.1當量)、$(Boc)_2O$ (2當量)及KOAc (3當量)。在80℃攪拌混合物16小時。LC-MS顯示偵測到所需MS。將殘餘物傾入水中且用乙酸乙酯萃取混合物。有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化殘餘物，得到5-(2-氟-3-硝基苯基)-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯**(41b)**。$[M+1]^+$ ($C_{14}H_{14}FN_3O_4$)之MS質量計算必須*m/z* 306.1，LCMS實驗值*m/z* 207.9。

【0456】 (c)之合成. 在N_2下在0℃向5-(2-氟-3-硝基苯基)-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯**(41b)** (0.11 mmol)及醇(2當量)於THF (3 mL)中之混合物中添加NaH (2當量)。在25℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示偵測到所需MS。將殘餘物傾入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到化合物**c**。

【0457】 (d)之合成. 在N_2下在25℃向**c** (0.11 mmol)於$EtOH/H_2O$ (5 mL/1 mL)中之混合物中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)。在70℃攪拌混合物2小時。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)指示反應物完全耗盡，且形成一個新斑點。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。將殘餘物傾入水中且用乙酸乙酯萃取3次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到化合物**d**。

【0458】 **5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例41)之合成.** 在N_2下向5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**41d**) (12 mg，59.64 μmol，1當量)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (23.28 mg，89.45 μmol，1.5當量)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (34.01 mg，89.45 μmol，1.5當量)及NMM (24.13 mg，238.54 μmol，26.23 μL，4當量)。在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例41**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{22}FN_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 444.2，LCMS實驗值m/z 444.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.40 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (tt, *J* = 5.2, 8.3 Hz, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 2H)。

【0459】 **(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例46)之合成.** 在N_2下向(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**46d**) (3 mg，13.94 μmol，1當量)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (3.99 mg，15.33 μmol，1.1當量)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (6.36 mg，16.72 μmol，1.2當量)及NMM (5.64 mg，55.75

μmol，6.13 μL，4當量)。在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。減壓濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到**實例46**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 458.1，LCMS實驗值m/z 458.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.43 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 2H)。

【0460】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例47)之合成. 在N_2下向(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**47d**) (8 mg，37.17 μmol，1當量)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (13.23 mg，44.60 μmol，1.2當量，HCl)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (16.96 mg，44.60 μmol，1.2當量)及NMM (15.04 mg，148.66 μmol，16.34 μL，4當量)。在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。減壓濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到**實例47**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 458.1，LCMS實驗值m/z 458.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.41 (br d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H),

6.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H)。

【0461】 8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(41c)： $[M+1]^+$ ($C_{11}H_9N_3O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 232.1，LCMS實驗值*m/z* 232.3；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 2H)。

【0462】 (R)-5-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(46c)： $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{11}N_3O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 246.1，LCMS實驗值*m/z* 246.2。

【0463】 (S)-5-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(47c)： $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{11}N_3O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 246.1，LCMS實驗值*m/z* 246.2。

【0464】 5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(41d)： ^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.56 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 6.89 (dt, *J* = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 1H), 4.51 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.42 (br d, *J* = 3.7 Hz, 2H)。

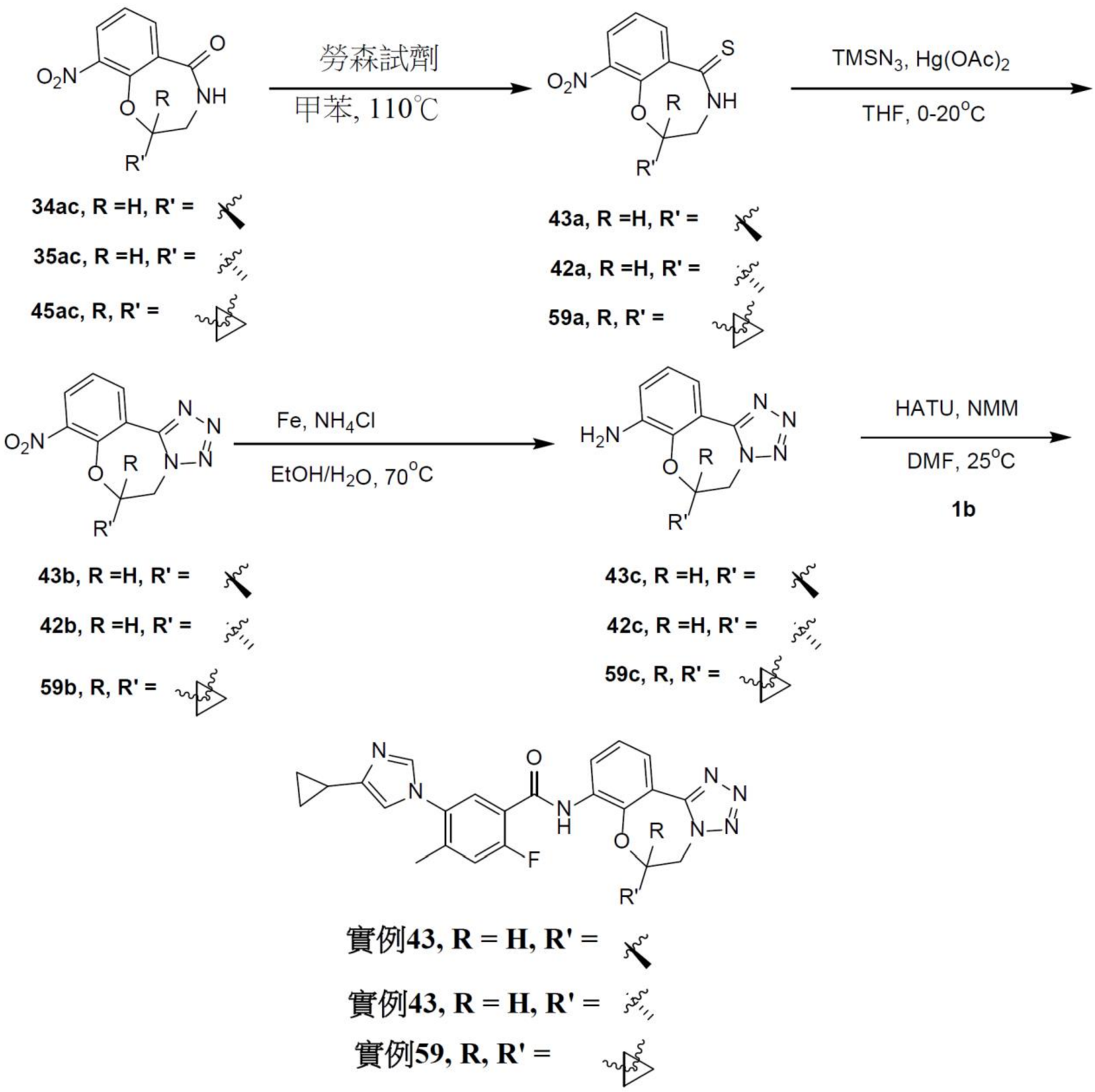
【0465】 (R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(46d)： $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{13}N_3O$)之MS質量計算必須*m/z* 216.1，LCMS實驗值*m/z* 216.1。

【0466】 (S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(47d)： $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{13}N_3O$)之MS質量計算必須*m/z* 216.1，LCMS實驗值

m/z 216.1。

實例S27

【0467】根據下方提供之流程合成(S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例42**)、(R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例43**)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(**實例59**)。



通用程序：

【0468】 (a)之合成. 在25℃向**ac** (0.73 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加劳森試劑(0.6當量)，隨後將其加熱至110℃且攪拌2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)顯示起始物質耗盡，且偵測到具有較低極性的主要斑點。將反應混合物濃縮，隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物，藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)對其進行純化，得到化合物**a**。

【0469】 (b)之合成. 在0℃向**a** (0.52 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加$Hg(OAc)_2$ (2當量)及$TMSN_3$ (7當量)。隨後使混合物升温至25℃並攪拌2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)顯示起始物質耗盡，且偵測到具有較低極性的主要斑點。LCMS顯示具有所需MS的主峰。將反應混合物真空濃縮，且隨後用水稀釋，用EtOAc萃取，收集有機相且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**b** (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0470】 (c)之合成. 在25℃向**b** (0.46 mmol)於EtOH/H_2O (10 mL/2 mL)中之溶液中添加Fe (5當量)及NH_4Cl (10當量)，隨後將其加熱至70℃且攪拌混合物2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)顯示起始物質耗盡且偵測到主要斑點。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOH沖洗，濃縮濾液。用DCM稀釋殘餘物並過濾，濃縮濾液且藉由製備型TLC (SiO_2，二氯甲烷:甲醇=10:1)純化，得到**c**。

【0471】 (S)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并-[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例42)之合成. 在N_2下在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**)

(35.94 mg，138.10 μmol，1.2當量)及HATU (65.64 mg，172.63 μmol，1.5當量)以及NMM (46.56 mg，460.35 μmol，50.61 μL，4當量)於DMF (5 mL)中之混合物中添加(6S)-6-甲基-5,6-二氫四唑并[1,5-d][1,4]苯并噁氮呼-8-胺(**42c**) (25 mg，115.09 μmol，1當量)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示偵測到所需MS。將反應混合物傾入水(5 mL)中，且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例42**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 460.2，LCMS實驗值m/z 460.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.49 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 1.2, 14.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H)。

【0472】 (R)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例43)之合成. 在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (26.96 mg，103.58 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (52.51 mg，138.10 μmol)及NMM (34.92 mg，345.26 μmol，37.96 μL)。隨後添加(R)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**43c**) (0.015 g，69.05 μmol)，且攪拌混合物24小時。將反應混合物真空濃縮，隨後用水(5 mL)稀釋，用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10

mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1，產物R_f=0.50)純化殘餘物，得到**實例43**。$[M+1]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 460.2 LCMS實驗值m/z 460.2；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.48 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (t, *J* =8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 1.2, 14.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.5, 14.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。

【0473】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(實例59)之合成. 在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (13.80 mg，53.01 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (27.49 mg，72.29 μmol)及NMM (19.50 mg，192.77 μmol，21.19 μL)，隨後添加5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-胺(**59c**) (11 mg，48.19 μmol)且攪拌混合物18小時。濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (鹼性條件，管柱：Kromasil 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(0.04%NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，10 min)純化殘餘物且凍乾，得到**實例59**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{22}FN_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 472.2，LCMS實驗值m/z 472.1；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ= 9.16 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H),

4.92 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 2H)。

【0474】 **(S)-2-甲基-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-硫酮(42a)**：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_2O_3S$)之MS質量計算必須*m/z* 239.0，LCMS實驗值*m/z* 239.2。

【0475】 **(R)-2-甲基-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-硫酮(43a)**：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_2O_3S$)之MS質量計算必須*m/z* 239.0 LCMS實驗值*m/z* 238.9；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.83 (br s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.10 - 4.77 (m, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 3.7, 6.6, 15.1 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0476】 **9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷]-5(4H)-硫酮(59a)**：$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{10}N_2O_3S$)之MS質量計算必須*m/z* 251.0，LCMS實驗值*m/z* 251.0；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.72 (br s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H)。

【0477】 **(S)-6-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(42b)**：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_9N_5O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 248.1，LCMS實驗值*m/z* 248.3。

【0478】 **(R)-6-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(43b)**：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_9N_5O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 248.1 LCMS實驗值*m/z* 247.9；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.85 - 8.74 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 1.5,

14.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.5, 14.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0479】 8-硝基-5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷] (59b)：$[M+1]^+$ ($C_{11}H_9N_5O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 260.1，LCMS實驗值*m/z* 260.0；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.02 - 8.66 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 2H)。

【0480】 (S)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺 (42c)：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{11}N_5O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 218.1，LCMS實驗值*m/z* 218.3；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.89 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 1.1, 14.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.00 (br s, 2H), 1.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

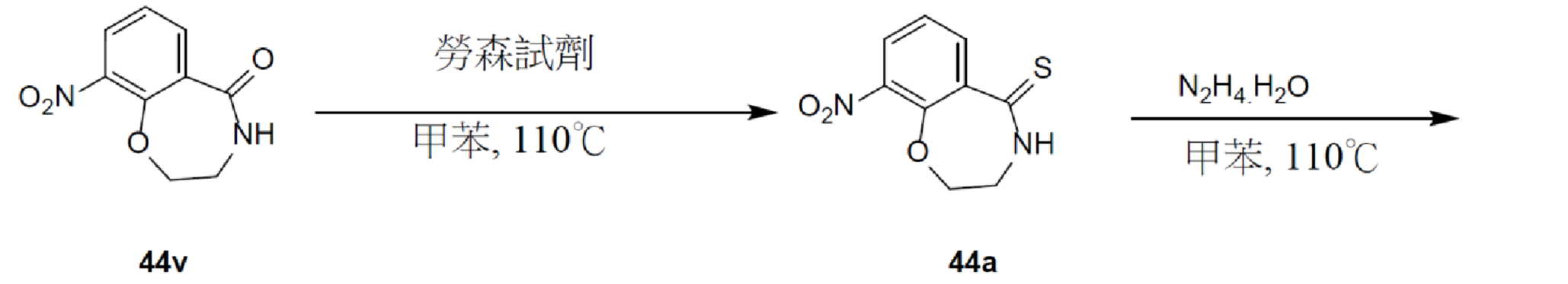
【0481】 (R)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(43c)：$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{11}N_5O$)之MS質量計算必須m/z 218.1 LCMS實驗值m/z 218.0；1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.94 (dd, *J* = 1.5, 14.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 9.3, 14.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0482】 5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-胺(59c)：$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{11}N_5O$)之MS質量計算必須*m/z* 230.1，LCMS實驗值*m/z* 230.0；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.96 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 4.83 (s,

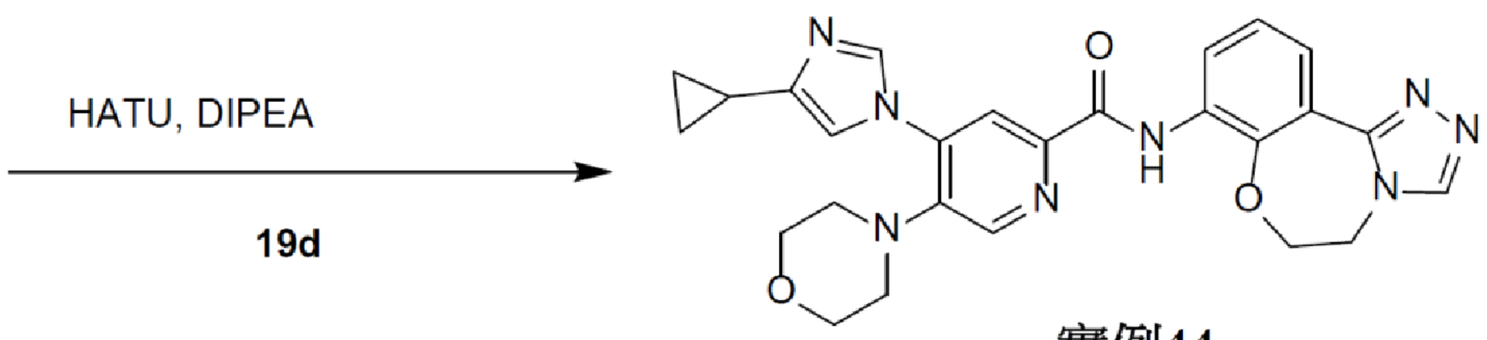
2H), 3.81 (br s, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H)。

實例S28

【0483】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(**實例44**)。



44v **44a** **44b** **44c** **44d**



實例44

【0484】**9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-硫酮(44a).** 向9-硝基-3,4-二氫-苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-酮**(44v)** (65 mg，312.24 μmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加勞森試劑(88.40 mg，218.57 μmol)。在110℃攪拌混合物2 h。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1:1，R_f = 0.75)顯示反應完成。真空濃縮混合物。藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1:1，R_f = 0.75)純化殘餘物，得到**44a**。$[M+1]^+$ ($C_9H_8N_2O_3S$)之MS質量計算必須m/z 225.2，LCMS實驗值m/z 224.9。

【0485】 **(Z)-5-亞肼基-9-硝基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼(44b).** 向9-硝基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁氮呼-5-硫酮**(44a)** (50 mg，222.98 μmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加$N_2H_4.H_2O$ (111.62 mg，2.23 mmol)。在100℃攪拌混合物12 h。LCMS顯示反應完成。真空濃縮混合物，得到**44b** (粗物質)，其不經任何純化。$[M+1]^+$ ($C_9H_{10}N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 223.2，LCMS實驗值m/z 223.0。

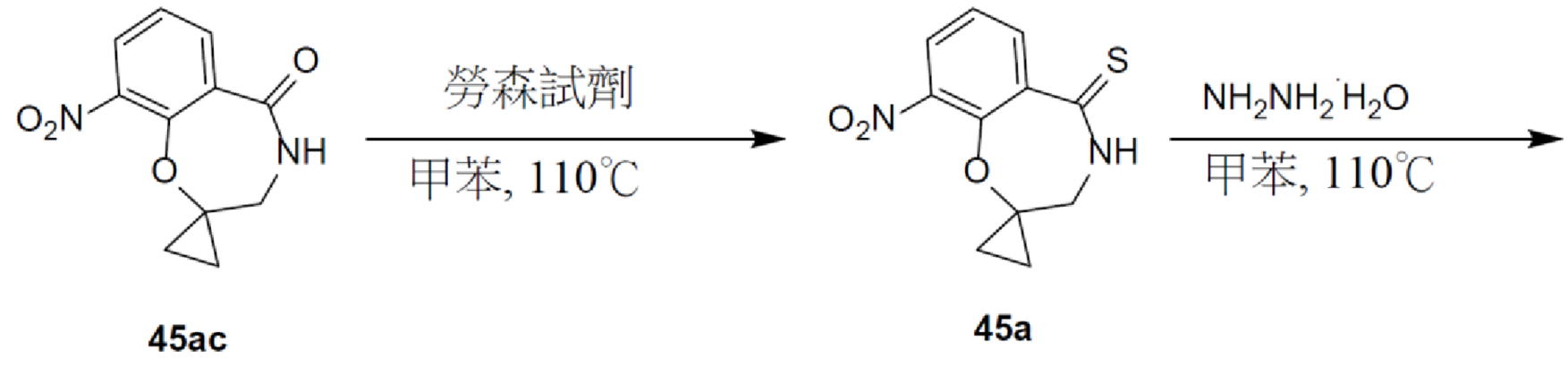
【0486】 **8-硝基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼(44c).** 將(Z)-5-亞肼基-9-硝基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼**(44b)** (50 mg，225.02 μmol)於甲酸(2 mL)中之溶液在100℃攪拌12 h。LCMS顯示反應完成。真空濃縮混合物。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1；R_f=0.8)純化粗產物，得到**44c**。$[M+1]^+$ ($C_{10}H_8N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 233.2，LCMS實驗值m/z 233.0。

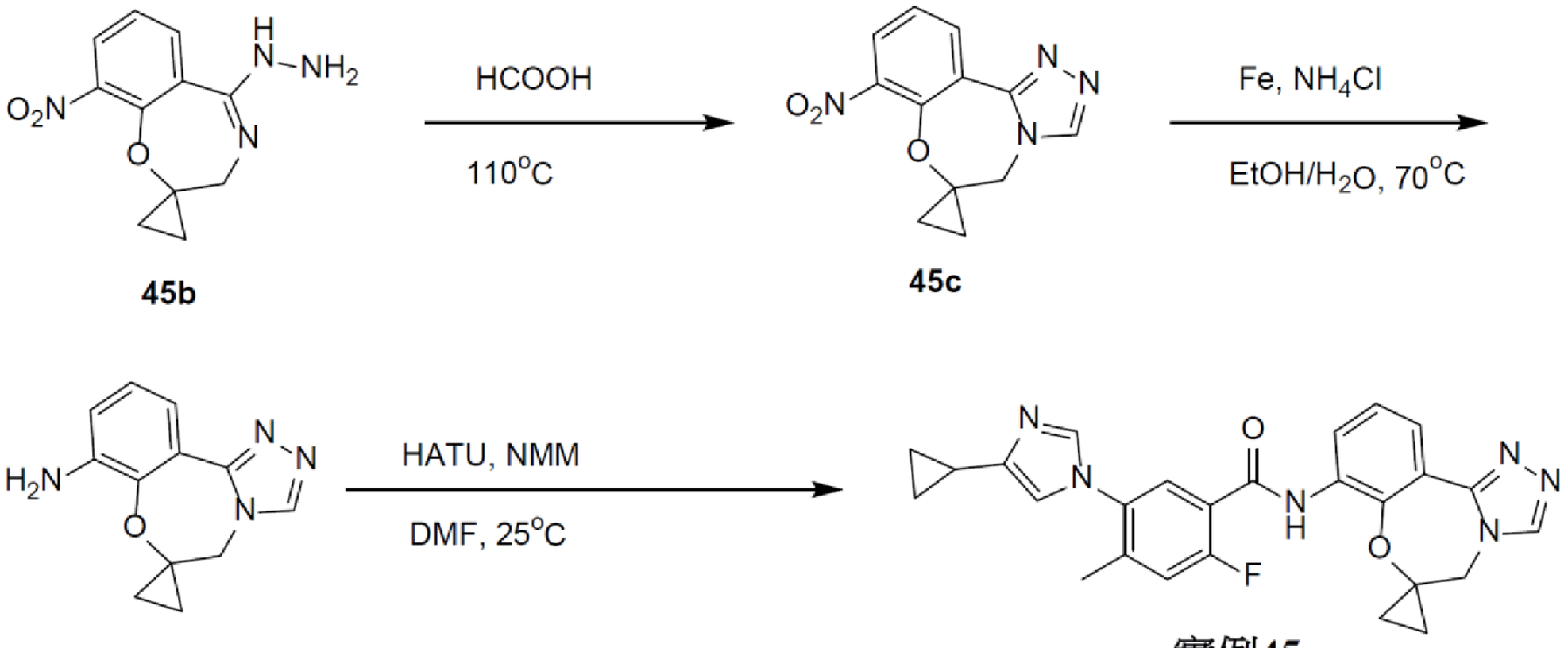
【0487】 **5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(44d).** 向8-硝基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(44c)** (40 mg，172.27 μmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加Fe (48.10 mg，861.34 μmol)、NH_4Cl (92.15 mg，1.72 mmol)及H_2O (0.5 mL)。在70℃攪拌混合物2 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(1 mL)中且用乙酸乙酯(2 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(1 mL×1)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1，R_f = 0.25)純化殘餘物，得到**44d**。$[M+1]^+$ ($C_{10}H_{10}N_4O$)之MS質量計算必須m/z 203.2，LCMS實驗值m/z 203.0。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.22 (s, 1 H) 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 4.48 (s, 2 H)。

【0488】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(N-嗎啉基)吡啶甲醯胺(實例44)之合成.** 向**19d** (15.54 mg，49.45 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIEA (12.78 mg，98.91 μmol)、HATU (22.56 mg，59.34 μmol)及5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(44d) (10 mg，49.45 μmol)。在25℃攪拌混合物12 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(2 mL)中。用乙酸乙酯(1 mL×2)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(1 mL×1)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (甲醇:二氯甲烷 = 10:1，R_f = 0.5)純化粗產物，得到**實例44**。 $[M+1]^+$ ($C_{26}H_{26}N_8O3$)之MS質量計算必須m/z 499.5，LCMS實驗值m/z 499.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.97 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 3.98 - 4.03 (m, 2 H) 3.89 (s, 6 H) 2.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H) 1.96 (s, 2 H)。

實例S29

【0489】 根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(**實例45**)。





【0490】 9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷]-5(4H)-硫酮(45a). 在N_2下在25℃向9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷]-5(4H)-酮**(45ac)** (130 mg，555.06 μmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加勞森試劑(157.15 mg，388.54 μmol)。將混合物加熱至110℃且攪拌20小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)顯示起始物質耗盡，且偵測到具有較低極性(R_f =0.56)的主要斑點。將反應混合物真空濃縮，隨後用水(5 mL)稀釋且用DCM (10 mL)萃取。將有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 1:1，R_f =0.56)純化殘餘物，得到**45a**。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{10}N_2O_3S$)之MS質量計算必須 *m/z* 251.0 LCMS實驗值*m/z* 251.1；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.69 (br s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H),

0.80 - 0.65 (m, 2H)。

【0491】 5-肼基-9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷] (45b). 在25℃向9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷]-5(4H)-硫酮**(45a)** (83 mg，331.64 μmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加$NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (332.04 mg，6.63 mmol)。將混合物加熱至110℃且攪拌2小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)顯示起始物質耗盡且偵測到一個主要斑點(R_f =0.02)。濃縮反應混合物，得到**45b** (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{12}N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 249.1 LCMS實驗值*m/z* 248.9。

【0492】 8-硝基-5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷] (45c). 將5-肼基-9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丙烷] **(45b)** (82 mg，330.33 μmol)於HCOOH (2 mL)中之溶液加熱至110℃且攪拌18小時。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)顯示形成兩個主要斑點。真空乾燥反應混合物。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1，產物R_f=0.68)純化殘餘物，得到**45c**。$[M+1]^+$ ($C_{12}H_{10}N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 259.1，LCMS實驗值*m/z* 259.0；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.94 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.03 - 0.88 (m, 2H)。

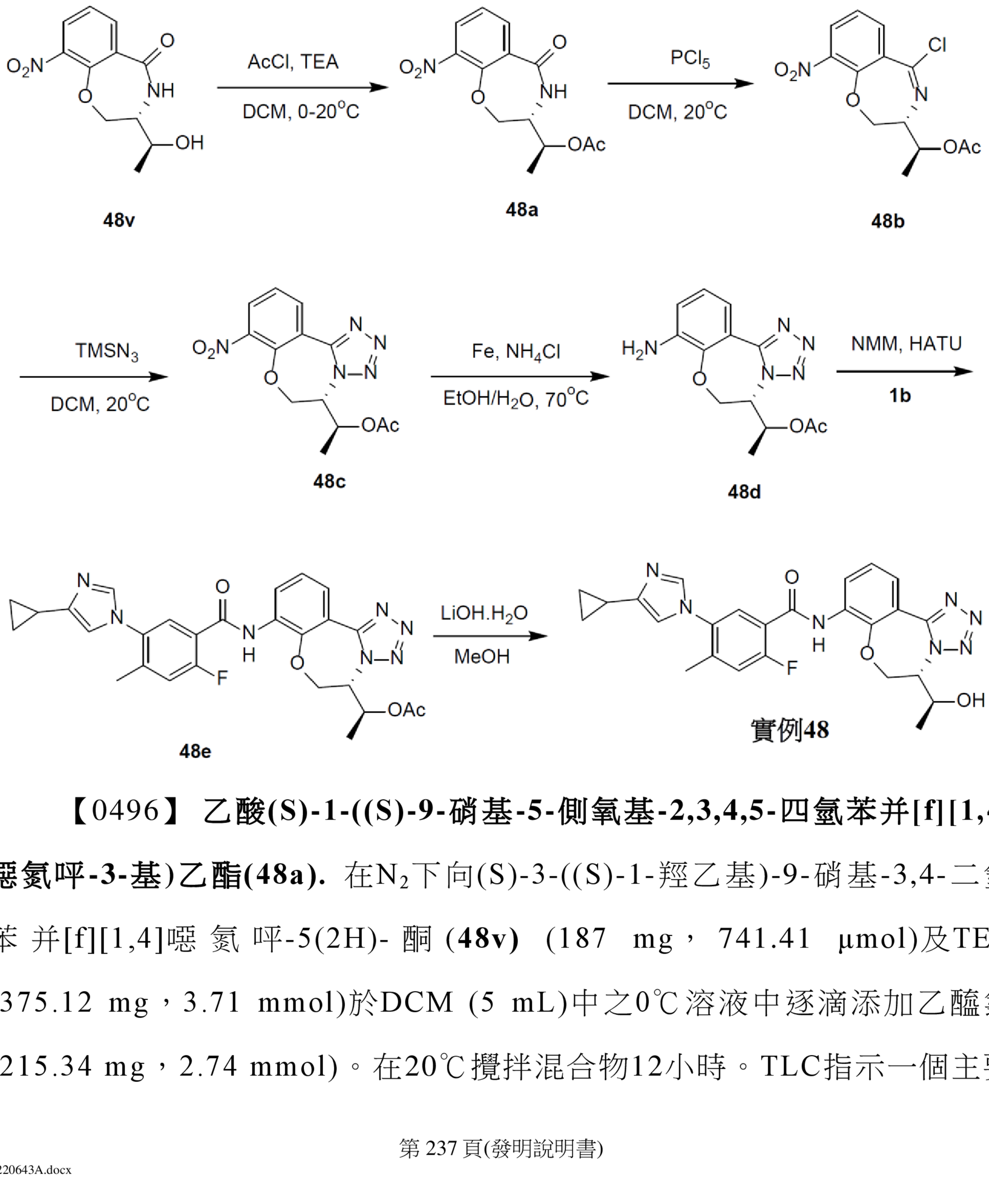
【0493】 5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-胺(45d). 在25℃向8-硝基-5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷] **(45c)** (26 mg，100.68 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (28.11 mg，503.42 μmol)及NH_4Cl (53.86

mg，1.01 mmol)，隨後將混合物加熱至70℃且攪拌3小時。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)顯示起始物質耗盡且偵測到主要斑點。反應混合物用矽藻土墊過濾，用EtOH (10 mL)及EtOAc (10 mL)沖洗該矽藻土墊，且濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1，產物R_f =0.51)純化殘餘物，得到**45d**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H)。

【0494】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-基)苯甲醯胺(實例45)之合成. 在25℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (13.80 mg，53.01 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (27.49 mg，72.29 μmol)及NMM (19.50 mg，192.77 μmol，21.19 μL)，隨後添加5H-螺[苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丙烷]-8-胺(**45d**) (11 mg，48.19 μmol)且攪拌混合物18小時。濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (鹼性條件，管柱：Kromasil 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(0.04%NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，10 min)純化殘餘物且凍乾，得到**實例45**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{23}FN_6O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 471.2，LCMS實驗值*m/z* 471.2；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.17 (br d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 2H)。

實例S30

【0495】 根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-((S)-5-((S)-1-羥乙基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例48**)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-((S)-5-((R)-1-羥乙基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(**實例53**)。



48v **48a** **48b** **48c** **48d** **48e** **實例48**

【0496】 乙酸(S)-1-((S)-9-硝基-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-3-基)乙酯(48a). 在N_2下向(S)-3-((S)-1-羥乙基)-9-硝基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-5(2H)-酮 (**48v**) (187 mg，741.41 μmol)及TEA (375.12 mg，3.71 mmol)於DCM (5 mL)中之0℃溶液中逐滴添加乙醯氯 (215.34 mg，2.74 mmol)。在20℃攪拌混合物12小時。TLC指示一個主要

新斑點。將混合物傾入水(10 mL)中，用DCM (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**48a**。$[M+1]^+$ ($C_{13}H_{14}N_2O_6$)之MS質量計算必須*m/z* 295.1，LCMS實驗值*m/z* 295.1。

【0497】 乙酸(S)-1-((S)-5-氯-9-硝基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-3-基)乙酯(48b). 在20℃向乙酸(S)-1-((S)-9-硝基-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-3-基)乙酯**(48a)** (50 mg，169.92 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加PCl_5 (42.46 mg，203.90 μmol)。在20℃攪拌混合物2小時。TLC (藉由甲醇淬滅，PE:EA = 1:1)指示一個主要新斑點。**48b**之反應混合物直接用於下一步驟。

【0498】 乙酸(S)-1-((S)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(48c). 在20℃向乙酸(S)-1-((S)-5-氯-9-硝基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-3-基)乙酯**(48b)**於DCM (2 mL)中之溶液中添加$TMSN_3$ (78.11 mg，677.95 μmol，89.16 μL)。在20℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。將混合物傾入$NaHCO_3$ (5 mL)中，且隨後向混合物中添加水(10 mL)。用二氯甲烷(20 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**48c**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.91 (dd, *J*=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.48 (quin, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=2.9, 6.5 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.33 (dd, *J*=1.2, 13.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

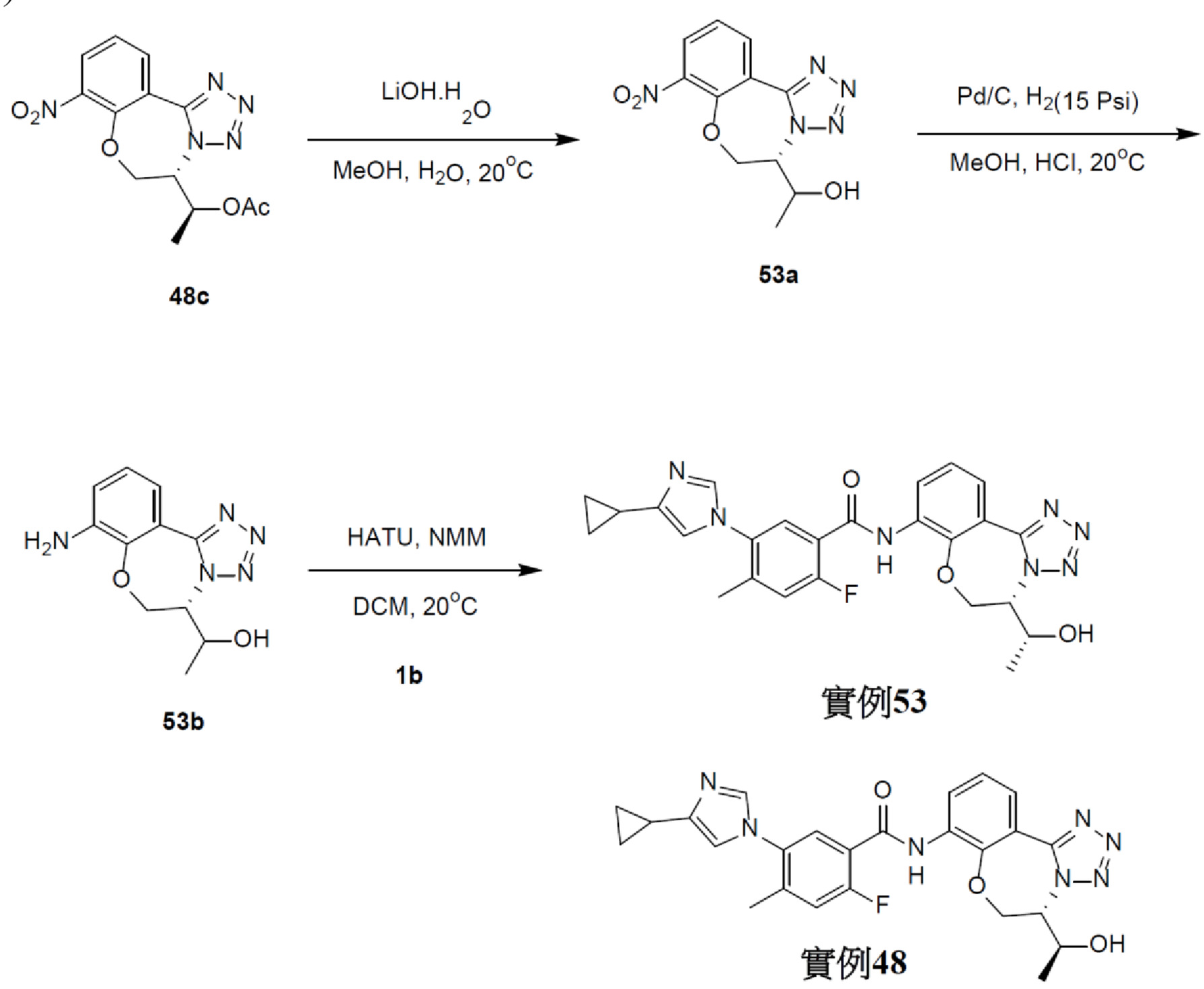
【0499】 乙酸(S)-1-((S)-8-胺基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(48d). 將乙酸(S)-1-((S)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并

[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯**(48c)** (30 mg，93.96 μmol)、Fe (26.24 mg，469.82 μmol)及NH_4Cl (50.26 mg，939.64 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物加熱至70℃後保持3 h。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。懸浮液經由矽藻土墊過濾，用EtOH (10 mL)沖洗該矽藻土墊，且濃縮濾液。將殘餘物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋且用水(10 mL×2)洗滌。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，且濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**48d**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.91 (dd, *J*=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.48 (quin, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=2.9, 6.5 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.33 (dd, *J*=1.2, 13.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

【0500】 乙酸(S)-1-((S)-8-(5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺基)-5,6二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(48e). 向**1b** (14.84 mg，57.04 μmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加NMM (15.73 mg，155.55 μmol，17.10 μL)及HATU (29.57 mg，77.78 μmol)，接著添加乙酸(S)-1-((S)-8-胺基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(**48d**) (15 mg，51.85 μmol)。在40℃攪拌混合物2小時。TLC指示一個主要新斑點。將混合物傾入水(5 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**48e** (粗物質)。

【0501】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-((S)-5-((S)-1-羥乙基)-5,6-二氫苯并-[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例48)之合成. 在N_2下在20℃向乙酸(S)-1-((S)-8-(5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-

基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺基)-5,6二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(**48e**) (40 mg，75.25 μmol)於MeOH (20 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (6.32 mg，150.51 μmol)。在20℃攪拌混合物2小時。TLC指示起始物質耗盡且形成一個新斑點。減壓濃縮混合物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**實例48**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{24}FN_7O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 490.2，LCMS實驗值*m/z* 490.2；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.28 (br d, *J*=15.9 Hz, 1H), 8.62 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.33 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.01 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.24 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.13 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.97 (br d, *J*=13.7 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (br s, 1H), 1.41 (br d, *J*=6.0 Hz, 3H), 0.84 (br d, *J*=6.6 Hz, 2H), 0.77 (br s, 2H)。



【0502】 **1-((S)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙醇(53a).** 在N_2下在20℃向乙酸(S)-1-((S)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙酯(**48c**) (30 mg，93.96 μmol)於MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (7 mg，166.80 μmol)。在20℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示兩個具有所需MS的峰。在30℃減壓濃縮混合物且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮濾液，得到**53a**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.84 - 8.56 (m, 1H), 7.83 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 1H), 5.06 - 4.80 (m, 2H), 4.66 - 4.23 (m, 1H), 4.03 (br d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.00 - 1.92 (m, 2H), 1.68 - 1.16 (m, 3H)。

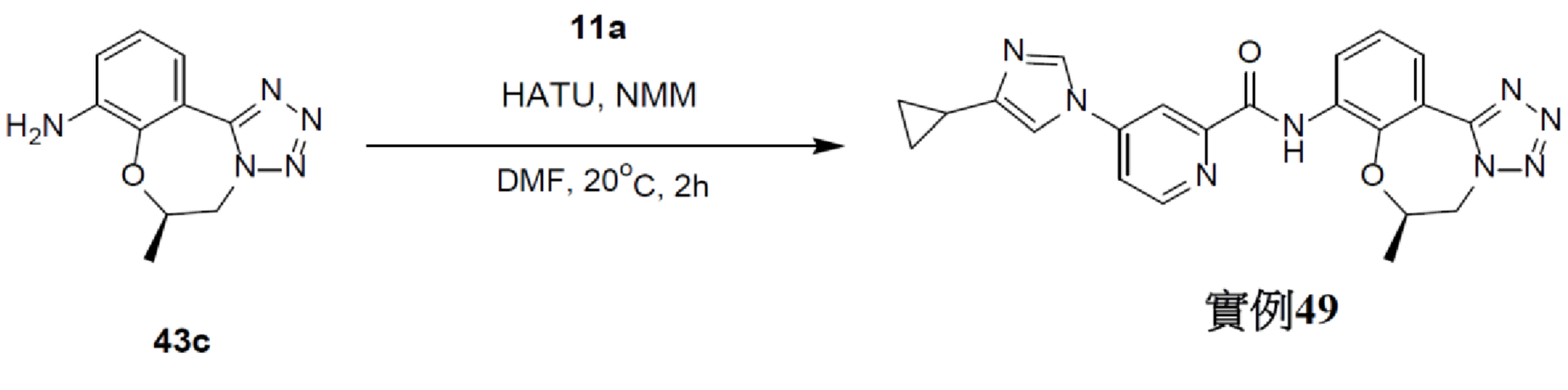
【0503】 **1-((S)-8-胺基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙醇(53b).** 在H_2下在20℃向1-((S)-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-5-基)乙醇(**53a**) (20.00 mg，72.14 μmol，1當量)於MeOH (2 mL)及HCl (0.05 mL)中之溶液中添加Pd/c (10 mg，72.14 μmol，10%純度)。在20℃攪拌混合物1小時。LCMS顯示反應混合物完成。懸浮液經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯(10 mL)沖洗該矽藻土墊，且濃縮濾液。將殘餘物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且用水(10 mL)洗滌。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到**53b**。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{13}N_5O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 248.1，LCMS實驗值*m/z* 248.1。

【0504】 **5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-((S)-5-((R)-1-羥乙基)-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例53)之合成.** 在N_2下在20℃向**1b** (15.52 mg，59.62 μmol)於DMF (2 mL)

中之溶液中添加NMM (16.45 mg，162.59 μmol，17.88 μL)及HATU (30.91 mg，81.29 μmol)。攪拌5 min後，且在N_2下在20℃添加**53b** (13.40 mg，54.20 μmol)。在20℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示反應完成。將混合物傾入水(5 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例53**及**實例48**。**實例53**：$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{24}FN_7O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 490.3，LCMS實驗值*m/z* 490.3；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.41 (br d, *J*=15.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 2H), 4.71 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.66 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H)。

實例S31

【0505】根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例49**)。



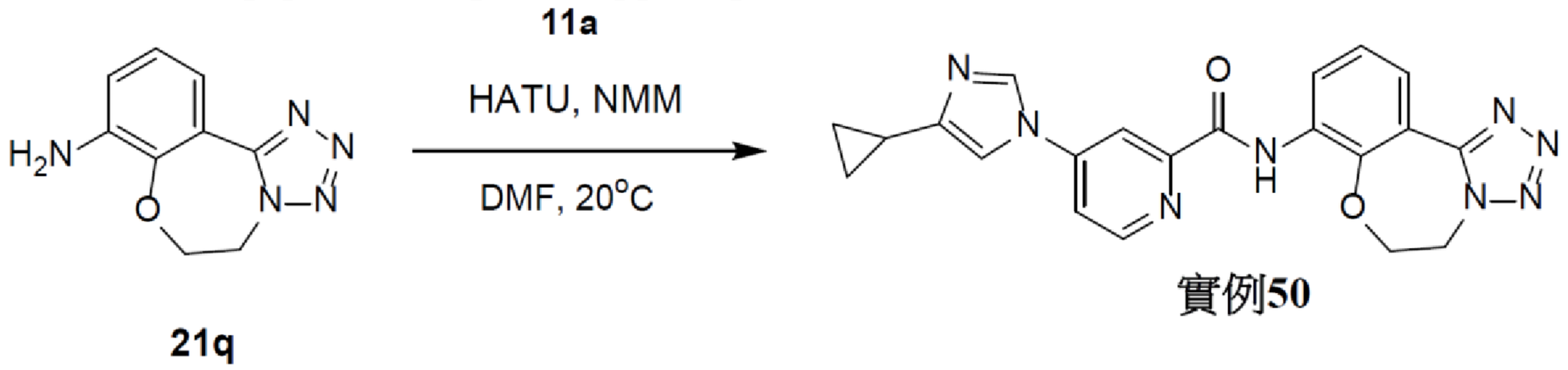
43c **實例49**

【0506】(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例49)之合成. 在N_2下在25℃向**11a** (31.66 mg，138.10 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加NMM (37.25 mg，368.28 μmol)、HATU (70.02 mg，184.14 μmol)及

(R)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**43c**) (20 mg，92.07 μmol)。在25℃攪拌混合物1 h。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(5 mL)中且用DCM (2 mL×2)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(2 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯= 3/1，R_f = 0.5)純化殘餘物，得到**實例49**。$[M+H]^+$ ($C_{22}H_{20}N_8O_2$)之MS質量計算必須m/z 428.2，LCMS實驗值m/z 429.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.90 (s, 1 H) 8.80 (d, *J* = 5.73 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J* = 8.16 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.15 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J* = 5.73 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 5.15 (d, *J* = 13.89 Hz, 1 H) 4.82 (dd, *J* = 14.22, 9.15 Hz, 1 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 1.87 (s, 1 H) 1.69 (d, *J* = 6.17 Hz, 1 H) 1.62 - 1.73 (m, 1 H) 0.84 (d, *J* = 7.72 Hz, 2 H) 0.73 (d, *J* = 2.87 Hz, 2 H)。

實例S32

【0507】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例50**)。

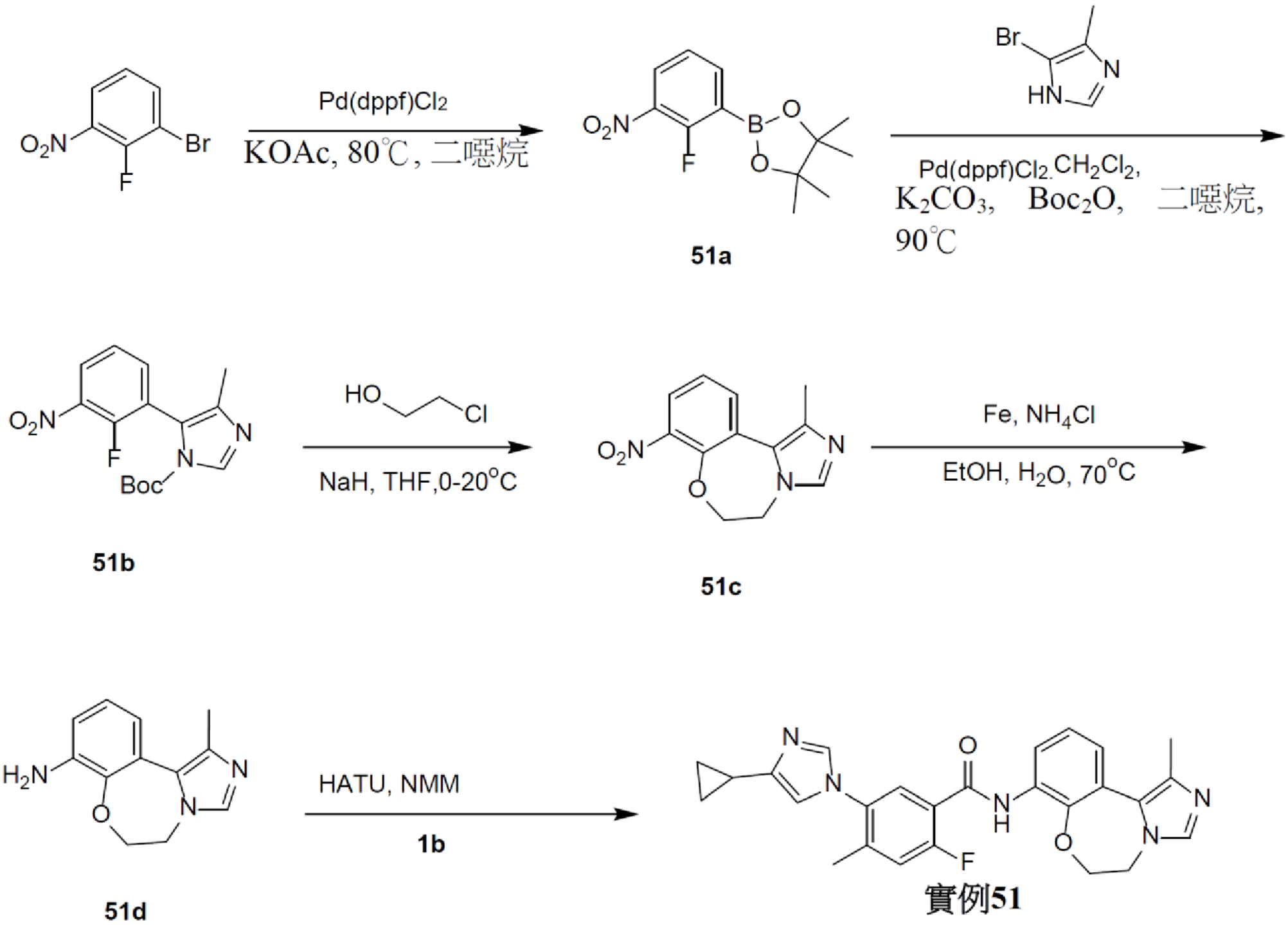


[0508] 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例50)之合成. 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11a**) (33.84 mg，147.64 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NMM (39.82 mg，393.70 μmol)且攪拌5 min。隨後在N_2下在20℃添加HATU (74.85 mg，196.85 μmol)及5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-

d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (20 mg，98.43 μmol)。在20℃攪拌混合物12小時。將混合物傾入水(5 mL)中，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且過濾，並且濃縮濾液。藉由製備型HPLC (TFA條件管柱：Nano-micro Kromasil C 18 100×30 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：20%-40%，10 min)純化殘餘物，得到**實例50**。$[M+1]^+$ ($C_{21}H_{18}N_8O_2$)之MS質量計算必須m/z 415.1，LCMS實驗值m/z 415.1。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.74 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J*=1.2, 8.1 Hz, 1H), 8.09 (td, *J*=3.0, 5.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.81 - 4.76 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)。

實例S33

【0509】 根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(1-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(**實例51**)。



【0510】 2-(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(51a). 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(1.36 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(1.5當量)及KOAc (2當量)，隨後在N_2下添加Pd(dppf)Cl_2 (0.1當量)。在80℃攪拌混合物16小時。將殘餘物傾入冰水(10mL)中且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=15:1至10:1)純化殘餘物，得到2-(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃**(51a)**；^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.47 (br s, 1H), 8.03 - 6.96 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.70 (br s, 2H)。

【0511】 5-(2-氟-3-硝基苯基)-4-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯(51b). 在N_2下在25℃向5-溴-4-甲基-1H-咪唑(200 mg，1.24 mmol)、2-

(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(663.51 mg，2.48 mmol) **(51a)**及Boc_2O (1.08 g，4.97 mmol，1.14 mL)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (101.45 mg，124.22 μmol)及K_2CO_3 (343.37 mg，2.48 mmol)。在110℃攪拌混合物12小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液。將殘餘物用H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL)萃取。有機層用鹽水(8 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH=10:1)純化粗產物，得到5-(2-氟-3-硝基苯基)-4-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯**(51b)**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 3H), 1.66 (s, 9H)。

【0512】 甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(51c). 在N_2下在0℃向5-(2-氟-3-硝基苯基)-4-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯**(51b)** (30 mg，93.37 μmol)及2-氯乙醇(15.04 mg，186.74 μmol，12.53 μL)於THF (2 mL)中之混合物中添加NaH (9.34 mg，233.42 μmol，60%純度)。在25℃攪拌混合物12小時。LC-MS顯示一個具有所需質量的主峰。藉由0℃之飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅反應混合物，且將其傾入水(10 mL)中。隨後用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取混合物，經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，二氯甲烷:甲醇=10:1)純化粗產物，得到1-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(51c)**。$[M+1]^+$ ($C_{12}H_{11}N_3O_3$)之MS質量計算必須m/z 246.1，LCMS實驗值m/z 246.0。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.7 Hz,

2H), 2.41 (s, 3H)。

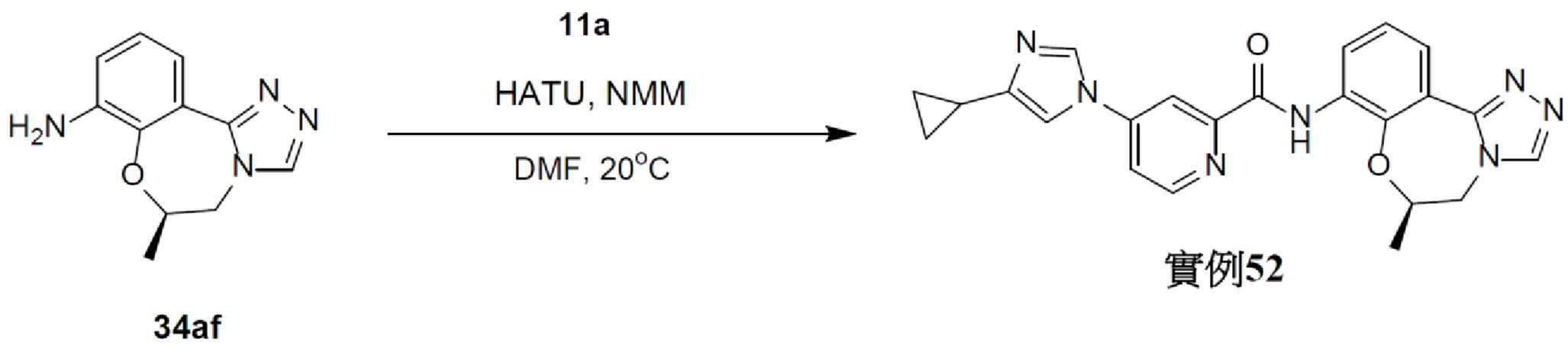
【0513】 甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(51d). 向1-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(51c)** (25 mg，101.94 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加Fe (28.47 mg，509.72 μmol)及NH_4Cl (54.53 mg，1.02 mmol)。在70℃攪拌混合物2小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化粗產物，得到1-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(51d)**；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 3H)。

【0514】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(1-甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)苯甲醯胺(實例51)之合成. 在N_2下向甲基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**51d**) (5 mg，23.23 μmol)及5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (9.07 mg，34.84 μmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加HATU (13.25 mg，34.84 μmol)及NMM (9.40 mg，92.91 μmol，10.22 μL)。在25℃攪拌混合物24小時。LCMS顯示一個具有所需質量的主峰。將反應混合物用H_2O (8 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。在25℃用乙酸乙酯(3 mL)濕磨粗產物且過濾，收集濾餅且真空乾燥，得到**實例51**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 458.1，LCMS實驗值m/z 458.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.38 - 9.29 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22

- 7.15 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H)。

實例S34

【0515】根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例52**)。



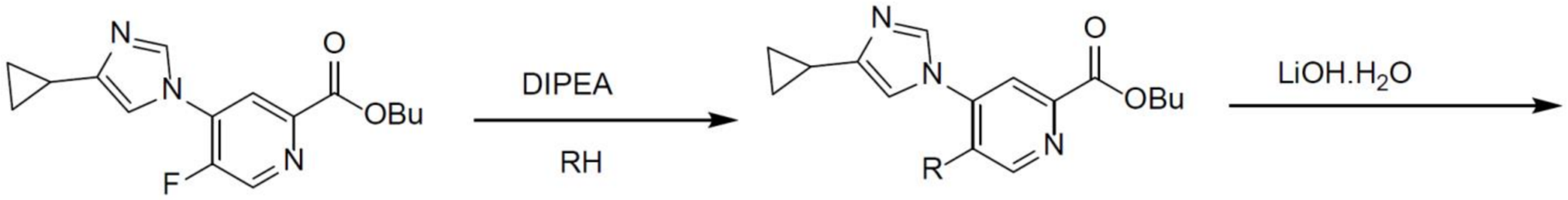
【0516】**(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例52)之合成.** 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**11a**) (7.00 mg，30.52 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (13.72 mg，36.07 μmol)及NMM (5.61 mg，55.49 μmol，6.10 μL)。隨後向混合物中添加(R)-6-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**34af**) (6 mg，27.75 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-micro Kromasil C18 100×30 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：10%-40%，10 min)純化混合物，得到**實例52**。$[M+H]^+$ ($C_{23}H_{21}N_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 428.2，LCMS實驗值m/z 428.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.41 (s, 1 H) 8.88 (d, *J*=5.38 Hz, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 2 H) 8.51 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.19, 1.59 Hz, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 7.25 (t, *J*=1.00 Hz, 1 H)

4.61 - 4.76 (m, 2 H) 4.39 (q, *J*=1.00 Hz, 1 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 1.72 (d, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.07 - 1.20 (m, 2 H) 0.87 - 0.96 (m, 2 H)。

實例S35

【0517】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(**實例54**)、(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例55**)、(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(**實例57**)、5-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例58**)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(二甲胺基)吡啶甲醯胺(**實例60**)、(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(**實例61**)、5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例62**)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(**實例63**)、5-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例64**)、(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例65**)、(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-

8-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例66**)、4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲醯胺(**實例67**)及(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例70**)。



19b

54a, R =

55a, R =

57a, R =

58a, R =

60a, R =

61a, R =

62a, R =

63a, R =

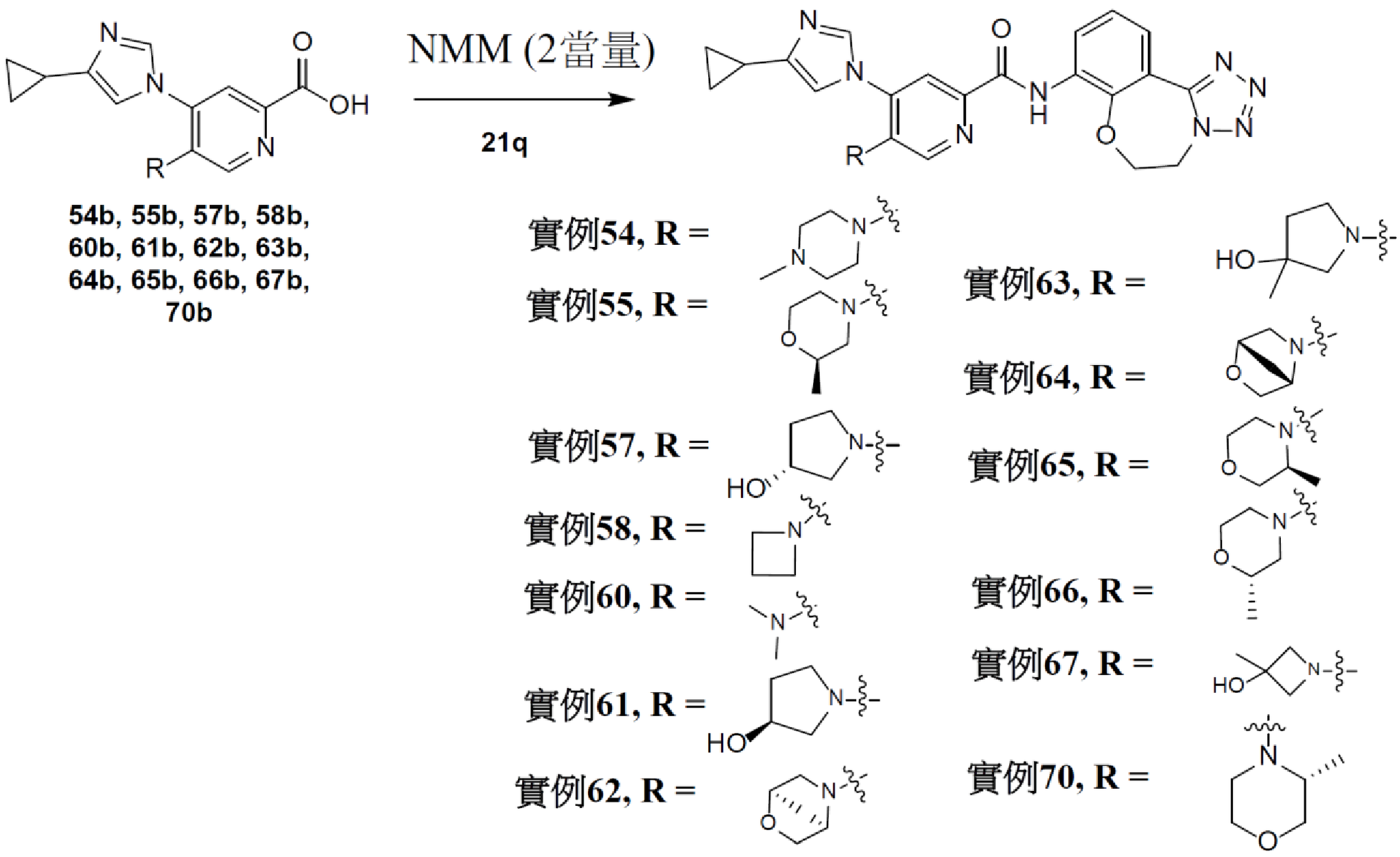
64a, R =

65a, R =

66a, R =

67a, R =

70a, R =



54a、55a、57a、58a、60a、61a、63a、66a及67a之通用程序：

【0518】 在N_2下在25℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)** (100 mg，329.67 μmol)及胺(308.43 mg，3.30 mmol)於CH_3CN (5v)中之混合物中添加DIPEA (127.82 mg，989.02 μmol)。在90℃攪拌混合物12小時。將殘餘物傾入水中且用乙酸乙酯萃取混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到**a**。

62a及64a之通用程序：

【0519】 在密封試管中，將4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)** (100 mg，329.67 μmol)、胺(223.50 mg，1.65 mmol，HCl鹽)及K_2CO_3 (318.94 mg，2.31 mmol)於DMF (5v)中之混合物在100℃攪拌24 h。用EtOAc及H_2O稀釋殘餘物，且分離各相。用EtOAc萃取水相。經合併之有機層用鹽水洗滌，經$NaSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)純化殘餘物，得到**a**。

65a及70a之通用程序：

【0520】 將4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)** (100 mg，329.67 μmol)及胺(500.18 mg，4.95 mmol，15當量)密封於玻璃試管中，且在130℃攪拌14小時。用乙酸乙酯及H_2O稀釋反應混合物且分離各相。用乙酸乙酯萃取水層。經合併之有機層用鹽水洗滌，經$NaSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯=0:1)純化殘餘物，得到**a**。

【0521】 **(b).** 將**a** (0.096 mmol)及$LiOH.H_2O$ (1.1當量)於THF/MeOH/H_2O (0.5 mL/0.5 mL/0.1 mL)中之混合物在20℃攪拌4小時。LCMS顯示反應完成且偵測到一個具有所需m/z的主峰。減壓濃縮混合物，得到鋰鹽**b**，或用0.5 M HCl溶液將混合物調整至pH 5至6且隨後濃縮，得到**b**。

【0522】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(實例54)之合成.** 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶甲酸(**54b**) (50 mg，152.73 μmol)於DMF (3.5 mL)中之溶液中添加NMM (30.90 mg，305.46 μmol)及HATU (87.11 mg，229.09 μmol)。攪拌5 min後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (46.55 mg，229.09 μmol，1.5當量)。在20℃攪拌混合物12小時。將反應混合物傾入水(4 mL)中，過濾混合物，且用H_2O (5 mL×2)洗滌濾餅並收集。真空乾燥固體，得到**實例54**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{28}N_{10}O_2$)之MS質量計算必須m/z 513.3，LCMS實驗值m/z 513.3。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.57 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* =

1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 2H), 4.80 - 4.74 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 11H), 2.90 - 2.83 (m, 4H), 2.39 (br s, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H)。

【0523】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例55)之合成. 向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(**55b**) (64 mg，194.91 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NMM (39.43 mg，389.81 μmol)及HATU (111.16 mg，292.36 μmol)。攪拌5 min後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (59.41 mg，292.36 μmol)。在20℃攪拌混合物4 h。將反應混合物傾入水(4 mL)中，且過濾混合物，並且用H_2O (5 mL×2)洗滌濾餅。收集固體且真空乾燥，得到**實例55**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.3，LCMS實驗值m/z 514.3。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.56 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 2H), 3.79 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 3H), 2.56 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H)。

【0524】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(實例57)之合成. 在N_2下向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡

啶甲酸(**47b**) (33 mg，104.98 μmol，1當量)及HATU (59.88 mg，157.47 μmol，1.5當量)於DMF (2 mL)中之混合物中添加NMM (53.09 mg，524.91 μmol，57.71 μL，5當量)及5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (23.47 mg，115.48 μmol，1.1當量)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示偵測到所需質量。將殘餘物傾入乙酸乙酯(10 mL)中且用水(5 mL×3)洗滌混合物。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。在25℃用MeOH濕磨粗產物30 min且過濾，真空乾燥濾餅，得到(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(**實例57**)。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 500.2，LCMS實驗值m/z 500.1；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.70 (dd, *J*=1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 2H), 5.03 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.89 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H)。

【0525】 5-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例58)之合成. 在N_2下在25℃向5-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**58b**) (25 mg，87.93 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (40.12 mg，105.52 μmol)、NMM (26.68 mg，263.79 μmol)及5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (17.87 mg，87.93 μmol)。在30℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(2 mL)中

且沈澱出固體，並且藉由過濾收集固體。在25℃用MeOH (1 mL)進一步濕磨固體10 min且過濾，真空乾燥固體，得到**實例58**。$[M+H]^+$ ($C_{24}H_{23}N_9O_2$)之MS質量計算必須m/z 469.20，LCMS實驗值m/z 470.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 8.63 (d, *J*=6.84 Hz, 1 H) 8.16 (dd, *J*=8.16, 1.32 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.76 (d, *J*=14.55 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 4.97 - 5.05 (m, 2 H) 4.77 (d, *J*=3.75 Hz, 2 H) 3.75 (t, *J*=7.39 Hz, 2 H) 2.23 (dt, *J*=14.99, 7.50 Hz, 2 H) 1.86 (td, *J*=8.60, 4.19 Hz, 1 H) 0.76 - 0.86 (m, 2 H) 0.65 - 0.73 (m, 2 H)。

【0526】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(二甲胺基)吡啶甲醯胺(實例60)之合成. 在N_2下在30℃向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(二甲胺基)吡啶甲酸(**60b**) (28 mg，102.83 μmol)及5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (20.89 mg，102.83 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中一次性添加全量的HATU (46.92 mg，123.39 μmol)及NMM (31.20 mg，308.48 μmol)。在30℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示反應完成。將殘餘物傾入水(2 mL)中且藉由過濾收集固體，隨後用MeOH (1 mL)濕磨10 min且再次過濾。真空乾燥濾餅，得到**實例60**。$[M+H]^+$ ($C_{23}H_{23}N_9O_2$)之MS質量計算必須m/z 458.5，LCMS實驗值m/z 458.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (s, 1 H) 8.62 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.31 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H) 4.98 - 5.03 (m, 2 H) 4.74 - 4.78 (m, 2 H) 2.64 (s, 6 H) 1.87 (ddd, *J*=13.01, 8.27, 4.96 Hz, 2 H) 0.78 - 0.83 (m, 2 H) 0.67 - 0.72 (m, 2 H)。

【0527】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(實例61)之合成. 在N_2下向(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(**61b**) (39 mg，124.07 μmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加HATU (70.76 mg，186.11 μmol)、NMM (62.75 mg，620.35 μmol，68.20 μL)及5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-胺(**21q**) (27.73 mg，136.48 μmol)。在25℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示起始物質完全消耗且偵測到所需質量。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1，R_F=0.4)指示形成一個新斑點。過濾反應混合物，且在25℃用甲醇(2 mL)濕磨濾餅0.5 h。用甲醇(1 mL×2)洗滌濾餅且真空乾燥固體，得到**實例61**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{25}N_9O_3$) 之MS質量計算必須m/z 499.21，LCMS實驗值m/z 500.3501.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.52 - 10.39 (s, 1H)8.69 - 8.59 (d, 1H) 8.37 - 8.28 (s, 1H) 8.23 - 8.14 (d, 1H)7.81 - 7.71 (s, 2H) 7.36 - 7.29 (t, 1H) 7.26 - 7.21 (s, 1H) 5.07 - 5.00 (m, 2H) 5.00 - 4.96 (m, 1H) 4.82 - 4.75 (m, 2H) 4.31 - 4.25 (s, 1H) 3.24 - 3.15 (m, 2H)2.86 - 2.81 (d, 1H)1.95 - 1.77 (m, 3H) 0.86 - 0.79 (m, 2H) 0.74 - 0.67 (m, 2H)。

【0528】 5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)吡啶甲醯胺(實例62)之合成.向5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(**62b**) (17 mg，52.09 μmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加NMM (10.54 mg，104.18 μmol)及HATU (29.71 mg，78.14 μmol)。攪拌5 min後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯

并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (15.88 mg，78.14 μmol)。在20℃攪拌混合物12小時。將反應混合物傾入水(4 mL)中且過濾混合物。用H_2O (5 mL×2)洗滌濾餅，收集固體且真空乾燥，得到**實例62**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 512.1，LCMS實驗值m/z 512.1。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.65 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H)。

【0529】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)吡啶甲醯胺(實例63)之合成. 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(**63b**) (10 mg，30.45 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NMM (6.16 mg，60.91 μmol)及HATU (17.37 mg，45.68 μmol)。攪拌5 min後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (9.28 mg，45.68 μmol)。在20℃攪拌混合物12小時。將反應混合物傾入水(4 mL)中，過濾混合物，且用H_2O (5 mL×2)洗滌濾餅。收集固體且真空乾燥，得到**實例63**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.1，LCMS實驗值m/z 514.1。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.44 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.01 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.77 (br d, *J*=3.7 Hz,

2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.81 (br dd, *J*=2.8, 8.3 Hz, 2H), 0.69 (br d, *J*=1.8 Hz, 2H)。

【0530】 5-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例64)之合成.向5-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸鋰(**64b**) (25 mg，76.61 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (43.69 mg，114.91 μmol)及NMM (15.50 mg，153.21 μmol，16.84 μL)，隨後向混合物中添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (15.57 mg，76.61 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成，且偵測到一個具有所需m/z (RT = 1.065，m/z 512.3，M+H)的主峰。在攪拌下將混合物逐滴添加至H_2O (3 mL)中。隨後過濾混合物，用H_2O (20 mL)洗滌濾餅且真空乾燥，得到**實例64**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 512.2，LCMS實驗值m/z 512.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.43 (s, 1 H) 8.80 (d, *J* = 6.85 Hz, 1 H) 8.30 - 8.40 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.31 (t, *J* = 8.13 Hz, 1 H) 7.28 - 7.28 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 4.95 - 5.06 (m, 2 H) 4.70 - 4.81 (m, 2 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 4.12 (s, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 3.07 (br d, *J* = 9.29 Hz, 1 H) 2.92 - 2.92 (m, 1 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 0.79 - 0.84 (m, 2 H)。

【0531】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例65)之

合成. 向(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸鋰(**65b**) (35 mg，104.70 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (59.71 mg，157.05 μmol)及NMM (21.18 mg，209.39 μmol，23.02 μL)，隨後向混合物中添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (21.27 mg，104.70 μmol)。在20℃攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成且偵測到一個具有所需MS的主峰。在攪拌下將混合物逐滴添加至H_2O (3 mL)中且過濾混合物。將濾餅用H_2O (20 mL)及MeOH (2 mL)洗滌，隨後真空乾燥，得到**實例65**。$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.2，LCMS實驗值m/z 514.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.56 - 10.69 (m, 1 H) 8.84 (br d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 8.45 - 8.57 (m, 1 H) 8.33 - 8.42 (m, 1 H) 8.12 - 8.26 (m, 2 H) 7.30 - 7.43 (m, 2 H) 4.98 - 5.13 (m, 2 H) 4.80 (br s, 2 H) 3.74 - 4.00 (m, 3 H) 3.52 (br dd, *J*=10.76, 4.89 Hz, 1 H) 3.17 (br d, *J*=6.97 Hz, 2 H) 2.94 (br s, 1 H) 1.91 - 2.04 (m, 1 H) 1.08 (br d, *J*=5.87 Hz, 3 H) 0.94 - 1.03 (m, 2 H) 0.90 (br s, 2 H)。

【0532】 (S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例66)之合成. 向(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(**66b**) (30 mg，89.74 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (46.53 mg，122.37 μmol)及NMM (16.50 mg，163.16 μmol，17.94 μL)。攪拌5分鐘後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (16.58 mg，81.58 μmol)。在20℃攪拌混合物8小時。LCMS顯示起始物質完全耗盡且偵測到一個具有所需質量的主峰。將反應混合物傾入

去離子水(5 mL)中且過濾混合物，並且收集濾餅並真空乾燥。在20℃用去離子水(5 mL)進一步濕磨濾餅5分鐘，隨後過濾，真空乾燥濾餅，得到**實例66**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.5，LCMS實驗值m/z 514.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.59 - 10.52 (m, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (br t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H)。

【0533】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲醯胺(實例67)之合成.** 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲酸(**67b**) (40 mg，124.89 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (64.76 mg，170.31 μmol)、NMM (22.97 mg，227.08 μmol，24.97 μL)。攪拌5分鐘後，在N_2下在20℃添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (23.07 mg，113.54 μmol)。在20℃攪拌混合物6小時。LC-MS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。真空濃縮反應物。藉由製備型HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge 150×25 5 μ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20%-50%，10 min)純化殘餘物，得到**實例67**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{25}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 500.2，LCMS實驗值m/z 500.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.48 - 10.45 (m, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m,

1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 3H), 0.81 (br s, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H)。

【0534】 **(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例70)之合成.** 向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(**70b**) (30 mg，89.74 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (51.18 mg，134.61 μmol)及NMM (18.15 mg，179.48 μmol，19.73 μL)，且隨後添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (18.24 mg，89.74 μmol)。在20℃攪拌混合物4小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (TFA條件：管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100×250 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：28%-43%，10 min)純化粗產物，得到**實例70**；$[M+H]^+$($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.22，MS實驗值m/z 514.2；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.51 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.77 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.28 (br s, 3H), 5.00 (br d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 3.83 (br d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.50 (br dd, *J* = 5.7, 11.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

【0535】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(R)-丁酯(55a)**：^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ = 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 3H), 2.94 - 2.77 (m, 3H), 2.55 (dd, *J* = 10.0, 12.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 3H), 1.47 (qd, *J* = 7.5, 15.0 Hz, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)。

【0536】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(R)-丁酯(57a)**：$[M+1]^+$ ($C_{20}H_{26}N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 371.2，LCMS實驗值*m/z* 371.3。

【0537】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(二甲胺基)吡啶甲酸丁酯(60a)**：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.75 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H) 4.40 (t, *J*=6.84 Hz, 2 H) 2.70 (s, 6 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 1.75 - 1.84 (m, 2 H) 1.42 - 1.52 (m, 2 H) 0.98 (t, *J*=7.39 Hz, 3 H) 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 0.81 - 0.87 (m, 2 H)。

【0538】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(S)-丁酯(61a)**：$[M+1]^+$ ($C_{20}H_{26}N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 370.2，LCMS實驗值m/z 371.3 372.2；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ8.37 - 8.25 (s, 1 H) 7.88 - 7.80 (s, 1 H)7.61 - 7.49 (s, 1 H)6.95 - 6.85 (s, 1 H)4.57 - 4.48 (s, 1 H) 4.42 - 4.30 (s, 2 H) 3.55 - 3.41 (t, 1 H)3.32 - 3.19 (m, 2 H)2.03 - 3.94 (m, 1 H)1.06 - 2.06 (m, 2 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H)1.74 - 1.82 (m, 2 H)1.50 - 1.61 (m, 1 H)1.40 - 1.49 (m, 2 H) 1.22 - 1.36 (m, 2 H)0.94 - 1.01 (m, 3 H)0.88 - 0.93 (m, 2 H)0.79 - 0.85 (m, 2 H)。

【0539】 **5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸丁酯(62a)**：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 1.6, 9.9 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (qd, *J* = 7.5, 15.1 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)。

【0540】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸丁酯(63a)**：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J* = 7.0, 9.8 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 5H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)。

【0541】 **5-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸丁酯(64a)**：$[M+1]^+$ ($C_{21}H_{26}N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 383.2，LCMS實驗值m/z 383.0；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.81 - 6.91 (m, 1 H) 4.52 (s, 1 H) 4.39 (t, *J*=1.00 Hz, 2 H) 4.11 (s, 1 H) 4.12 (s, 1 H) 3.95 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H) 3.83 (dd, *J*=7.94, 1.10 Hz, 1 H) 3.02 (dd, *J*=9.92, 1.54 Hz, 1 H) 2.89 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 1.85 - 2.01 (m, 3 H) 1.72 - 1.83 (m, 2 H) 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 1.39 - 1.53 (m, 2 H) 0.99 (t, *J*=1.00 Hz, 3 H)

0.88 - 0.94 (m, 2 H) 0.78 - 0.84 (m, 2 H)。

【0542】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(S)-丁酯(65a)**：$[M+H]^+$ ($C_{16}H_{18}FN_3O_2$)之MS質量計算必須m/z 385.2，LCMS實驗值m/z 385.1；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.51 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 2 H) 3.69 - 3.88 (m, 3 H) 3.39 - 3.51 (m, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.00 - 3.08 (m, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 1.81 (m, 2 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 1.22 - 1.31 (m, 1 H) 1.19 - 1.26 (m, 1 H) 1.10 - 1.10 (m, 1 H) 0.96 - 1.05 (m, 6 H) 0.91 - 0.95 (m, 1 H) 0.90 - 0.96 (m, 1 H) 0.89 - 0.95 (m, 1 H) 0.79 - 0.88 (m, 2 H)。

【0543】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(S)-丁酯(66a)**：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.47 - 8.44 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 1.7, 11.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 - 0.95 (m, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H)。

【0544】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲酸丁酯(67a)**：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (qd, *J* = 7.5, 15.1 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.81 -

0.76 (m, 2H)。

【0545】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(R)- 丁 酯(70a)：[M+H]$^+$ ($C_{21}H_{28}N_4O_3$) 之MS質 量 計 算 必 須m/z 385.22，MS實驗值m/z 385.2；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 3H), 3.44 (dd, *J* = 5.2, 11.4 Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.84 (ddd, *J* = 2.9, 5.7, 11.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.81 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.47 (sxt, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 6H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.85 - 0.81 (m, 2H)。

【0546】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶甲酸(54b)：[M+1]$^+$ ($C_{17}H_{21}N_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 328.2，LCMS實驗值m/z 328.2。

【0547】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(55b)：[M+1]$^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$) 之MS質 量 計 算 必 須m/z 329.2，LCMS實驗值m/z 329.2。

【0548】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(57b)：[M+1]$^+$ ($C_{16}H_{18}N_4O_3$) 之MS質 量 計 算 必 須*m/z* 315.1，LCMS實驗值*m/z* 315.2；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ7.99 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.19 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.04 (br s, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H)。

【0549】 5-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(58b)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H)

7.58 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 3.50 - 3.63 (m, 1 H) 3.57 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H) 2.15 (quin, *J*=7.33 Hz, 2 H) 1.83 (ddd, *J*=13.45, 8.49, 5.18 Hz, 1 H) 0.75 - 0.82 (m, 2 H) 0.59 - 0.70 (m, 2 H)。

【0550】 **5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸(62b)**：$[M+1]^+$ ($C_{17}H_{18}N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 327.2，LCMS實驗值*m/z* 327.2。

【0551】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(63b)**：$[M+1]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$)之MS質量計算必須*m/z* 329.2，LCMS實驗值*m/z* 329.2。

【0552】 **5-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶甲酸鋰(64b)**：$[M+H]^+$ ($C_{17}H_{17}LiN_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 327.1，LCMS實驗值m/z327.2。

【0553】 **(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸鋰(65b)**：$[M+H]^+$ ($C_{17}H_{19}LiN_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 329.1，LCMS實驗值m/z 329.2。

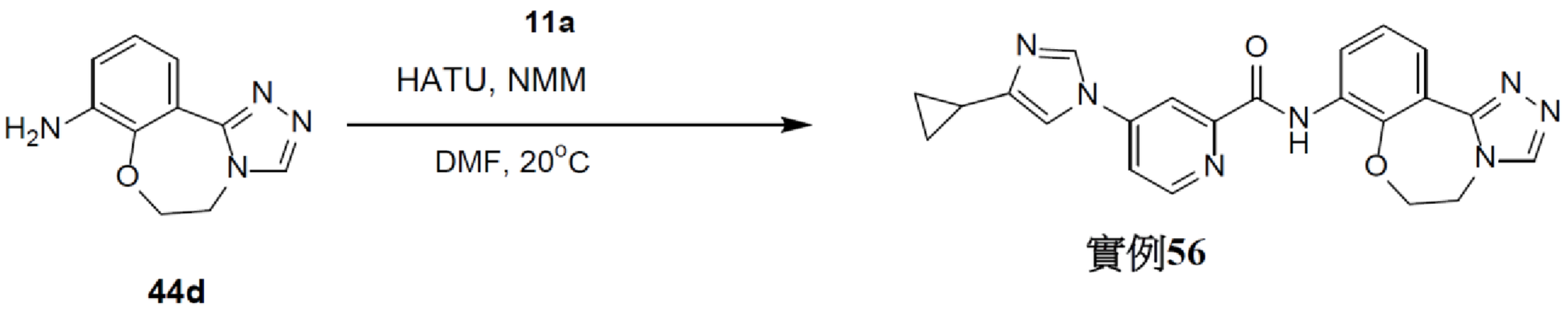
【0554】 **(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(66b)**：$[M+1]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 329.4，LCMS實驗值m/z 329.1。

【0555】 **(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(70b)**：$[M-Li-H]^+$ ($C_{17}H_{20}N_4O_3$)之MS質量計算必須m/z 327.15，MS實驗值m/z 327.0。

實例S36

【0556】 根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-

(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例56**)。



44d

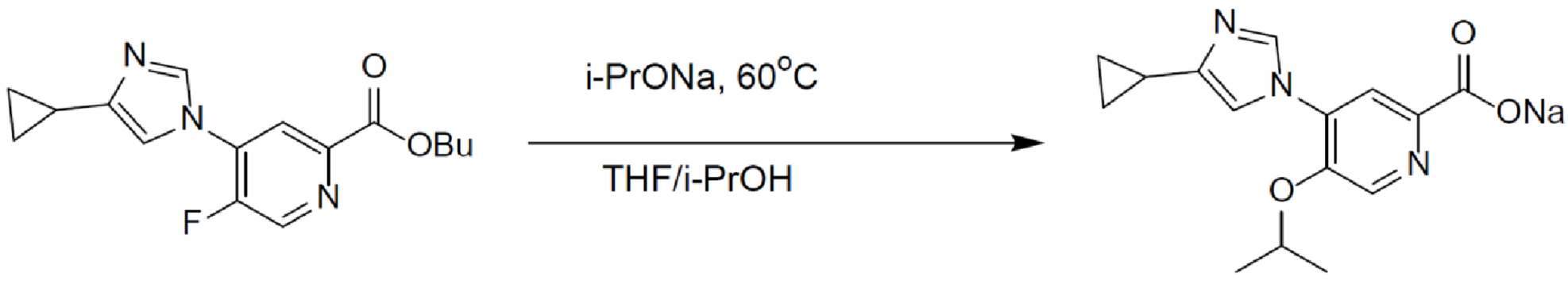
實例56

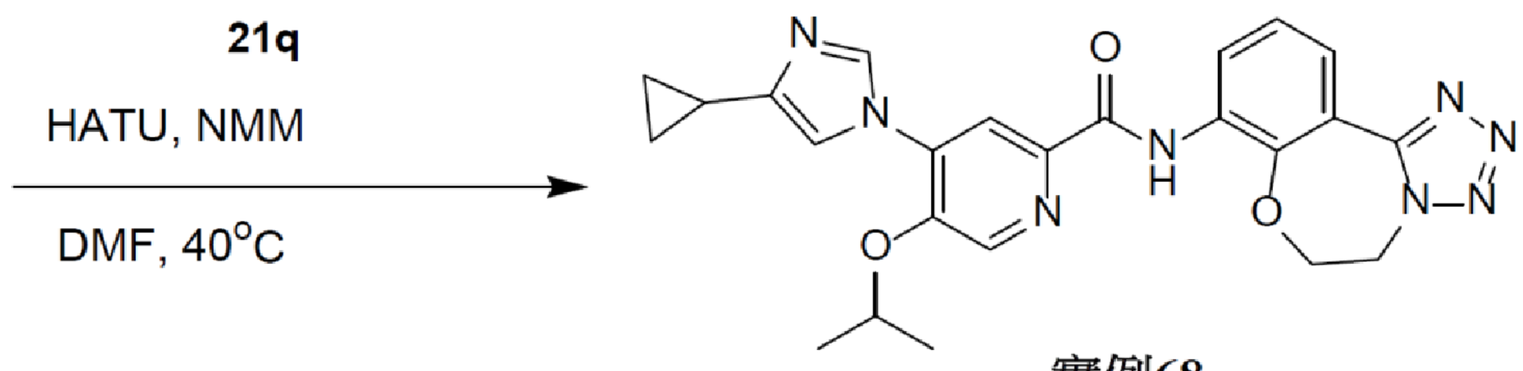
【0557】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例56)之合成. 在25℃向**11a** (23 mg，100.33 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (45.78 mg，120.40 μmol)、NMM (30.45 mg，301.00 μmol)及5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**44d**) (20.29 mg，100.33 μmol)。在25℃攪拌混合物2 h。LCMS顯示反應完成。向混合物中添加H_2O (1 mL)。沈澱出固體且過濾混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Ultimate AQ-C18 150×30 mm×5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%： 15%-45% ，12 min)純化粗產物，得到**實例56**。$[M+H]^+$ ($C_{22}H_{19}N_7O_2$)之MS質量計算必須m/z 414.4，LCMS實驗值m/z 414.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.70 (s, 1 H) 10.66 - 10.74 (m, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 8.84 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.53 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.23 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=5.7, 2.4 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 4.65 (dd, *J*=5.0, 2.8 Hz, 2 H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 1.91 (ddd, *J*=13.2, 8.2, 4.9 Hz, 1 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 0.70 - 0.82 (m, 2 H)。

實例S37

【0558】根據下方提供之流程製備4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-

(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-異丙氧基吡啶甲醯胺(**實例68**)。





實例68

【0559】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基吡啶甲酸鈉(68a).

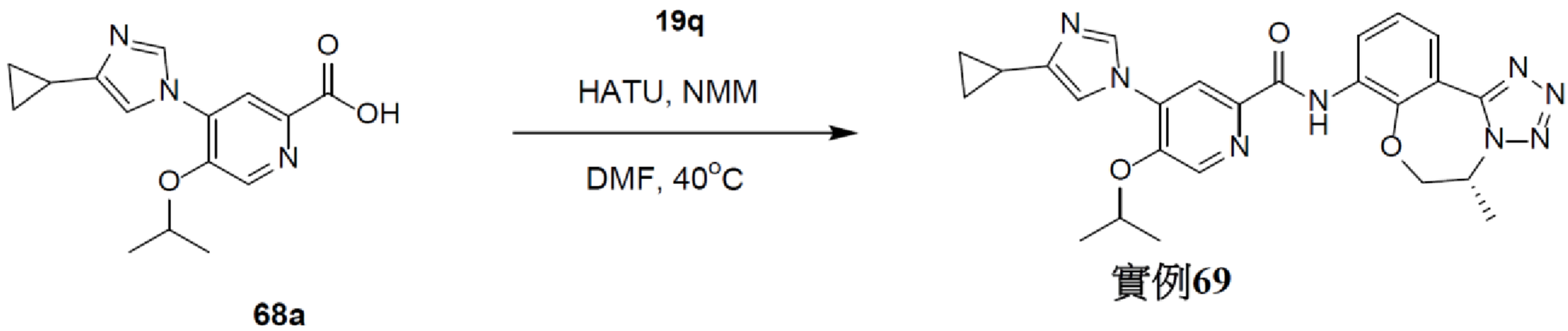
向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟吡啶甲酸丁酯**(19b)** (500 mg，1.65 mmol)於*i*-PrOH (16 mL)中之溶液中添加異丙氧基鈉(0.3 M，24.73 mL)於THF/*i*-PrOH (2:1)中之溶液。在60℃攪拌混合物14小時。LCMS顯示反應完成且偵測到一個具有所需MS的主峰。將反應混合物減壓濃縮且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μ 250 mm ×50 mm；移動相：[水(0.04%HCl)-ACN]；B%： 1%-20% ，20 min)純化，得到**68a**。$[M+H]^+$ ($C_{15}H_{16}NaN_3O_3$)之MS質量計算必須m/z 288.1，LCMS實驗值m/z 287.9。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.38 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 8.79 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 5.11 - 5.23 (m, 1 H) 2.00 - 2.15 (m, 1 H) 1.41 - 1.52 (m, 6 H) 1.09 - 1.23 (m, 2 H) 0.83 - 1.00 (m, 2 H)。

【0560】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并

[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-異丙氧基吡啶甲醯胺(實例68)之合成. 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基吡啶甲酸鈉(**68a**) (45.66 mg，147.64 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (42.10 mg，110.73 μmol)及NMM (29.87 mg，295.28 μmol，32.46 μL)。隨後添加5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**21q**) (15 mg，73.82 μmol)。在40℃攪拌混合物16 h。TLC指示反應完成且形成一個主要斑點。將殘餘物用EtOAc (10 mL)及H_2O (10 mL)稀釋，且隨後用EtOAc (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物，得到4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-異丙氧基吡啶甲醯胺(**實例68**)。$[M+H]^+$ ($C_{24}H_{24}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 473.2，LCMS實驗值m/z 473.1；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.55 (br s, 1 H) 8.81 (dd, *J*=7.95, 1.47 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.36 (dd, *J*=8.13, 1.53 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.13 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H) 5.01 (t, *J*=1.00 Hz, 2 H) 4.83 - 4.91 (m, 1 H) 4.75 (t, *J*=1.00 Hz, 2 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 1.49 (d, *J*=5.99 Hz, 6 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 0.84 - 0.89 (m, 2 H)。

實例S38

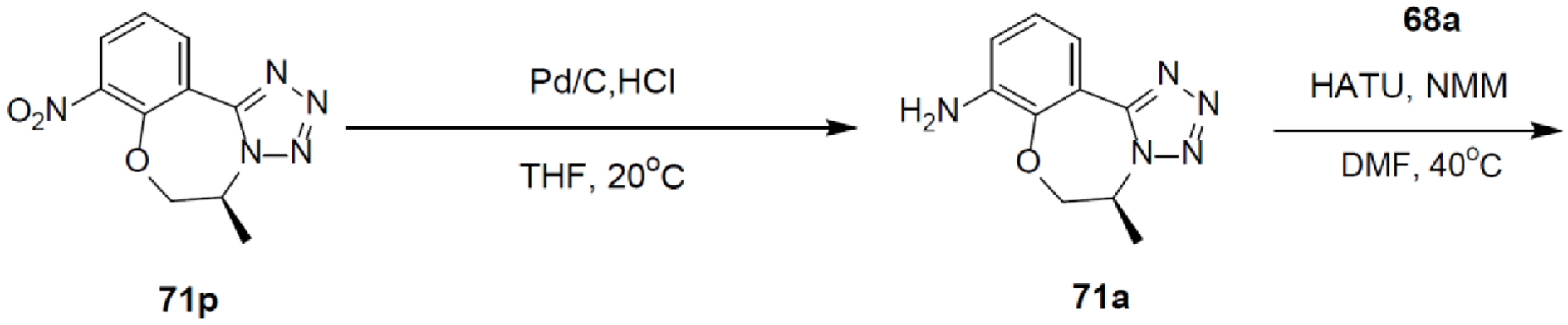
【0561】 根據下方提供之流程合成(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例69**)。



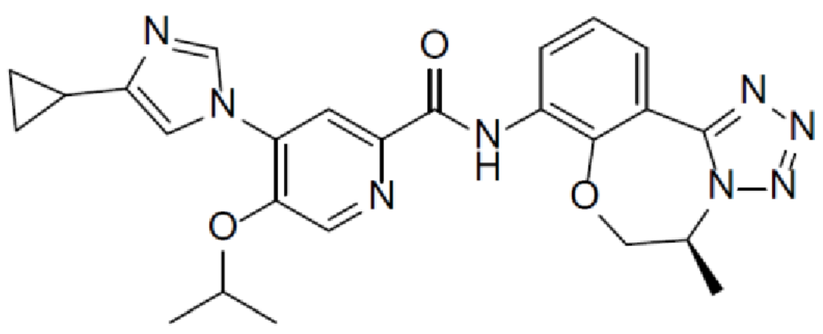
【0562】 (R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例69)之合成. 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基吡啶甲酸鈉(**68a**) (32.30 mg，104.42 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (43.31 mg，113.91 μmol)及NMM (38.40 mg，379.69 μmol，41.74 μL)。隨後添加(R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**19q**) (20.62 mg，94.92 μmol)。在40℃攪拌混合物6 h。TLC指示反應完成且形成一個新斑點。將殘餘物用EtOAc (10 mL)及H_2O (10 mL)稀釋，且隨後用EtOAc (10 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯= 0:1)純化殘餘物，得到(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-吡啶甲醯胺(**實例69**)。$[M+H]^+$ ($C_{25}H_{26}N_8O_3$)之MS質量計算必須m/z 487.2，LCMS實驗值m/z 487.3；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.43 (s, 1 H) 8.80 (d, *J*=6.85 Hz, 1 H) 8.30 - 8.40 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.31 (t, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.28 - 7.28 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 4.95 - 5.06 (m, 2 H) 4.70 - 4.81 (m, 2 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 4.12 (s, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 3.07 (br d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 2.92 - 2.92 (m, 1 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 0.79 - 0.84 (m, 2 H)。

實例S39

【0563】 根據下方提供之流程合成(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例71**)。



71p **71a**



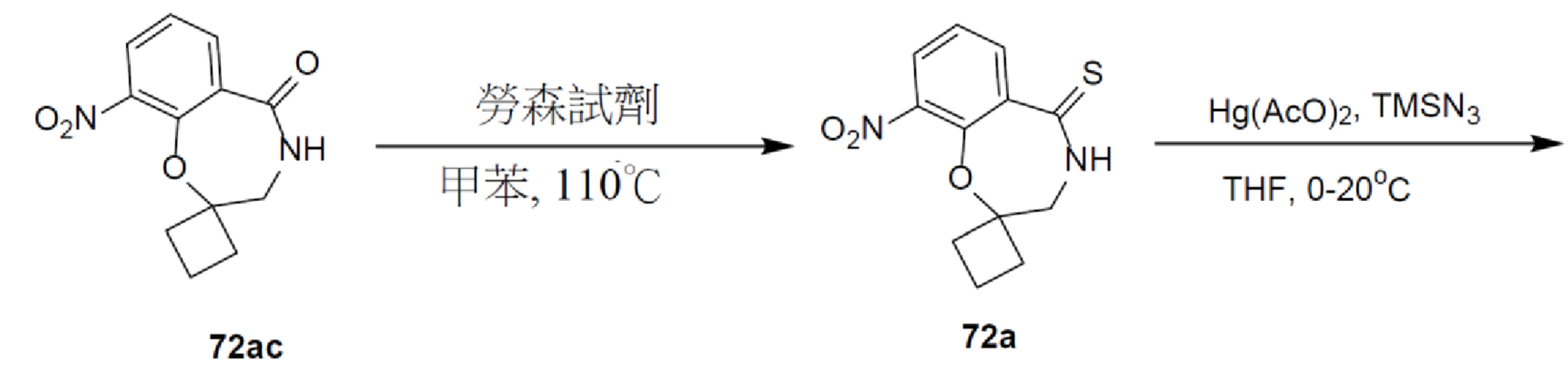
實例71

【0564】 (S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(71a). 將(S)-5-甲基-8-硝基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼**(71p)** (100 mg，404.51 μmol)、Pd/C (499.36 mg，469.24 μmol，10%)及HCl (12 M，3.37 μL)於THF (3 mL)中之混合物脫氣且用H_2淨化3次，且隨後在H_2 (15 psi)下在20℃攪拌混合物6小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需MS的主峰。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到粗產物(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺**(71a)**，其不經進一步純化即直接使用。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{12}N_4O$)之MS質量計算必須m/z 217.2，LCMS實驗值m/z 217.9；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

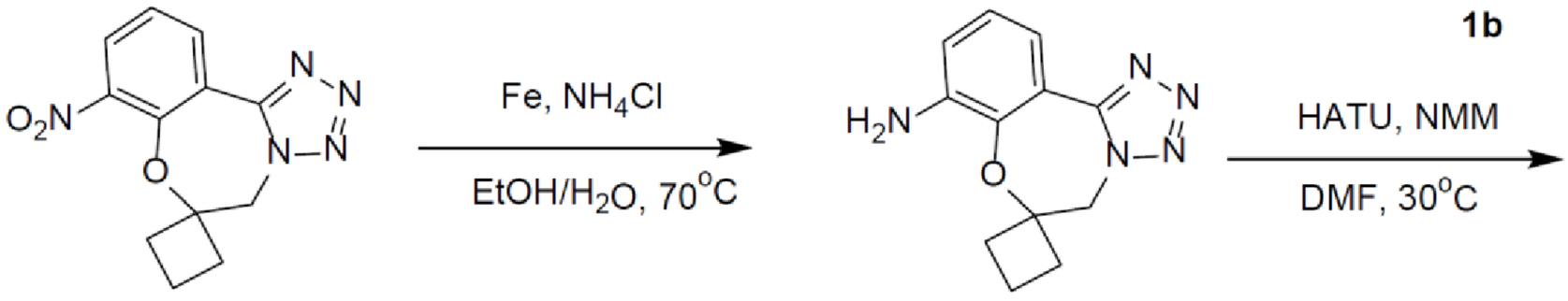
【0565】 **(S)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基-N-(5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例71)之合成.** 向(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**71a**) (13.23 mg，60.90 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (34.74 mg，91.35 μmol)及NMM (24.64 mg，243.60 μmol，26.78 μL)。攪拌5分鐘後，在40℃添加4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基吡啶甲酸(**68a**) (37.67 mg，121.80 μmol)。在40℃攪拌所得混合物6小時。將反應混合物用H_2O (5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL)萃取。有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到**實例71**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.63 - 10.60 (m, 1H), 8.88 - 8.85 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 5.01 - 4.75 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 6H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H)。

實例S40

【0566】 根據下方提供之流程合成5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷]-8-基)苯甲醯胺(**實例72**)。



72ac **72a**



72b **72c** **1b**



實例72

【0567】 9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丁烷]-5(4H)-硫酮(72a). 在N_2下在20℃向9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丁烷]-5(4H)-酮**(72ac)** (380 mg，1.53 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加勞森試劑(371.50 mg，918.49 μmol)。將混合物加熱至110℃且攪拌6小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1，R_f =0.5)顯示起始物質耗盡且偵測到一個具有較低極性的主要斑點。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。真空濃縮反應混合物。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL × 3)萃取，且經合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯：40:1至3:1)純化殘餘物，得到**72a**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.76 (br s, 1H), 8.25 (dd, *J*=1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 3.58 (d,

J=6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.17 (tdd, *J*=2.9, 8.2, 10.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H)。

【0568】 8-硝基-5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷] (72b). 在20℃向9-硝基-3H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-2,1'-環丁烷]-5(4H)-硫酮**(72a)** (100 mg，378.36 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$Hg(OAc)_2$ (144.69 mg，454.03 μmol)及$TMSN_3$ (87.18 mg，756.72 μmol)，且攪拌混合物4小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1，R_f =0.5)顯示起始物質耗盡且偵測到一個主要斑點。向反應混合物中添加飽和$NaHCO_3$溶液。減壓濃縮混合物以移除溶劑。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到8-硝基-5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷] **(72b)**。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.78 (dd, *J*=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.36 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H)。

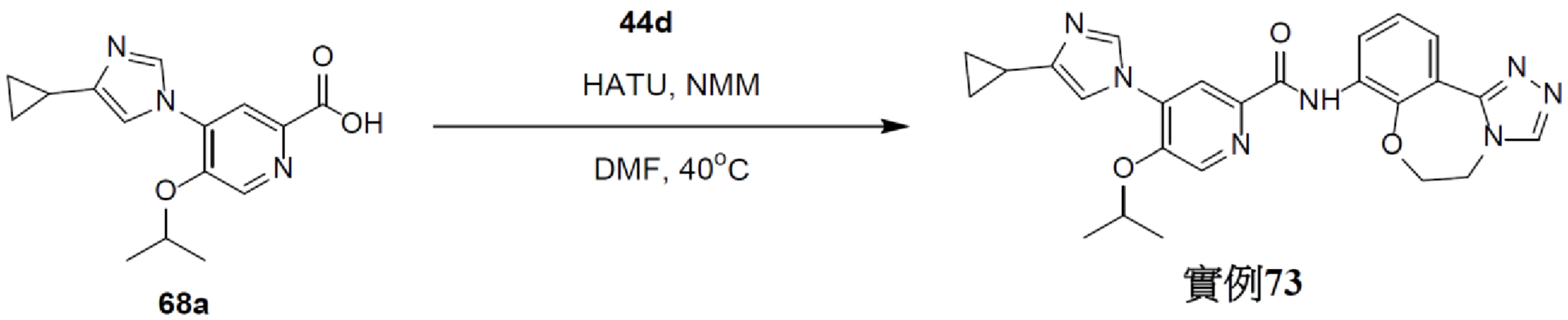
【0569】 5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷]-8-胺(72c). 在20℃向8-硝基-5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷] **(72b)** (20 mg，73.19 μmol)於EtOH (5 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加Fe (20.44 mg，365.97 μmol)及NH_4Cl (39.15 mg，731.94 μmol)。隨後將混合物加熱至70℃且攪拌2小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOH (10 mL)及EtOAc (10 mL)沖洗該矽藻土墊。濃縮濾液且藉由製備型TLC (SiO_2，PE:EtOAc=1:2，R_f=0.4)純化殘餘物，得到5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷]-8-胺**(72c)**。

【0570】 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基-N-(5H-螺[苯并

[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷]-8-基)苯甲醯胺(實例72)之合成. 在30℃向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (23.08 mg，61.66 μmol，TFA)於DMF (4 mL)中之溶液中添加HATU (35.17 mg，92.49 μmol)及NMM (24.95 mg，246.65 μmol，27.12 μL)。隨後添加5H-螺[苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-6,1'-環丁烷]-8-胺(**72c**) (15 mg，61.66 μmol)且攪拌混合物12小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。TLC (DCM:MeOH=10:1，R_f=0.7)指示一個具有較低極性的主要新斑點。濃縮反應混合物。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(3 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (中性條件：管柱：Waters Xbridge 150×25 5 μ；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，7 min)純化殘餘物且凍乾，得到**實例72**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{24}FN_7O_2$)之MS質量計算必須*m/z* 486.20，LCMS實驗值*m/z* 486.3；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =9.54 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)。

實例S41

【0571】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-異丙氧基吡啶甲醯胺(**實例73**)。

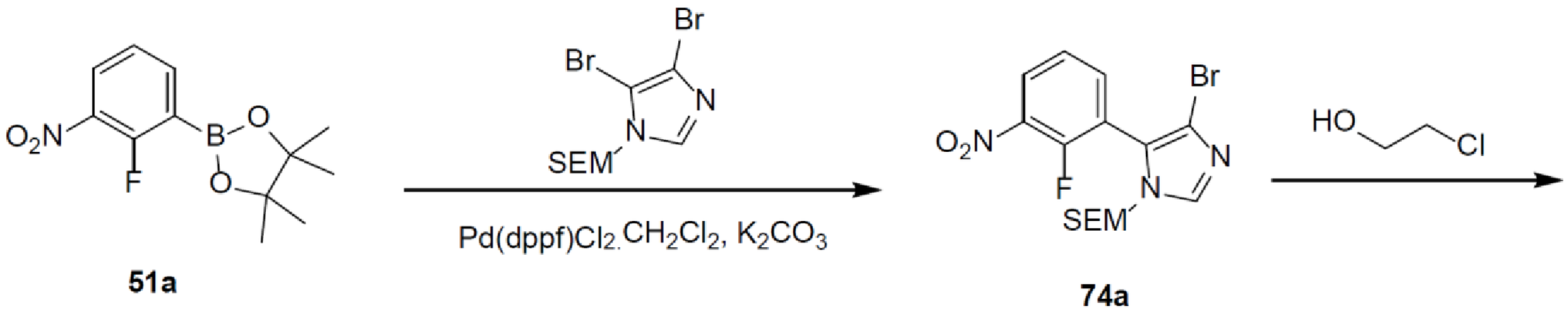


【0572】 **4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-異丙氧基吡啶甲醯胺(實例73)之合成.** 向4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-異丙氧基吡啶甲酸(**68a**) (23.55 mg，76.15 μmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加HATU (39.49 mg，103.85 μmol)及NMM (28.01 mg，276.92 μmol，30.45 μL)。隨後向混合物中添加5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**44d**) (14 mg，69.23 μmol)。在40℃攪拌混合物6小時。LCMS顯示偵測到一個具有所需質量的主峰。將反應混合物用H_2O (5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (中性條件，管柱：Xamide 150×30 mm 5 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，7 min)純化殘餘物，得到**實例73**。$[M+1]^+$ ($C_{25}H_{25}N_7O_3$)之MS質量計算必須m/z 472.5，LCMS實驗值m/z 472.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.52 (s, 1H), 8.70 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 7.05 (m, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 2H), 4.57 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H)。

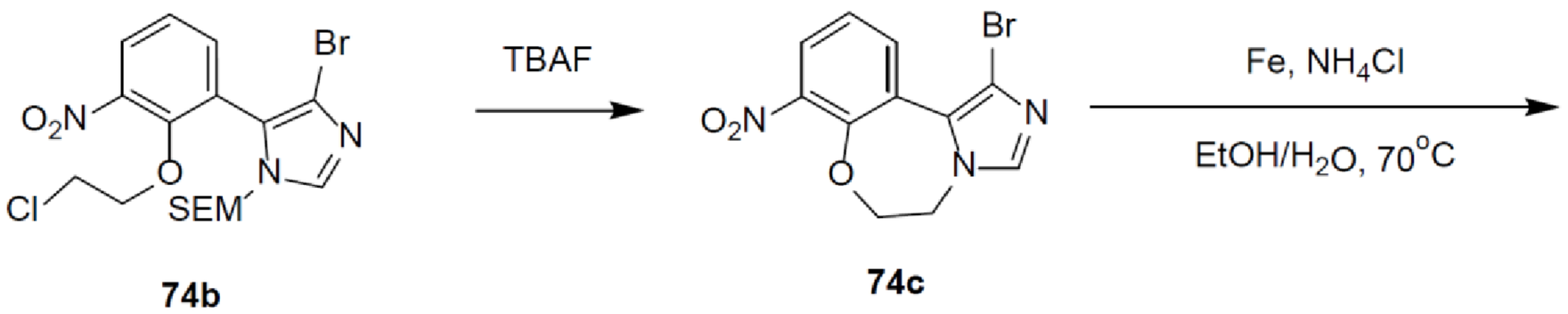
實例S42

【0573】 根據下方提供之流程合成N-(1-溴-5,6-二氫苯并[f]咪唑并

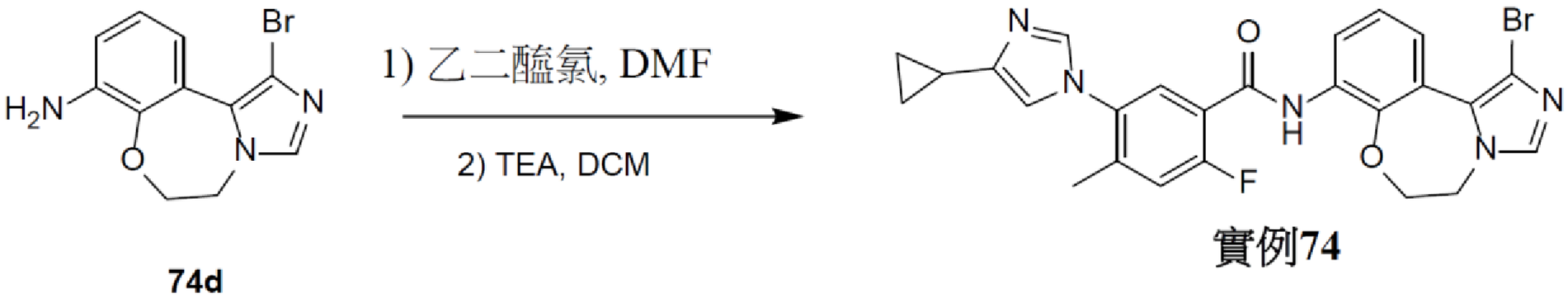
[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(**實例74**)。



51a **74a**



74b **74c**



74d **1b** **實例74**

【0574】 4-溴-5-(2-氟-3-硝基苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(74a). 在N_2下向2-(2-氟-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃**(51a)** (476.94 mg，1.79 mmol)及4,5-二溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(530 mg，1.49 mmol)於二噁烷(12 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (617.06 mg，4.46 mmol)及Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (121.53 mg，148.82 μmol)。在90℃攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物以移除大部分二噁烷，將殘餘物傾入水(10 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL×2)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=50:1至5:1)純化殘餘物，得到**74a**。$[M+1]^+$ ($C_{15}H_{19}BrFN_3O_3Si$)之MS質量計算必須m/z

415.1/417.1，LCMS實驗值m/z 416.1/418.1。

【0575】 4-溴-5-(2-(2-氯乙氧基)-3-硝基苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(74b). 在N_2下向4-溴-5-(2-氟-3-硝基苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑**(74a)** (100 mg，240.20 μmol)及NaH (24.02 mg，600.50 μmol，60%純度)於THF (4 mL)中之混合物中添加4-溴-5-(2-(2-氯乙氧基)-3-硝基苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(29.01 mg，360.30 μmol)。在0℃攪拌混合物30 min，隨後使其升溫至25℃且攪拌2.5 h。LCMS顯示起始物質完全耗盡且偵測到所需質量。藉由添加H_2O (2 mL)而淬滅反應混合物。隨後將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (石油醚：乙酸乙酯=1:1，R_f = 0.6)純化殘餘物，得到**74b**。$[M+1]^+$ ($C_{17}H_{23}BrClN_3O_4Si$)之MS質量計算必須m/z 475.03，LCMS實驗值m/z 476.1 478.1；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.65 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H) 5.30 - 5.17 (m, 2 H) 4.26 - 4.19 (m, 1 H) 3.72 - 3.64 (m, 2 H) 3.53 - 3.46 (m, 1 H) 3.36 - 3.24 (m, 2 H) 0.77 - 0.69 (m, 2 H) -0.08 (s, 9 H)。

【0576】 1-溴-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼(74c). 在N_2下向4-溴-5-(2-(2-氯乙氧基)-3-硝基苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑**(74b)** (100 mg，209.72 μmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加TBAF (1 M，1.26 mL)。在50℃攪拌混合物16小時。將反應混合物傾入水(5 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製

備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到**74c**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 7.89 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J* = 8.33 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.41 - 7.35 (m, 1 H) 4.77 (t, *J* = 5.92 Hz, 2 H) 4.27 (t, *J* = 5.92 Hz, 2 H)。

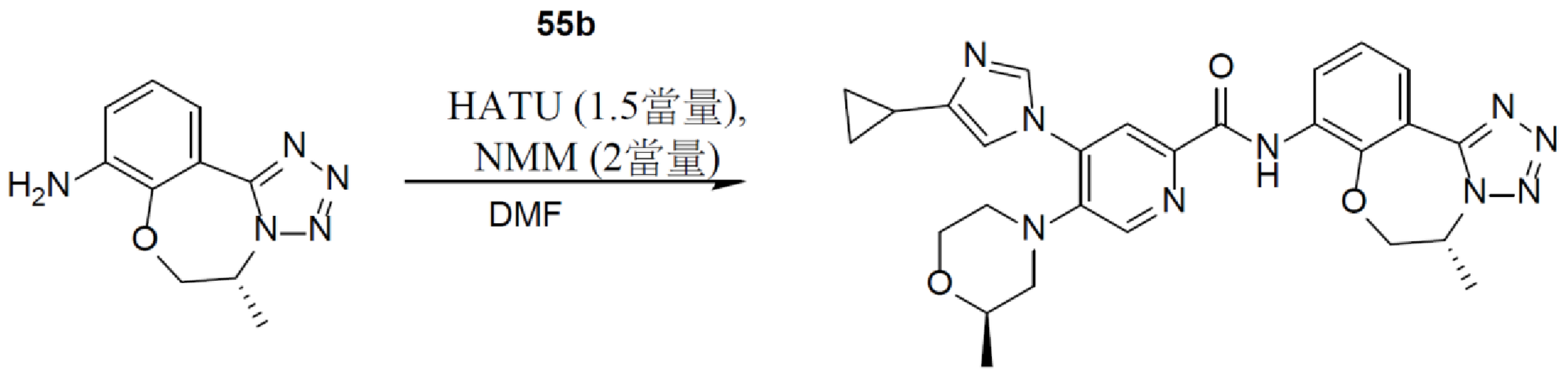
【0577】 1-溴-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(74d). 在N_2下向1-溴-8-硝基-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼**(74c)** (15 mg，48.37 μmol)於EtOH (1 mL)及H_2O (0.2 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (25.87 mg，483.71 μmol)及Fe (13.51 mg，241.85 μmol)。在70℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示所需MS。過濾反應混合物，且將濾液添加至水(2 mL)中並且用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。經合併之有機層用水(5 mL×2)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，二氯甲烷:甲醇= 10:1)純化殘餘物，得到**74d**。$[M+1]^+$ ($C_{11}H_{10}BrN_3O$)之MS質量計算必須m/z 279.00，LCMS實驗值m/z 280.1 282.1。

【0578】 N-(1-溴-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例74)之合成. 在N_2下向5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸(**1b**) (50 mg，192.11 μmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加DMF (1.68 mg，23.05 μmol，1.77 μL)及乙二醯氯(29.26 mg，230.54 μmol，20.18 μL)。在25℃攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物，得到固體。在N_2下向1-溴-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**74d**) (9.5 mg，33.91 μmol，1當量)及TEA (10.30 mg，101.74 μmol，14.16 μL，3當量)於DCM (0.7 mL)中之混合物中逐份添加上文所製備之醯氯(37.81 mg，135.66 μmol，4當

量)。在25℃攪拌混合物4小時。用飽和碳酸氫鈉溶液(2 mL)洗滌反應混合物，用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取水相。經合併之有機層用水(5 mL×2)、鹽水(5 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由製備型TLC(SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例74**。$[M+1]^+$($C_{25}H_{21}BrFN_5O_2$)之MS質量計算必須m/z 521.1/523.1，LCMS實驗值m/z 522.1/524.1 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.29 (br d, *J* = 15.66 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J* = 8.38 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J* = 7.28 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.54 (dd, *J* = 7.83, 1.43 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.30 (t, *J* = 8.05 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J* = 12.13 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 4.66 (t, *J* = 5.73 Hz, 2 H) 4.24 (t, *J* = 5.73 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.95 - 1.88 (m, 1 H) 0.94 - 0.88 (m, 2 H) 0.86 - 0.82 (m, 2 H)。

實例S43

【0579】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-((R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例75**)。



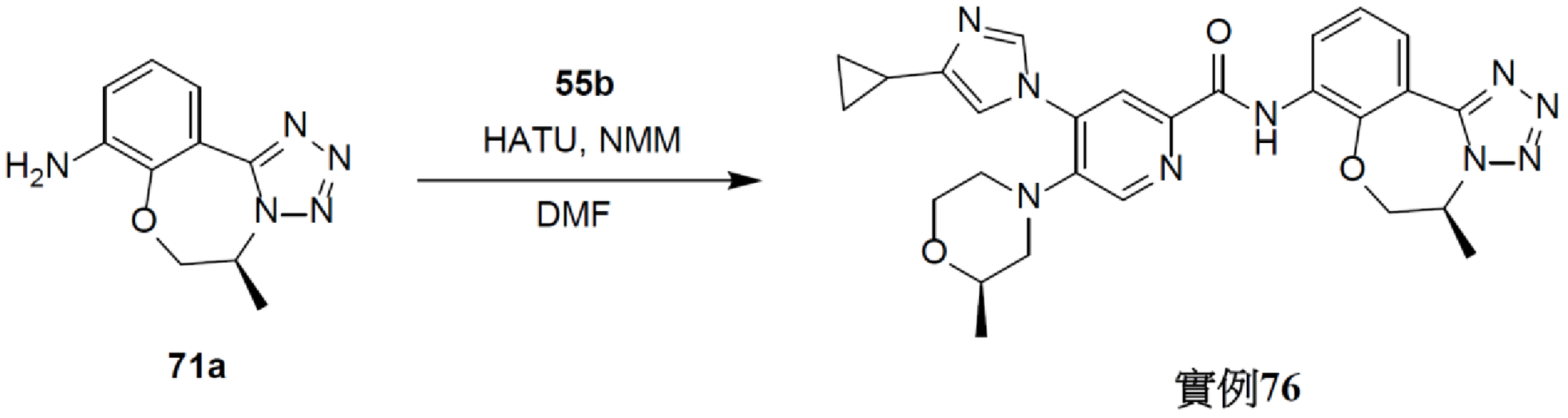
19q **實例75**

【0580】**4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-((R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例75)之合成.** 向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸鋰(**55b**) (36.93 mg，110.48 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添

加HATU (42.01 mg，110.48 μmol)及NMM (18.63 mg，184.14 μmol，20.25 μL)。隨後向混合物中添加(R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**19q**) (20 mg，92.07 μmol)。在40℃攪拌混合物4小時。LCMS顯示一個具有所需MS的主峰。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (TFA條件：管柱：Welch Ultimate AQ-C18 150×30 mm×5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：25%-55%，12 min)對其進行純化，得到**實例75**。$[M+H]^+$ ($C_{27}H_{29}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 528.24，MS實驗值m/z 528.30；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 10.47 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.74 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 4.3, 13.1 Hz, 1H), 4.51 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 5H), 0.93 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2H)。

實例S44

【0581】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-((S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)-5-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(**實例76**)。

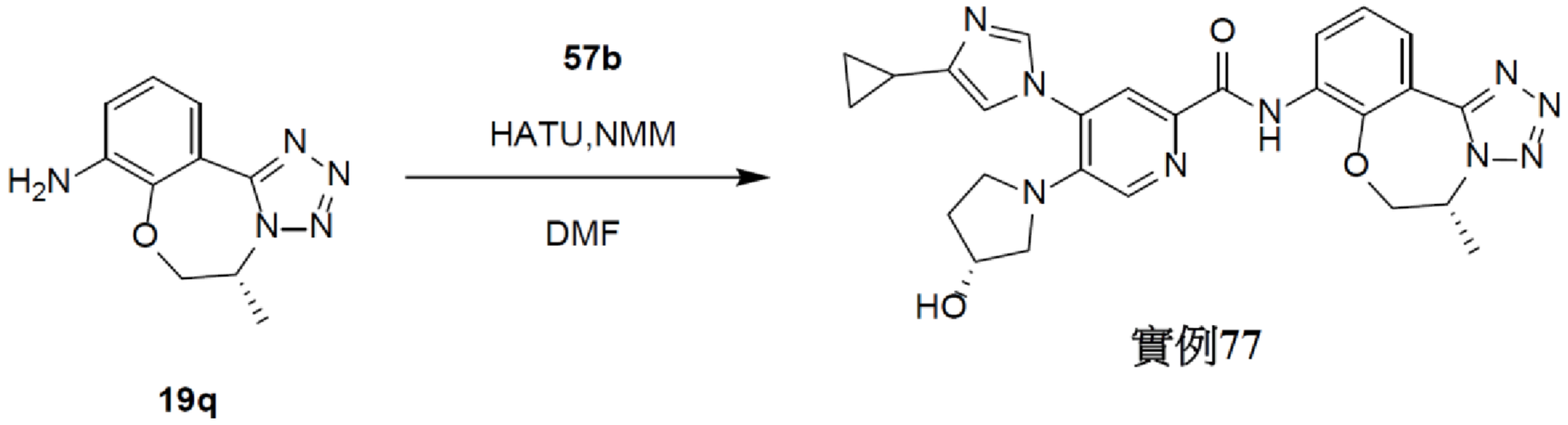


71a　　實例76

【0582】 4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-((S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)-5-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲醯胺(實例76)之合成. 向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶甲酸(**55b**) (20 mg，92.07 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (52.51 mg，138.10 μmol)及NMM (18.63 mg，184.14 μmol，20.24 μL)。之後，向混合物中添加(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁氮呯-8-胺(**71a**) (36.93 mg，110.48 μmol)。在40℃攪拌混合物6小時。LCMS顯示一個具有所需質量的主峰。真空濃縮反應物。藉由製備型HPLC (TFA條件，管柱：Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 100×250 mm 5 μm；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%：20%-50%，10 min)純化殘餘物，得到**實例76**。$[M+1]^+$ ($C_{27}H_{29}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 528.6，LCMS實驗值m/z 528.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.48 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.93 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 2.99 (dt, *J* = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H), 1.17 - 1.17 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H)。

實例S45

【0583】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-N-((R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)吡啶甲醯胺(**實例77**)。

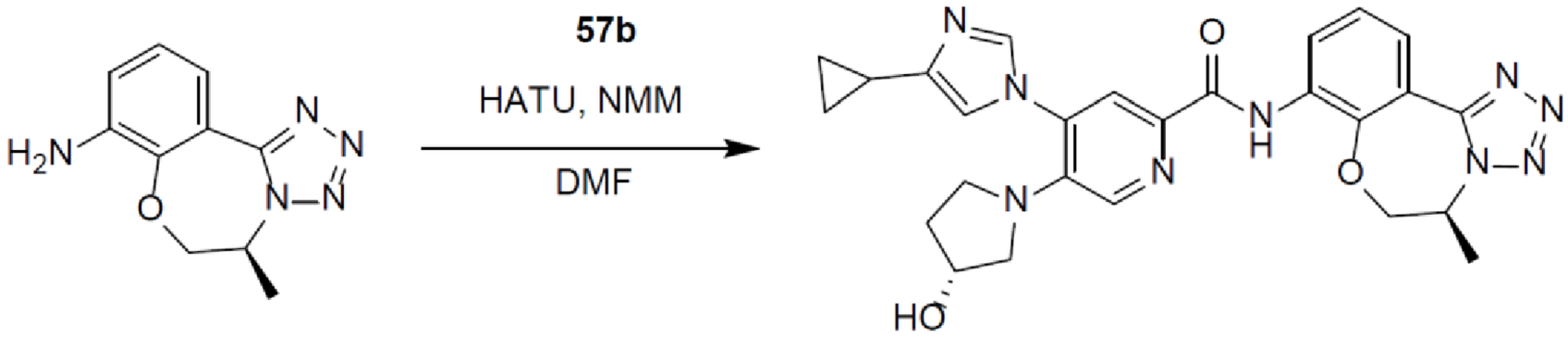


【0584】**4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-N-((R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-基)吡啶甲醯胺(實例77)之合成.** 在N_2下向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(**57b**) (47.03 mg，149.61 μmol)及HATU (87.52 mg，230.17 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加NMM (58.20 mg，575.44 μmol，63.26 μL)及(R)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呯-8-胺(**19q**) (25 mg，115.09 μmol)。在40℃攪拌混合物5小時。將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用水(10 mL×2)洗滌。有機相用鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到**實例77**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 514.2，LCMS實驗值m/z 514.2；^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.64 (dd, *J*=1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, *J*=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.32 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 3H), 2.83 (br d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 3H), 1.67 (d,

J=6.8 Hz, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.75 - 0.65 (m, 2H)。

實例S46

【0585】根據下方提供之流程合成4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-N-((S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(**實例78**)。



71a　　實例78

【0586】4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)-N-((S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-基)吡啶甲醯胺(實例78)之合成. 在N_2下向(R)-4-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶甲酸(**57b**) (65.12 mg，207.16 μmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (105.02 mg，276.21 μmol)、NMM (69.85 mg，690.52 μmol)及(S)-5-甲基-5,6-二氫苯并[f]四唑并[1,5-d][1,4]噁氮呼-8-胺(**71a**) (30 mg，138.10 μmol)。在40℃攪拌混合物2小時。LCMS顯示所需質量。將反應混合物傾入水(5 mL)中，且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層用水(10 mL×2)、鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2，二氯甲烷:甲醇=10:1)純化殘餘物，得到**實例78**。$[M+1]^+$ ($C_{26}H_{27}N_9O_3$)之MS質量計算必須m/z 513.22，LCMS實驗值m/z 514.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1 H) 8.63 (dd, *J* = 7.82, 1.47 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.16 (dd, *J* = 8.07, 1.71 Hz, 1 H) 7.75 (s, 2 H) 7.31 (t, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J* = 0.98 Hz, 1 H) 5.35 - 5.24 (m, 1 H) 4.97 (d, *J* = 3.91 Hz, 1 H) 4.78 - 4.70

(m, 1 H) 4.67 - 4.60 (m, 1 H) 4.26 (br s, 1 H) 3.23 - 3.14 (m, 2 H) 2.82 (br d, *J* = 10.76 Hz, 1 H) 1.91 - 1.76 (m, 3 H) 1.66 (d, *J* = 6.85 Hz, 3 H) 0.79 - 0.84 (m, 2 H) 0.74 - 0.65 (m, 2 H)。

生物實例

實例B1. RBC激酶分析方案

【0587】鹼性反應緩衝液：將20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM MgCl2、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na3VO4、2 mM DTT及1% DMSO用於分析。

【0588】在新製備的鹼性反應緩衝液中製備髓鞘鹼性蛋白(MPB)。將20 ng ASK1激酶遞送至受質溶液中且輕緩地混合。將含化合物之DMSO遞送至激酶反應混合物中(最終DMSO濃度1%)。將市售的33P-ATP遞送至反應混合物中以起始反應。在室溫下培育激酶反應物120分鐘。將反應物點樣至P81離子交換紙(Whatman編號3698-915)上。在0.75%磷酸中充分洗滌濾紙。讀取濾紙上之放射性，且測定IC_{50}值。某些化合物之IC_{50}值提供於下表(表2)中。

表2.

實例	IC_{50} (μM)
1	0.0058
2	0.0091
3	0.0057
4	0.0057
5	0.0058
6	0.0077
7	0.0085
8	0.0117
9	0.0056
10	0.0005
11	0.0054
12	0.0047
13	0.0052
14	0.0042

15	0.0058
16	0.0052
17	0.0109
18	0.0116
19	0.0022
20	0.0060
21	0.0060
22	0.0006
23	0.0009
24	0.0062
25	0.0033
26	0.0080
27	0.0068
28	0.0045
29	0.0041
30	0.0045
31	0.0057
32	0.0031
33	0.0041
34	0.0041
35	0.0025
36	0.0056
37	0.0005
38	0.0006
39	0.0055
40	0.0005
41	0.0057
42	0.0168
43	0.0009
44	0.0156
45	0.0053
46	0.0151
47	0.0068
48	0.0051
49	0.0247
50	0.0039
51	0.3070
52	0.0059
53	0.0064
54	0.0059
55	0.0021
56	0.0352
57	0.0047
58	0.0032
59	0.0042
60	0.0069

61	0.0035
62	0.0051
63	0.0027
64	0.0039
65	0.0033
66	0.0060
67	0.0026
68	0.0018
69	0.0041
70	0.0022
71	0.0053
72	0.0116
73	0.0058
74	0.0398
75	0.0040
76	0.0032
77	0.0047
78	0.0047
79	0.0066
80	0.0057
81	0.0057

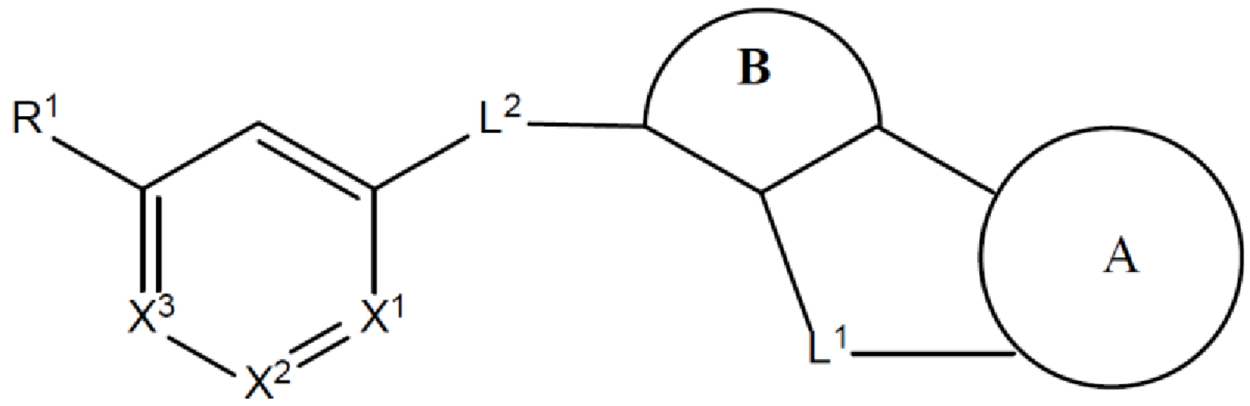
【0589】 藉由鑑定引用而在本文中提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案之揭示內容在此以全文引用之方式併入本文中。

【0590】 儘管已出於清楚理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地描述前述本發明之態樣，但對於熟習此項技術者顯而易知的係將實踐某些改變及修改。因此，本說明書及實例不應理解為限制本發明之範疇。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(IA)化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A　為視情況經取代之5員雜芳基環；

環B　為C_6-C_{10}芳基或5員至10員雜芳基；

L^1　為視情況經取代之C_2-C_6伸烷基或視情況經取代之C_2-C_6伸雜烷基；

L^2　為-CO-NH-、-NH-CO-、-SO_2-NH-或-NH-SO_2-；

R^1　為視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至6員雜芳基、視情況經取代之4員至6員雜環基、-$CONR^{11}R^{12}$或-$SO_2NR^{11}R^{12}$；

R^{11}及R^{12}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基及視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{11}及R^{12}與其所連接之氮原子一起形成4員至7員雜環基；

X^1、X^2及X^3獨立地為CR^2或N；

各R^2 獨立地為氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至10員雜芳基、視情況經取代之4員至10員雜環基、鹵

基、-NO_2、鹵烷基、鹵烷氧基、-CN、-O-R^3、-S-R^3、-N(R^3)(R^4)、-S(=O)-R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$S(=O)_2$-N(R^3)(R^4)、-$S(=O)_2$-O-R^3、-N(R^3)-C(O)-R^4、-N(R^3)-C(O)-O-R^4、-N(R^3)-C(O)-N(R^3)(R^4)、-C(O)-R^3、-C(O)-O-R^3、-C(O)-N(R^3)(R^4)或-N(R^3)-$S(=O)_2$-R^4；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員至10員雜芳基及視情況經取代之5員至10員雜環基；

或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經取代之4員至10員雜環基。

【第2項】

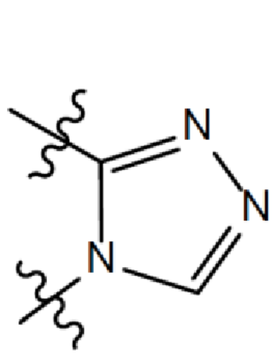
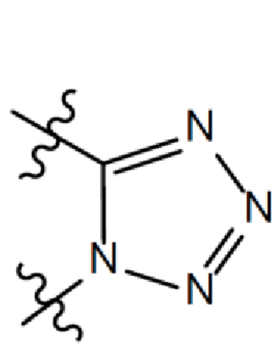
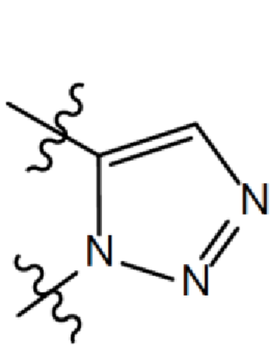
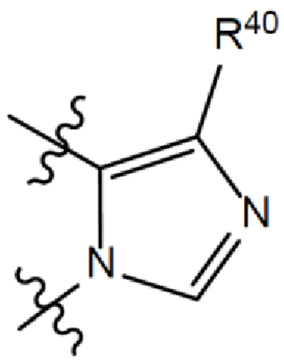
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環B　為苯基。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A　為


、

、

或


；且

R^{40}　為H、C_1-C_6烷基或鹵基。

【第4項】

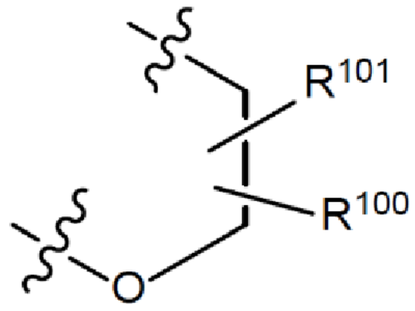
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^1　為-O-L^{10}-；且

L^{10}　為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或視情況經取代之C_1-C_5伸雜烷基。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^1　為  ；且

R^{100}及R^{101}獨立地為H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、鹵基、視情況經取代之C_3-C_5環烷基、視情況經取代之4員至5員雜環基或視情況經取代之5員雜芳基；

或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【第6項】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

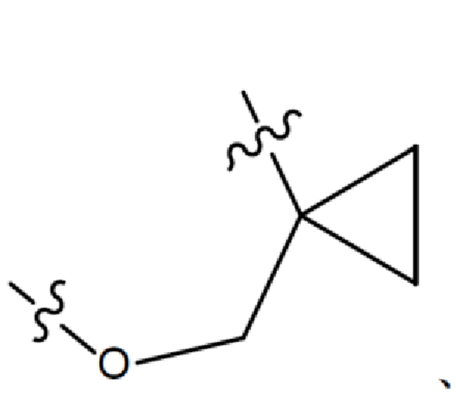
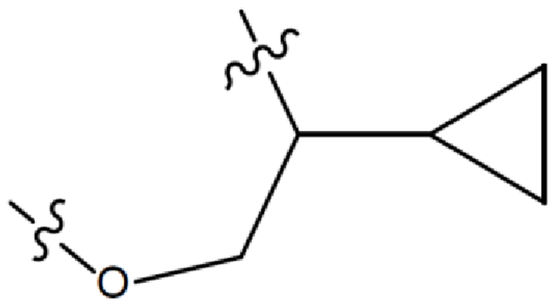
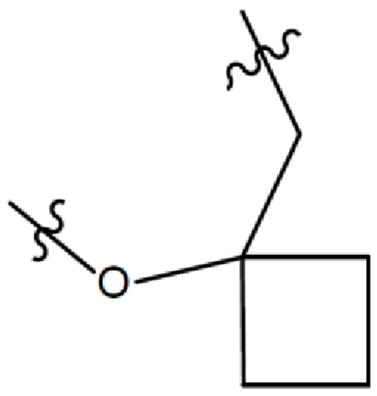
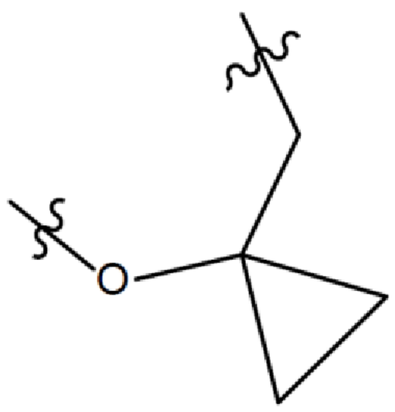
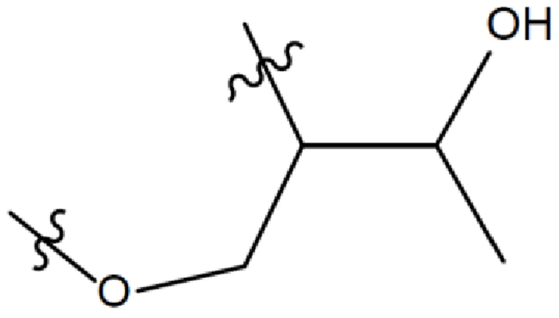
R^{100}及R^{101}獨立地為H；視情況經1至3個羥基或鹵基取代之C_1-C_6烷基；鹵基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基；或視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基；

或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^1　為-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-CH(Me)-、-O-CH_2-$C(Me)_2$-、-O-CH(Me)-CH_2-、-O-CH_2-$CH(CH_2OH)$-、-O-CH_2-$CH(CH_2F)$-、





或


。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^2　為-CO-NH-。

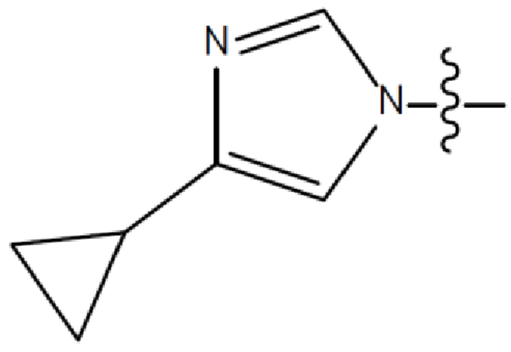
【第9項】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1　為C_3-C_8環烷基、6員芳基、5員至6員雜芳基或4員至6員雜環基，其各自視情況經1至2個C_1-C_6烷基或經一個C_3-C_6環烷基取代，該C_3-C_6環烷基視情況經1至2個選自由C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基組成之群之取代基取代；$-CONR^{11}R^{12}$；或$-SO_2NR^{11}R^{12}$。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1　為 

。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2　為氫；視情況經1至3個鹵基、$-CF_3$、$-OCF_3$、羥基、-CN或-

N(R^3)(R^4)取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-N(R^3)(R^4)取代之C_1-C_6烷氧基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-N(R^3)(R^4)取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-N(R^3)(R^4)取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-N(R^3)(R^4)取代之5員至10員雜芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基、-CN或-N(R^3)(R^4)取代之5員至10員雜環基；或鹵基；且

R^3及R^4獨立地選自由以下組成之群：氫；視情況經1至3個鹵基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之C_3-C_8環烷基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之6員芳基；視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜芳基；或視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之5員至10員雜環基；

或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經1至3個鹵基、C_1-C_6烷基、-CF_3、-OCF_3、羥基或-CN取代之4員至10員雜環基。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1　為N或CR^2；且

R^2　為鹵基。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^2　為CH。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^3　為CR^2；且

R^2　為氫；視情況經1至2個鹵基或羥基取代之C_1-C_6烷基；視情況經1至2個鹵基或羥基取代之C_1-C_6烷氧基；視情況經1至2個C_1-C_6烷基或羥基取代之4員至10員雜環基；-O-R^3；或-N(R^3)(R^4)；且

R^3及R^4獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

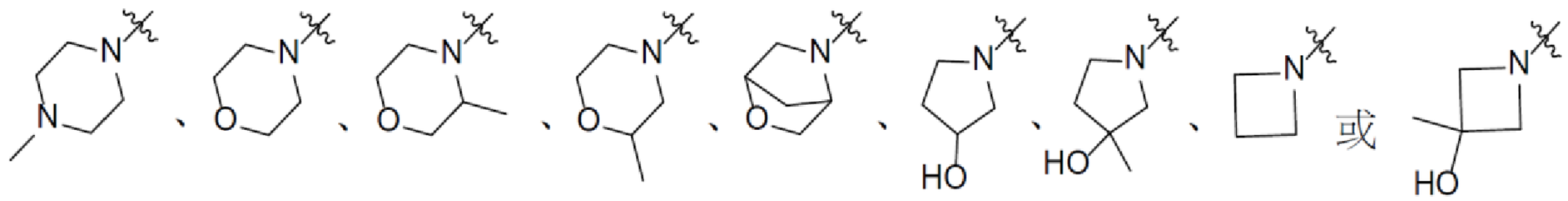
或R^3及R^4與其所連接之氮原子或插入原子一起形成視情況經1至2個C_1-C_6烷基或羥基取代之4員至7員雜環基。

【第15項】

如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^3　為CR^2；且

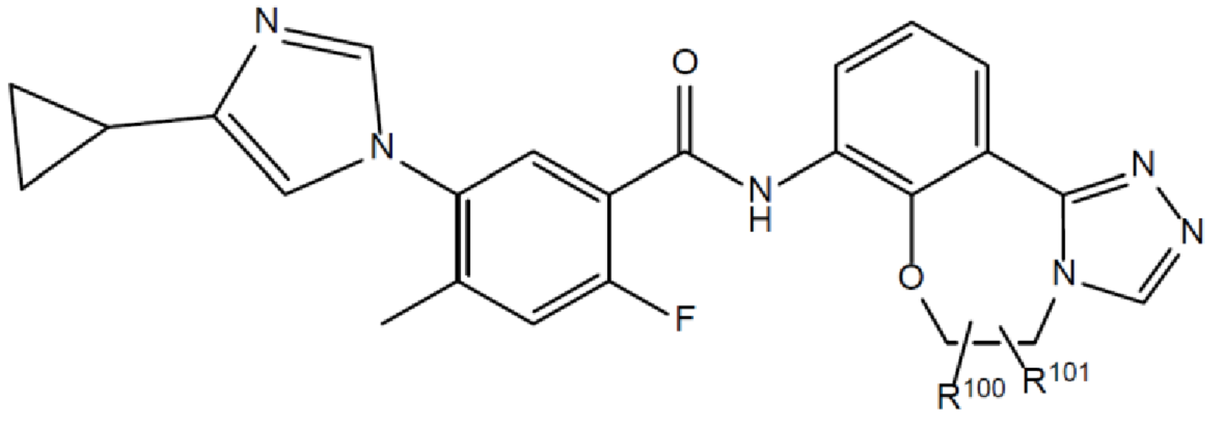
R^2　為H、-CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、



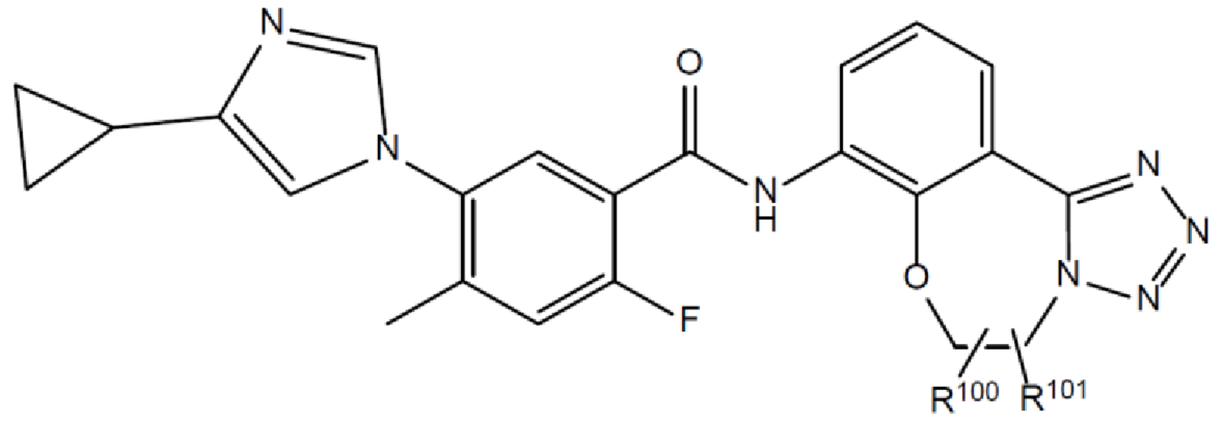
。

【第16項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(5A)或式(5B)：



(5A)



(5B)

其中：

R^{100}及R^{101}獨立地為H；視情況經1至3個羥基或鹵基取代之C_1-C_6烷基；鹵基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之C_3-C_5環烷基；視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之4員至5員雜環基；或視情況經1至3個C_1-C_6烷基、羥基或鹵基取代之5員雜芳基；

或R^{100}及R^{101}與其所連接之一或多個碳原子一起形成C_3-C_5環烷基。

【第17項】

一種選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第19項】

一種抑制ASK1之方法，其包含使ASK1與有效量的如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項18之醫藥組合物接觸。

【第20項】

一種治療由ASK1介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項18之醫藥組合物。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該由ASK1介導之病症為肺動脈高壓(PAH)、糖尿病性腎病、心臟衰竭、血管疾病、神經退化性病症、發炎性疾病或肝病。

【第22項】

如請求項21之方法，其中該病症為肝病。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該肝病為慢性肝病。

【第24項】

如請求項22或23之方法，其中該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。